

ALFREDO RAFAEL DELL'ARINGA

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA ETIOLOGIA
DAS PERDAS AUDITIVAS HEREDITÁRIAS,
PROGRESSIVAS E DE CAUSAS
DESCONHECIDAS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Medicina

SÃO PAULO
1999

ALFREDO RAFAEL DELL'ARINGA

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA ETIOLOGIA
DAS PERDAS AUDITIVAS HEREDITÁRIAS,
PROGRESSIVAS E DE CAUSAS
DESCONHECIDAS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Silvio Antonio Monteiro Marone

SÃO PAULO

1999

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dell'Aringa, Alfredo Rafael

Contribuição ao estudo da etiologia das perdas auditivas hereditárias progressivas e de causas desconhecidas / Alfredo Rafael Dell'Aringa. – São Paulo, 1999.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Área de concentração: Otorrinolaringologia.

Orientador: Silvio Antonio Monteiro Marone.

Descritores: 1. PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL/etiologia 2. PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL/genética

Ana Maria, minha esposa, Rafael e Ana Helena, meus filhos, que certamente
sofreram com tantas ausências, mas, mesmo assim, sempre me incentivaram.
Aos meus pais Luigi e Maria C. Renata. (*in memoriam*)

Ao deficiente auditivo principal motivo deste trabalho, que, em seu anonimato, foi o principal protagonista deste estudo. Esperamos que o esforço empregado por nós e pelos que participaram desta pesquisa venha servir para aliviar, em um futuro próximo, as angustias daqueles que sofrem os males causados por essa doença.

“Como é bela a vida quando há razões para viver” (D.Helder Camara)

“Se pudesse viver novamente, faria muito mais do que fiz para os surdos.
Descobri que a surdez é deficiência muito mais grave do que a cegueira”
(Helen Keller)

“You sheel know the truth and the truth sheel you free” (anônimo)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Lamartine Junqueira Paiva, que com sua calma , paciência e bom senso nos acolheu em nossos primeiros passos na Otorrinolaringologia.

Ao Prof. Dr. Aroldo Miniti, que nos iniciou, apoiou, incentivou, e continua até agora nos transmitindo seu amor pela Otorrinolaringologia. Grande mestre, responsável maior pela nossa formação profissional, acadêmica e ética

Ao Prof. Dr. Silvio Antonio Monteiro Marone, com quem iniciamos nosso aprendizado na Otorrinolaringologia, e quis o destino que fosse nosso Orientador, para que, com sua experiência, pudéssemos realizar mais essa etapa, além do amigo de longa data.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, que sempre soube nos incentivar e com isso fazer com que executássemos este trabalho

Ao Prof. Dr. Eziquiel de Miranda, geneticista que nos deu a primeira idéia de iniciar um trabalho com enfoque para a área de genética.

À Dra. Anete Maria Francisco - Bagnariolli, geneticista, que com sua total disponibilidade, foi de fundamental importância na elaboração dos protocolos, na coleta de dados e análise das famílias entrevistadas, nos introduzindo nos caminhos da genética médica

À Elizabeth Satiko Adachi, fonoaudióloga da FAMEMA, pela presteza e dedicação na avaliação audiométrica dos nossos pacientes.

Ao Prof. Dr. José Fernando Arena, que nos abriu portas com seu prestígio internacional e, também, muito nos entusiasmou e sempre nos cobrou a realização deste trabalho.

Ao Paul S.Ing, PH.D.,geneticista da University of Nebraska, que, com sua simplicidade e desprendimento, acolheu-nos em seu serviço, fornecendo todos os dados de seu trabalho, colaborando, assim, sobremaneira para a elaboração deste estudo.

À Ana Tereza, assistente social da FAMEMA, pela sua paciência em procurar as famílias, manter contato e marcar os atendimentos das famílias que participaram desta pesquisa.

À Teresinha do Carmo Retondano, com quem mantemos laços de grande amizade, desde a época de residência médica, e que permanecem até hoje. Obrigado por sempre nos acolher como filhos desta instituição, demonstrando a grande amizade que nos une.

Ao Prof. Dr. José Alexandre Médicis da Silveira, que também conosco convive desde o início de nossas carreiras, e sempre nos incentiva, com sua experiência e grandeza.

Aos colegas da Clínica de ORL da FMUSP, que conviveram e convivem conosco, e que sempre nos apoiaram e incentivaram.

Aos colegas Otorrinolaringologistas, residentes da Disciplina de ORL da FAMEMA, que nos ajudaram também na elaboração deste trabalho.

À Maria Márcia Alves, que juntamente com os demais funcionários da Disciplina de ORL da FMUSP, alertaram-nos para as necessidades estatutárias da Pós-graduação.

Aos meus primos Júlio e Fabíola, que me acolheram durante esses anos em seu lar, o que tornou possível realizar este trabalho.

A todos colegas e funcionários da FAMEMA, que nos deram suporte neste estudo.

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 5 |
| 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 17 |
| 3.1. CASUÍSTICA | 17 |
| 3.2. MÉTODOS | 18 |
| 4. RESULTADOS..... | 19 |
| 4.1 INFORMAÇÃO GENÉTICA FAMILIAL | 19 |
| <i>Família n.º 01.....</i> | <i>20</i> |
| <i>Família n.º 02.....</i> | <i>21</i> |
| <i>Família n.º 03.....</i> | <i>22</i> |
| <i>Família n.º 04.....</i> | <i>24</i> |
| <i>Família n.º 05.....</i> | <i>25</i> |
| <i>Família n.º 06.....</i> | <i>27</i> |
| <i>Família n.º 07.....</i> | <i>29</i> |
| <i>Família n.º 08.....</i> | <i>30</i> |
| <i>Família n.º 09.....</i> | <i>31</i> |
| <i>Família n.º 10.....</i> | <i>32</i> |
| <i>Família n.º 11.....</i> | <i>33</i> |
| <i>Família n.º 12.....</i> | <i>34</i> |
| <i>Família n.º 13.....</i> | <i>35</i> |
| <i>Família n.º 14.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Família n.º 15.....</i> | <i>37</i> |
| <i>Família n.º 16.....</i> | <i>38</i> |
| <i>Família n.º 17.....</i> | <i>39</i> |
| <i>Família n.º 18.....</i> | <i>41</i> |

| | |
|--|-----------|
| <i>Família n.º 19</i> | 42 |
| <i>Família n.º 20</i> | 43 |
| <i>Família n.º 21</i> | 44 |
| <i>Família n.º 22</i> | 45 |
| <i>Família n.º 23</i> | 46 |
| <i>Família n.º 24</i> | 47 |
| <i>Família n.º 25</i> | 48 |
| <i>Família n.º 26</i> | 49 |
| <i>Família n.º 27</i> | 50 |
| <i>Família n.º 28</i> | 51 |
| <i>Família n.º 29</i> | 52 |
| <i>Família n.º 30</i> | 53 |
| <i>Família n.º 31</i> | 55 |
| <i>Família n.º 32</i> | 57 |
| <i>Família n.º 33</i> | 58 |
| 4.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS | 60 |
| 4.2-1. Informação populacional | 60 |
| 4.3. INFORMAÇÃO AUDIOLÓGICA..... | 64 |
| 5. DISCUSSÃO | 68 |
| 6. CONCLUSÕES | 79 |
| 7. ANEXOS..... | 81 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 85 |

Lista de Abreviaturas

ABO - Tipos sanguíneos A - B - AB - O

Fta - Abr - Sorologia para lues

Rh - Fator Rh

HAR - Hereditariedade Autossômica Recessiva

HAD - Hereditariedade Autossômica Dominante

Unesp - Universidade do Estado de São Paulo

DIR - Direção Regional de Saúde do Estado de São Paulo

RCAPAH - Registro e Centro de Apoio das Perdas Auditivas Hereditárias

dB – Decibéis

Resumo

Dell'Aringa, A.R. **Contribuição ao estudo das Disacusias hereditárias, progressivas e de causas desconhecidas** . São Paulo, 1999, 118 pg. .
Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo

O autor estudou famílias com surdez hereditária, congênita e de causas desconhecidas, na região da cidade de Marília, Estado de São Paulo (Brasil). Foram analisadas 33 famílias, com 100 pessoas afetadas. A história familiar de cada uma, abrangeu no mínimo três gerações. Todo paciente afetado, e seus familiares, que foram avaliados, submeteram-se a exame otorrinolaringológico, audiológico, laboratorial e radiológico. Heredogramas foram analisados para se avaliar o tipo de transmissão em cada família (dominante, recessivo, ligado ao cromossomo X, genético desconhecido, não genético e de causa desconhecida). Verificou-se ainda a faixa etária predominante, a lateralidade, o grau de surdez, a evolução da perda auditiva, o tipo da curva audiométrica e o tipo da perda auditiva. O autor criou o Registro e Centro de Apoio das Perdas Auditivas Hereditárias (RCAPAH), baseado no HHIRR(Hereditary Hearing Impairment Registry Resource), existente no Boystown Hearing Loss Research Registry, da University of Nebraska, Omaha, U.S.A. Esse Registro fornece informações sobre avanços genéticos, aconselhamento e informes para as famílias, profissionais da saúde, sobre descobertas e avanços na genética da surdez, através de um informativo. Nesse estudo, o autor encontrou nas famílias analisadas, uma distribuição de transmissão de: 61% recessivas, 12% dominantes, 18% desconhecidas ou não genéticas, e 9% não genéticas. Quanto à faixa etária obtivemos 83%. Quanto à orelha comprometida 100% bilateral. Quanto ao grau de severidade, obtivemos surdez profunda em 65% dos casos, 25% severas, 9% moderadas, e 1% leve. Quanto à evolução encontramos 83% não progressivas e 17 % progressivas. Em relação ao tipo de curva audiométrica, encontramos 92% do tipo plano, 7% com queda em frequências agudas e 1% com queda em frequências graves. Com relação ao tipo de perda, obtivemos 99% neurosensorial e 1% condutiva.

Abstract

Dell'Aringa, A.R. **Contribution to the study of the Etiology of the Hereditary, Progressive and Unknown Hearing Loss Etiology.** São Paulo, 1999 118 pg. These (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

The author studied families with Hereditary, Progressive, and Unknown Deafness in the Marília region, São Paulo, Brazil, between October 1996 and December 1998.

During that time, 33 families with 100 persons affected were found. The family history of each family included at least three generations.

All affected patients, and patterns, that was available had the following examined: otolaryngology (ear, nose, throat and mouth); audiological, blood examination , and radiological.

Pedigrees were analyzed for the type of transmission in each family (dominant, recessive, X-linked, unknown genetic, non-genetic or unknown).

The author created a Registry and Center of Support for Hereditary Hearing Loss, based upon the Boystown Hearing Loss Research Registry. These registries provide information to aid genetic counseling and inform families and health care providers about research and advances in genetic deafness by a newsletter.

The distribution of transmission in the families are as follows: 61% recessive, 12% dominant, 18% unknown or non genetic, and 9% non-genetic ,according the age founded 83% between 0 and 1 year, according the ear 100% bilateral, according the severity 65% with profound, 25% with severe, 9% moderate and 1% superficial, according the evolution 83% no progressive, 17% progressive, according the type 92% plane, 7% loss on acute and 1% on grave, according the loss, 99% neurosensorial, 1% conductive.

1. INTRODUÇÃO

O estudo e a história da genética humana é diferente do estudo e da história da genética vegetal e animal. As semelhanças entre pais e filhos, entre as famílias, como também, a existência de doenças hereditárias, intriga os cientistas e os médicos através dos anos. Entretanto, algumas descrições sistemáticas de doenças hereditárias no homem foram descritas antes do século X, sendo que as primeiras referências de perdas auditivas aparecem no século XVI, MOTULSKI (1959).

Vários autores já faziam referência sobre o termo genética médica antes do século X. Assim, MALPERTIUS, em 1752, publicou a descrição de uma família com polidactilia em quatro gerações e demonstrou que essa característica poderia ser igualmente transmitida por pai e mãe. Demonstrou ainda, por cálculos de probabilidade, que o acaso sozinho não poderia descrevê-la. As características ligados ao sexo, como daltonismo e hemofilia, foram estabelecidas no final do século VIII e início do IX. PORTAL, em 1808, publicou a primeira edição de um tratado intitulado “*Considérations sur la Nature et traitement de quelques maladies héréditaires ou de famille*”, onde faz referências a doenças hereditárias. Posteriormente, em 1814, um livro intitulado “*A Treatise on the Supposed Hereditary Properties of Disease*”, publicado em Londres por JOSEPH ADAMS, descreve os princípios gerais da genética médica que são válidos até hoje, 185 anos depois.

O objetivo desse livro foi o de prover um guia para o entendimento da hereditariedade humana através da transmissão de doenças genéticas.

O autor descreve também uma família com otoesclerose ao longo de quatro gerações e reconhece sua hereditariedade, conforme relatado por MOTULSKI (1959).

A perda auditiva devido à herança autossômica recessiva (HAR) foi primeiramente descrita no século XVI por SCHENCK, através de estudo entre primos em primeiro grau com perda auditiva profunda congênita e que tinham pais normais. A importância da consangüinidade parental para a perda auditiva devido à HAR foi sugerida, pela primeira vez, em 1875, por WILLIAM WILDE. Perdas auditivas devido à herança autossômica dominante (HAD) foram descritas antes do século XVII. HARTMANN, em 1880, mostrou evidências da transmissão autossômica dominante e da transmissão autossômica recessiva, entretanto, esses termos não eram usados na época. O autor também enfatizou a importância da consangüinidade para a transmissão autossômica recessiva em perdas auditivas. Em 1882, POLITZER refere que “a causa mais freqüente de surdez congênita é a hereditariedade, incluindo a transmissão direta, através dos pais, como também a indireta através dos antepassados, e casamentos consangüíneos entre parentes”. A perda auditiva ligada ao cromossomo X foi, provavelmente, descrita pela primeira vez por KRAMER, em 1863, entretanto, o reconhecimento das características de herança paterna só foi feito em 1930 por DOW e POYNTER (GORLIN, 1995).

Na metade do século XIX, dois autores, com pontos de vista diametralmente opostos, serviram para tirar a otologia do charlatanismo e colocá-la num nível de credibilidade clínica de disciplina. O primeiro, WILHEIM KRAMER (1801-1875), não aceitava que a surdez poderia ser hereditária, entretanto, ele admitia que crianças surdas e mudas freqüentemente tinham numerosos primos surdos-mudos, tanto do sexo masculino como do sexo feminino.

O segundo autor, WILLIAM WILDE (1815-1876), ao contrário, identificou heredogramas com transmissão da doença por uma causa hereditária e distinguiu entre esses heredogramas elevada proporção de casamentos consangüíneos. WILLIAM WILDE, dessa forma, não somente identificou a surdez hereditária dominante e recessiva, como também enfatizou o excesso de homens entre pessoas com surdez congênita, o que pode ser explicado pelo modo de transmissão recessivo ligado ao cromossomo X.

Assim, no contexto das doenças genéticas humanas, as três formas da herança mendeliana foram documentadas por WILLIAM WILDE uma década antes de Mendel publicar suas observações, em meados de 1865, conforme relatado por REARDON (1992).

A cada ano nascem, aproximadamente, de 2 000 a 4 000 crianças com surdez profunda nos EUA, segundo BERGSTROM et al.(1971). Aproximadamente, de 35% a 50% desses casos podem ser classificados como de origem genética e, provavelmente, mais de 1/3 desses casos são sindrômicos, isto é, associados com outras anomalias.

Portanto, surdez hereditária não é rara, ocorrendo algumas vezes entre 1 para cada 650, e 1 para cada 2000 crianças em idade escolar nos EUA, de acordo com SANK, KALLMAN (1963) e BROWN (1967).

O mapeamento e a caracterização molecular dos genes causadores de surdez e a identificação dos seus produtos e funções correspondentes significarão uma contribuição extraordinária à compreensão da patogênese da surdez. Esses conhecimentos poderão ser utilizados no diagnóstico pré-natal, na detecção de heterozigotos para genes recessivos e no diagnóstico e tratamento dos afetados, segundo SILVA e DUARTE (1995).

Mais recentemente, entre nós, os trabalhos que enfocam precisamente essa etiologia, encontramos o estudo realizado por LONGHETANO, que, em 1995, estudou 140 pacientes retrospectivamente e 88 pacientes de forma prospectiva, portadores de disacusia profunda bilateral, neurosensorial, com etiologia genética comprovada ou suspeita. Analisando essas duas casuísticas, encontrou 33.5% com herança autossômica recessiva, 10.6% com herança autossômica dominante, 1.5% ligada ao cromossomo X. Em 30% dos casos foi observada a consangüinidade, e em aproximadamente 59% dos casos a etiologia foi de causa desconhecida.

Posteriormente, DUARTE e SILVA, em 1997, também publicam um trabalho, por meio do qual estudam uma população institucionalizada, enfatizando a etiologia genética. Analisaram 557 crianças deficientes auditivas da cidade do Recife, Pernambuco, (Brasil), tendo encontrado 13% dos casos de surdez de etiologia genética.

Destes, 87.7% tinham surdez por herança autossômica recessiva, 8.8% por herança autossômica dominante, 3.5% por herança recessiva ligada ao cromossomo X, 4.3 % surdez genética sindrômica, 41.5% surdez de etiologia adquirida e 45.5% dos casos surdez de etiologia desconhecida.

Na Semana Nacional de Prevenção da Surdez, realizada de 10 a 12 de novembro de 1997, foram entrevistadas 94 678 pessoas, sendo que deste total 68 435 realizaram exames e 60 263 foram considerados completos e entraram na estatística. O número de questionários e exames que puderam ser computados para os resultados finais (60 263), por estarem perfeitamente preenchidos, é amostra significativa em termos estatísticos. Por outro lado, a amostra cobriu amplamente o território nacional e cidades pequenas, médias e grandes.

Essa campanha vem confirmar nosso objetivo de estar fazendo um diagnóstico mais preciso nas disacusias de causas hereditárias, progressivas e de causas desconhecidas, frente ao número alarmante de casos que foram constatados.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a deficiência auditiva afeta cerca de 10% da população mundial, sendo a principal causa de deficiência física crônica, sem tratamento no mundo. Esse percentual pode variar de acordo com as condições sócio-econômicas de cada país; características da população local como raça, sexo, hábitos, estado nutricional e imunológico; ocupação profissional; cultura; e, principalmente, o grau de informação sobre a prevenção.

Estima-se em cerca de 350 mil o número de indivíduos afetados pela deficiência auditiva severa e profunda em nosso país, conforme relatado por BENTO et al. (1998).

Por estes motivos, tivemos por objetivo no presente trabalho, realizar um estudo na região da cidade de Marília, Estado de São Paulo (Brasil), das etiologias dos casos de deficiência auditiva: hereditárias, progressivas e de causas desconhecidas, verificando a faixa etária predominante, a lateralidade, o grau de surdez, a evolução da perda auditiva, o tipo da curva audiométrica, o tipo de perda auditiva e o tipo de transmissão genética predominante.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A deficiência auditiva apresenta elevada prevalência na população, acometendo cerca de 5% das crianças em idade escolar e 10% da população adulta, segundo DAVENPORT (1990). O consenso sobre a etiologia e prevalência das perdas auditivas em crianças é difícil de se estabelecer, de acordo com DAVIDSON et al. (1989). A prevalência depende, além dos testes de tipagem, dos tipos de perdas auditivas e da idade da avaliação. Muitas perdas auditivas do tipo neurosensorial apresentam uma causa genética, estimando-se que essas perdas hereditárias afetem 1 em cada 2000 nascidos vivos e seja responsável por mais de 50% da surdez severa na infância, de acordo com FRASER (1976a); e McKUSICK (1992), sendo geralmente influenciadas pela consangüinidade. Além disso, sua prevalência não está bem definida devido aos poucos dados informativos disponíveis de heredogramas com dados audiológicos de ancestrais afetados, conforme CREMERS et al (1988).

A grande maioria dos casos de surdez genética é quase exclusivamente monogênica, isto é, devido a um único gene e altamente heterogênea, de acordo com FUKUSHIMA et al.(1995), podendo ser dominante, recessiva ou ligada ao cromossomo X. Há, também, os de causas desconhecidas, sendo todos esses tipos clinicamente indiferenciados, segundo FRASER (1976a).

Mais de 200 formas de surdez genética são conhecidas, podendo ocorrer como anomalia isolada ou apresentar-se associada a outras características clínicas herdadas, formando um fenótipo reconhecido de síndromes genéticas específicas, segundo ARNOS (1994), e SILVA e DUARTE (1995). Cerca de 30% dos pacientes com surdez hereditária apresentam síndromes específicas; nos restantes 70% a surdez é isolada, não sindrômica. A maioria dos tipos de surdez hereditária, sindrômicos e não sindrômicos, resulta de mutações gênicas simples. O padrão autossômico recessivo de herança está envolvido em mais de 75% dos casos; a herança dominante responde por 10 a 20% dos casos, e a herança ligada ao X, por 2 a 3%, de acordo com REARDON (1992) e FUKUSHIMA et al. (1995).

Os tipos de surdez herdadas como herança autossômica recessiva, clinicamente indiferenciada, são os mais comuns, contribuindo, aproximadamente, com 80% de todos os casos de perda auditiva neurosensorial severa. Uma das dificuldades de se estabelecer um diagnóstico preciso da etiologia da surdez é que, principalmente nos casos envolvendo a hereditariedade, esses casos são isolados na família. A menos que essas famílias sejam muito grandes e o aparecimento de deficientes auditivos seja mantido durante várias gerações, freqüentemente a história de uma característica herdada de modo autossômica recessiva não é bem documentada, devido ao fato dos portadores do gene recessivo serem normais.

Portanto, é difícil dizer se um caso esporádico de perda auditiva na infância está relacionado a causas ambientais ou a um gene recessivo.

Outra dificuldade é que um grande grupo desses casos isolados pode também ser devido à surdez de caráter dominante, provavelmente como resultado de mutações novas ou por penetrância incompleta em gerações anteriores. Portanto, a incidência familiar pode ser usada somente em algumas instâncias para distinguir entre essas várias possibilidades.

Além disso, as causas adquiridas de surdez podem ser confundidas com causas hereditárias, quando não pode ser possível, retrospectivamente, identificar o agente etiológico, sendo esse reconhecimento mais dependente da anamnese do que dos dados clínicos avaliáveis, de acordo com FRASER (1976a); VOGUL e MOTULSKY (1986) e KIMBERLING (1995).

A história familiar pode oferecer indicações quanto ao modo de herança da surdez. Quando dois ou mais irmãos são afetados, tendo os pais ou outros parentes normais, o modo de transmissão dessa herança é reconhecidamente recessiva, e quando os indivíduos surdos são exclusivamente homens, pode-se relacionar a uma herança recessiva ligada ao X. Quando os pais são consangüíneos, isto é, há um grau de parentesco entre eles, a surdez é devida à herança autossômica recessiva, e isso é correto afirmar mesmo existindo somente uma criança afetada.

Quando um ou mais irmãos são afetados e também seus parentes, como pais, filhos, tios, sobrinhos, avós e primos, isto é, quando há indivíduos surdos ao longo de várias gerações, a diferenciação do modo de herança pode ser difícil, sendo que um dos indícios que podem ajudar no diagnóstico é a presença de surdez unilateral ou bilateral moderada nos parentes, como fortemente sugestivo de herança autossômica dominante segundo SMITH (1939); EVERBERG (1960 a, b) e FRASER(1976a).

O audiograma pode ser de alguma ajuda nesses casos. Assim, se a surdez neurosensorial for de caráter dominante, de modo geral, ela tende a ser mais suave que a de caráter recessivo, isto é, alguns dados mostram que a surdez moderada está mais relacionada ao modo de transmissão dominante e que a surdez severa está relacionada ao modo de transmissão recessiva, além de apresentar uma forma da curva mais plana. Certamente, esses problemas se aplicam somente à surdez clinicamente indiferenciada etiologicamente, e o reconhecimento de qualquer síndrome associada terá um maior grau de precisão diagnóstica tão logo a herança seja estabelecida, segundo FRASER (1976a).

A penetrância reduzida e a expressividade variável dos alelos também podem trazer problemas de reconhecimento do tipo de herança da surdez, já que podem surgir em tipos de surdez dominante, indiferenciados clinicamente, que se manifestam através de uma surdez moderada, ou até mesmo pela ausência em alguns portadores, ou somente pelo envolvimento unilateral em outros. A surdez pode ser definida em termos tanto social como biológicos, e pessoas que têm perda auditiva moderada ou unilateral podem não se considerar como surdas nesse conceito social, ou podem até não ter conhecimento de sua surdez. Isso deixa claro, portanto, que é difícil fazer o diagnóstico de natureza dominante da surdez, especialmente se o estudo audiométrico cuidadoso dos parentes próximos não forem pesquisados, segundo FRASER (1976a).

Essas dificuldades estão sendo superadas por métodos modernos de triagem (“*screening*”) para perdas auditivas em escolas.

Crianças em idade escolar podem ser consideradas como portadoras de surdez neurosensorial significativa quando o mesmo nível de perda auditiva em seus pais e em gerações prévias passou despercebido durante a vida.

De fato, é muito comum, para esse tipo de perda auditiva, pais e outros parentes serem identificados pela primeira vez durante a investigação familiar, devido à dificuldade da criança em conseguir acesso aos testes de triagem (“*screening*”), de acordo com FRASER (1976a).

As perdas condutivas causam problemas educacionais ou sociais, como a segregação, e talvez somente alguns casos são incluídos nos levantamentos. Nenhum exemplo tem sido descrito como surdez condutiva autossômica recessiva clinicamente indiferenciada. Esse tipo de perda auditiva, com algum componente familiar expressivo, é muito possivelmente decorrente de uma herança autossômica dominante, ou mais raramente, a uma herança recessiva ligada ao X, segundo MORRISON (1967).

O tipo mais comum de perda auditiva do tipo condutiva é a otoesclerose, usualmente uma doença de adolescente ou adulto, predominando no sexo feminino, podendo, ocasionalmente, ocorrer em crianças. Entretanto, algum tipo de surdez condutiva autossômica dominante indiferenciada clinicamente pode ocorrer devido a malformações dos ossículos da orelha média, ou da orelha interna, de acordo com ANDERSON e BARR (1967).

Alguns estudos sistemáticos têm sido realizados para o conhecimento da surdez neurosensorial em adolescentes ou adultos vivos.

Para alguns autores, a surdez neurosensorial é inevitável com o progresso da idade, assim como são complexas as causas envolvendo a interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais.

Entretanto, herança autossômica dominante devido a um único gene, provavelmente, tem um papel importante na causa dos mais extremos níveis de perda auditiva, segundo FRASER (1976a).

Outras perdas auditivas, como a surdez moderada dominante e clinicamente indiferenciada, assim como a otoesclerose, estão fora da classificação porque raramente causam prejuízo educacional. Algumas vezes, entretanto, perdas severas em crianças podem ocorrer em uma família na qual a expressão de um alelo mutante é mais comumente transmitido para adolescentes ou adultos.

É possível que muitos alelos mutantes distintos estejam envolvidos na causa desse tipo de surdez dominante, e essa heterogeneidade genética possa estar refletida pela diferença intrafamiliar, como na audiometria dos familiares que foram descritos, segundo FRASER (1976a).

MÄRTENSSON (1960), WILLIAMS, ROBLEE (1962) e KONIGSMARK et al. (1970) descreveram várias famílias sobre as quais os exames audiométricos mostram que as frequências médias estão comprometidas nos indivíduos afetados, enquanto que em outras famílias relatadas pela Vanderbilt University Hereditary Deafness Study Groups (1968) e por KONIGSMARK et al. (1971), ao contrário, mostram que as frequências graves estão mais preferencialmente comprometidas. Pode ser notado que tais padrões audiométricos não são comuns em crianças com surdez profunda, sendo que nessas, caracteristicamente, ocorre perda auditiva em altas frequências e perda auditiva plana em todo o intervalo de frequências, segundo FRASER (1976a).

A surdez de percepção autossômica dominante, incluindo as formas com diferentes audiogramas acima mencionados, é geralmente de caráter progressivo, de acordo com STEPHENS e DOLOWITZ(1961); HUIZING et al.(1966); TEIG (1968); LENZI (1969). Essa perda é particularmente fácil de documentar porque esse tipo de doença geralmente começa em uma idade em que a realização de uma série de exames audiométricos podem ser aplicados.

Se a forma comum de surdez profunda autossômica recessiva em crianças pode ser progressiva ou não é um problema que ainda não foi resolvido satisfatoriamente. Como as audiometrias normalmente não são realizadas em recém-nascidos e crianças na faixa etária de até 04 anos, é praticamente impossível de se determinar o quanto a perda é rapidamente progressiva nas primeiras semanas ou meses de vida e também de se determinar se tal surdez é verdadeiramente congênita ou estacionária.

A detecção inicial da surdez por volta dos dois anos de idade ou mesmo mais tarde não constitui evidência suficiente para diagnosticar uma lesão como não congênita, já que esta detecção tardia pode ter como causa uma simples falha no reconhecimento ao longo desse período, porque os pais, geralmente, eram relutantes em admitir a possibilidade de surdez em seus filhos quando estes apresentavam dificuldade na aquisição da linguagem, segundo FRASER (1976a).

Alguns exemplos de crianças com perda auditiva progressiva de caráter autossômico recessivo já foram documentados, de acordo com JOHNSEN (1954) e MENGEL et al. (1967).

Entretanto, não está bem elucidado se os alelos mutantes envolvidos na causa desse tipo de surdez são os mesmos que provocam a forma mais comum de surdez de caráter autossômico recessivo, que é a não progressiva, podendo ser perigoso basear-se somente nesse critério e correlacionar esse fato à hipótese de heterogeneidade genética, de acordo com FRASER (1976a).

BARR e WEDENBERG (1965) colocaram sugestivas evidências de que a progressão da surdez é incomum nos casos de surdez hereditária, porém os exemplos que eles analisaram parecem ser casos de surdez dominante e não de surdez recessiva.

Evidências com animais em laboratório, como as com ratos, segundo DEOL (1968); e com gatos, segundo BOSHER e HALLPIKE (1966), sugerem que em muitas formas hereditárias de surdez, o comprometimento coclear não é congênito, mas ocorre rapidamente em uma época breve da existência pós-natal. Esse ponto é, sem dúvida, de grande importância teórica. Se o principal comprometimento da lesão coclear for pós-natal, antes de ser pré natal e nato, as chances de se desenvolverem métodos de prevenção de surdez em crianças de risco são muito maiores.

O grau de perda auditiva pode ser extremamente variável em diferentes indivíduos cuja surdez tenha o mesmo mecanismo genético. Assim, uma grande quantidade de variações pode ocorrer entre pessoas surdas de uma mesma família ou até entre um período de dois anos no mesmo indivíduo.

Essa tendência é vista como mais uma pronunciada extensão, quando as audiometrias dos pais são estudadas em pessoas de diferentes famílias, mas com o mesmo tipo genético de surdez. Portanto, qualquer tentativa de definição para entidades genéticas específicas, simplesmente com base nos pais, tem que ser tratada com cautela.

Pode-se enfatizar que, na grande maioria dos casos de surdez clinicamente indiferenciados, a progressão da perda auditiva não é conhecida e a audiometria dos pais não são específicas. Portanto, esse critério ontológico não pode ser usado como uma maneira de definir etiologicamente bases para a surdez, segundo KONIGSMARK et al. (1970).

Muitas outras evidências para ajudar na definição de distintas entidades genéticas poderão ser descobertas no futuro para melhor definição das anormalidades da função coclear, e também pelo estudo radiológico do aparelho auditivo.

Estudos anteriores têm mostrado que uma surdez clinicamente indiferenciada, quando presente em dois ou mais membros de uma mesma família, é mais provável ser devido à uma herança autossômica dominante ou recessiva, ao invés de adquirida, ou devido a distintos tipos de causas. Entretanto, algumas dificuldades nos diagnósticos aparecem quando há um caso isolado de surdez em uma família e a perda auditiva não pode ser realmente descrita como uma causa conhecida. Nessas situações, a proporção de casos, nos quais a surdez é decorrente de causa adquirida não identificável, é bastante alta.

Esse grupo de casos isolados aparece com bastante frequência em todos registros de pessoas com surdez, e a perda auditiva é geralmente designada como desconhecida ou, mais propriamente, como não identificada, segundo FRASER (1976a).

Na etiologia da surdez de causa aparentemente desconhecida, deve ser importante estabelecer, o mais rápido possível, a causa da perda auditiva profunda em crianças. Isto representa não somente um esforço ou um interesse acadêmico, mas, ao contrário, tem uma implicação prática importante.

Assim, os pais dessas crianças poderão ser racionalmente orientados se eles quiserem saber a probabilidade de transmissão da surdez para um novo filho, e as crianças também poderão saber a probabilidade de transmitir o seu problema para futuros filhos, principalmente a partir de casamentos com outra pessoa surda, de acordo com FRASER (1976b).

Além do aspecto relevante dos problemas de aconselhamento, o estudo das causas de surdez é de fundamental importância, servindo como linha básica que pode ser usada como um guia para programas de prevenção ou mesmo para programas que visem à uma redução na magnitude do problema. A surdez adquirida pode, certamente, ser prevenida através de cuidados médicos e de programas de educação e prevenção eficientes, refletindo na diminuição do aparecimento de surdez por essa causa evitável, segundo FRASER (1976b).

A cada ano, nascem, nos Estados Unidos da América do Norte, entre 2 000 a 4 000 crianças com surdez profunda, segundo BERGSTROM et al. (1971).

Aproximadamente, de 35% a 50% desses casos podem ser classificados como genético, e, provavelmente, mais de 1/3 desses são síndrômicos, isto é, associados com outras anomalias.

Portanto, surdez hereditária não é rara, ocorrendo algumas vezes entre 1 para cada 650, e 1 para cada 2 000 crianças em idade escolar nos Estados Unidos da América do Norte, segundo SANK e KALLMAN (1963) e BROWN (1967).

O desenvolvimento e função da orelha são dependentes de centenas ou mesmo milhares de genes interagindo entre si e com o ambiente intra e extra uterino. Assim, a forma de caracol, por exemplo, depende de vários genes (herança multifatorial), mas isso pode ser alterado por uma simples mutação em um único gene. O mesmo se aplica à orelha externa, aos ossículos, à janela oval, à tuba auditiva, à parte membranosa e óssea labiríntica, aos canais semicirculares, ao utrículo e sáculo, e ao nervo vestibulo coclear. Também o balanço entre a perilinfa e a endolinfa e os elementos cocleares estão sob controle genético, de acordo com KONIGSMARK e GORLIN (1976).

As causas de perda auditiva variam de região para região, de país para país, e de comunidade para comunidade. Comunidades nas quais os casamentos são entre parentes apresentam uma maior frequência de surdez hereditária. DAR e WINTER (1969), estudando uma comunidade judaica chamada Amish no norte da África, onde casamentos consangüíneos são comuns, encontraram aproximadamente 70% dos casos de surdez devido a um modo recessivo de herança. É interessante notar que a taxa de prevalência para surdez nos Estados Unidos é cerca de 0.4 para 1 000 quando comparada à detectada na comunidade Amish, que é de 1.8 para 1 000.

Em vários estudos de consangüinidade têm sido encontradas taxas entre 7 e 12%, segundo HOPKINS (1954); VAN EGMOND (1954) e BROWN (1969).

Causas não hereditárias de perdas auditivas, como aquelas decorrentes de doenças infecciosas (rubéola, otite média, meningite), refletem um período sazonal e epidêmico flutuante, assim como a variação geográfica e sazonal. Nos países do leste europeu, a causa mais comum de perda auditiva não hereditária é a otite média secretora.

É razoável assumir que esses genes têm um papel importante, não somente nessas doenças que são obviamente monogênicas, mas também nas mais complexas desordens como a otosclerose. Predisposição à otite média pode, por exemplo, depender de desconhecidos fatores genéticos relacionados com o sistema imunológico e, em menor escala, com variações estruturais do ouvido médio.

Vários autores têm demonstrado as causas da surdez, classificando-as em diversos tipos, como ZAGHIS (1976); SALERNO et al. (1979); CASTRO JR. et al.(1980); BENTO et al.(1986); CRUZ (1987); DAS (1988); FIGUEIREDO et al. (1988); PONTES e WECKX (1989); LINDEN et al.(1990); ARNESEN e STEEN (1991); DIAS et al. (1991); ALMEIDA et al.(1992) (Tabela 2.1.).

| Ref. | Nº casos estudados | Hereditária (genética) | Rubéola gestacional | Fatores perinatais | Sarampo | Ototoxicose | Trauma craniano | Meningite | Desconhecida | Outras causas pré-natais |
|------|--------------------|------------------------|---------------------|--------------------|---------|-------------|-----------------|-----------|--------------|--------------------------|
| 1 | 1300 | 10.99% | 8.77% | 22.6% | - | - | - | - | 32.0% | - |
| 2 | 840 | 8.33% | 5.47% | 17.14% | 12.02% | 5.11% | 2.97% | 22.9% | 13.45% | - |
| 3 | 234 | 5.94% | 5.44% | 19.8% | - | 9.4% | - | 16.33% | 36.63% | 1.48% |
| 4 | 136 | 18.97% | 25.85% | 31.04% | - | 17.24% | - | - | - | - |
| 5 | 164 | 20.10% | 5.5% | 14.6% | - | - | - | 6.1% | 36.5% | - |
| 6 | 1183 | 8.0% | 16.0% | 16.0% | - | 7.0% | - | 11.0% | 34.0% | - |
| 7 | 754 | 5.42% | 8.52% | 9.48% | - | 14.59% | - | 7.88% | 23.77% | 4.9% |
| 8 | 178 | 6.18% | 7.87% | 4.49% | - | 7.3% | - | 11.8% | - | - |
| 9 | 75 | 21.3% | 8.0% | 16.0% | - | - | - | 10.7% | 26.6% | - |
| 10 | 1024 | 17.5% | 9.0% | 14.0% | - | 1.6% | - | 5.0% | 27.4% | - |
| 11 | 136 | 9.55% | 22.05% | 15.43% | - | 6.6% | 2.2% | 11.03% | 25.53% | - |
| 12 | 95 | 11.63% | 13.95% | - | - | 3.49% | 5.1% | 11.0% | 31.4% | - |

REF.

1. ZAGHIS, 1976
2. SALERMO et al., 1979
3. CASTRO JR. et al., 1980

4. BENTO et al., 1986
5. CRUZ, 1987
6. DAS. 1988

7. FIGUEIREDO et al., 1988
8. PONTE, WECKX, 1988
9. LINDEN et al., 1990

10. ARNESEN, STEEN, 1991
11. DIAS et al., 1991
12. ALMEIDA et al., 1992

Entretanto, a maioria desses trabalhos não faz referência ao tipo de transmissão genética.

Um estudo comparativo mostrando as prováveis etiologias de deficiências auditivas na infância, em nosso meio e em outros 6 países, é mostrado por SCHILDROTH et al.,(1987) e MINITI et al (1991). (tabela 2.2)

TABELA 2.2. Estudo comparativo de prováveis etiologias de deficiências auditivas entre 7 países

| ETIOLOGIA | BRASIL | VENEZUELA | ÁFRICA DO SUL | EUA | ISRAEL | REINO UNIDO | CANADÁ |
|---------------------|--------|-----------|---------------|-------|--------|-------------|--------|
| Desconhecida | 38,2% | 32,5% | 46,0% | 44,1% | 44,0% | 32,2% | 32,0% |
| Rubéola Gestacional | 27,1% | 28,9% | 4,66% | 6,1% | 6,54% | 7,3% | 19,0% |
| Meningite | 11,48% | 12,7% | 7,5% | 11,6% | 3,7% | 12,7% | 8,0% |
| Hereditariedade | 6,5% | 6,1% | 0,45% | 14,4% | 0,93% | 10,5% | 22,0% |
| Ototoxicose | 6,1% | - | - | - | 6,5% | - | - |
| Consangüinidade | 3,2% | - | 1,07% | - | 2,8% | - | - |
| Fatores Perinatais | 3,6% | 4,6% | 29,78% | 5,3% | 12,0% | 3,0% | 2,5% |
| Sarampo | - | 2,7% | - | 0,4% | - | - | - |

REF.: SCHILDROTH et al., 1987; MINITI et al., 1991.

Pouco ainda é conhecido sobre os genes envolvidos na surdez genética não sindrômica no homem. Até há 5 anos , a localização desses genes dependia da análise de ligação genética em grandes famílias. Em muitos casos a estratégia mais eficiente era a pesquisa genômica, nas quais a identificação de marcadores genéticos em todo o genoma era feito em grandes famílias com muitos membros afetados, para identificar a cosegregação da doença.

Entretanto, devido à alta frequência de casamentos entre pessoas surdas, famílias afetadas podem ter, freqüentemente, mais de um gene para surdez, bem como a perda auditiva pode ser em virtude de fatores não genéticos, segundo COUCKE et al.(1994).

Atualmente, a identificação de muitas doenças genéticas tem sido atribuída aos recentes avanços tecnológicos na genética humana, sendo estimada haver mais de 100 *locus* responsáveis pela surdez, conforme CARRASQUILLO et al.(1997); ZBAR et al.(1998). Como resultado, um grande número de formas de doenças sindrômicas hereditárias desconhecidas tem sido mapeadas, e seus genes têm sido localizados e identificados, segundo SMITH (1995). Para a síndrome de Usher (HAR) foram identificados, até agora, 6 genes diferentes, em

3q, 14q, 11q13, 11p13, 11p14-p15.1 e 1q41 , segundo KIMBERLING et al., (1990, 1992); KAPLAN et al.(1992); SMITH et al. (1992b) ; SANKILA et al. (1995); JOENSUU et al. (1996); DeANGELIS et al. (1998); ESPINOS et al. (1998) e JAIN et al.(1998). Para a síndrome de Waardenburg (HAD), 2 genes, em *2q* e *3p* de acordo com FOY et al. (1990); HUGHES et al. (1994); LIU et al.(1995). Para a síndrome de Alport (XLR), 1 gene em *Xq22* segundo BARKER et al.(1990, 1997). Para a síndrome Branchio-Oto-Renal (HAD), um gene em *8q* , segundo SMITH et al.(1992a). Para a síndrome de Stickler (HAD), 2 genes, em *12q* e *6p* ,segundo AHMAD et al.(1991) e BRUNNER et al. (1994) Para a síndrome de Treacher-Collins (HAD), um gene em *5q* , segundo DIXON et al.(1994). Para a síndrome de Norries (XLR), um gene em *Xp11* , de acordo com BERGER et al.(1992).

Para a síndrome de Wolf-Hirschhorn (HAD), um gene em *4p*, segundo LESPÉRANCE et al. (1998). E para alguns tipos de surdez não sindrômica de caráter recessivo, têm sido identificados pelo menos 3 genes, em *11q, 13q e 17p* , segundo GUILFORD et al.(1994a,b) e FRIEDMAN et al.(1994); e de caráter dominante, pelo menos 5 genes, em *1p, 1q, 4p, 5q e 6p* , segundo LEON et al.(1992); COUCKE et al., (1994); LESPÉRANCE et al.(1995); FAGERHEIM et al. (1996)e BROWN et al.(1997).

O mapeamento e a caracterização molecular dos genes causadores de surdez, e a identificação dos seus produtos e funções correspondentes significarão uma contribuição extraordinária à compreensão da patogênese da surdez. Esses conhecimentos poderão ser utilizados no diagnóstico pré-natal, na detecção de heterozigotos para genes recessivos, e no diagnóstico e tratamento dos afetados, de acordo com SILVA e DUARTE (1995).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA

Com base no modelo implantado nos Estados Unidos da América do Norte, na University of Nebraska, Omaha, Boystow Research Hospital, onde existe o HHIRR - Hereditary Hearing Impairment Resource Registry, com o apoio do NIDCD - National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, implantou-se também em Marília o RCAPAH - Registro e Centro de Apoio das Perdas Auditivas Hereditárias. Através desse Centro de Apoio foram estudadas 33 famílias, onde havia pelo menos uma pessoa com perda auditiva.

As famílias foram atendidas no ambulatório de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Marília, no período de outubro de 1995 a novembro de 1997. Essas famílias foram selecionadas através de uma lista de pessoas com deficiência auditiva desde o nascimento, que já faziam uso de aparelho de amplificação sonora, fornecida pela Direção Regional de Saúde de Marília (DIR-XIV); pelo Departamento de Fonoaudiologia e Departamento de Educação Especial - Setor de Deficiência Auditiva da UNESP - Campus de Marília; pela Secretaria Municipal de Higiene e Saúde de Marília; pela Secretaria de Educação de Marília; pela Delegacia de Ensino do Estado de São Paulo .

Esse levantamento possibilitou a obtenção dos dados epidemiológicos e abrangeu toda a cidade de Marília e sua região, compreendida pela atuação da DIR-XIV, com 35 cidades de pequeno e médio porte, com um total de, aproximadamente, 550 330 habitantes.

As famílias foram estudadas através do paciente afetado, a partir do qual obteve-se todas as informações relevantes para o estudo genético. Após a coleta desses dados, foram elaborados os heredogramas para cada uma das 33 famílias, obtendo-se um total de 705 indivíduos referidos, sendo 605 eram ouvintes e 100 afetados com surdez.

Desse total de pessoas com surdez, 86 ainda estavam vivas e 14 já haviam falecido. Dos indivíduos vivos, 69 foram submetidos a exame

otorrinolaringológico completo, avaliação audiológica, exames de sangue e estudo radiológico de ossos temporais.

3.2. MÉTODOS

Para podermos ter um diagnóstico mais fidedigno em nosso trabalho, efetuamos os seguintes procedimentos em todos os pacientes :

Anamnese

Exame otorrinolaringológico (orofaringoscopia, rinoscopia anterior, otoscopia, rinoscopia posterior e laringoscopia indireta)

Exame audiológico(audiometria tonal limiar- inteligibilidade, discriminação, imitânciometria, reflexo do estapédio, audiometria de potenciais evocados)

Exames radiológicos (Tomografia computadorizada de Orelhas)

Exames laboratoriais (Hemograma. ABO - Rh - Colesterol e frações, Triglicérides, Glicemia de jejum e pós prandial, Ácido úrico, Sorologia para Lues, Fta Abs, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus)

Protocolo de registro das informações audiológicas e genéticas.

Foram utilizados protocolos específicos para o registro das informações audiológicas e genéticas e eles foram obtidos em colaboração com o HHIRR - Hereditary Hearing Impairment Resource Registry, Boystown Research Hospital, University of Nebraska, Omaha, (EUA), e analisados através dos programas computacional Paradox 4.0, e Cirrylic 2 -(Anexos - Planilha 1- informações pessoais e familiares, 2- audiológicas e 3 - informações genéticas. Simbologia de heredograma)

4. RESULTADOS

4.1 Informação genética familiar

A informação sobre a história familiar de cada paciente foi obtida através de entrevista com, pelo menos, um membro da mesma e foi traçado o heredograma para cada uma dessas famílias. Cada heredograma, que consiste em um diagrama da história familiar de um paciente indicando os familiares, sua relação com o probando e seu estado a respeito de uma condição hereditária, foi traçado usando-se símbolos padronizados, como mostrado no anexos.

Das 33 famílias estudadas obtivemos, conforme a história genética, os seguintes resultados:

Família n.º 01

O probando (IV-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa que, pela informação coletada durante entrevista com a mãe (III-3), foi comprovada ser de etiologia ambiental por rubéola congênita. Portanto, o probando não apresenta risco de transmissão da surdez.

O avô materno (II-4) e a bisavó materna falecida (I-5) são referidos com disacusia através de informação também coletada em entrevista com a mãe do probando. Como não pudemos comprovar adequadamente o diagnóstico, esses indivíduos foram considerados portadores de disacusia de etiologia desconhecida.

Os pais do probando (III-2 e III-3) são referidos como normais, mas a afirmação não foi comprovada através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia ambiental por rubéola congênita.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.1.

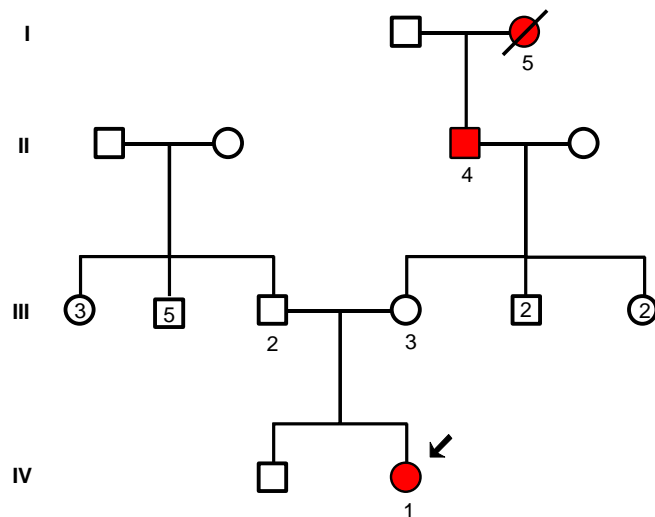


Figura 4.1. Heredograma referente à família n.º 01, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção severa de etiologia ambiental por rubéola congênita, comprovada. Os indivíduos II-4 e I-5 são referidos com disacusia através de informação obtida em entrevista, cuja etiologia permanece desconhecida.

Família n.º 02

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda, cuja etiologia permanece duvidosa, podendo ser autossômica recessiva ou de causa ambiental por rubéola congênita. Não foi possível precisar a etiologia da surdez nessa família porque não houve informação precisa e comprobatória, por parte da mãe, de rubéola na gestação do probando, e, pela análise do heredograma a surdez poderia, então, ser caracterizada como autossômica recessiva. Portanto, não há, também, como precisar um risco de transmissão para os descendentes do probando.

Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez. Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, mas o fato não foi comprovado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva ou ambiental por rubéola congênita. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.2.

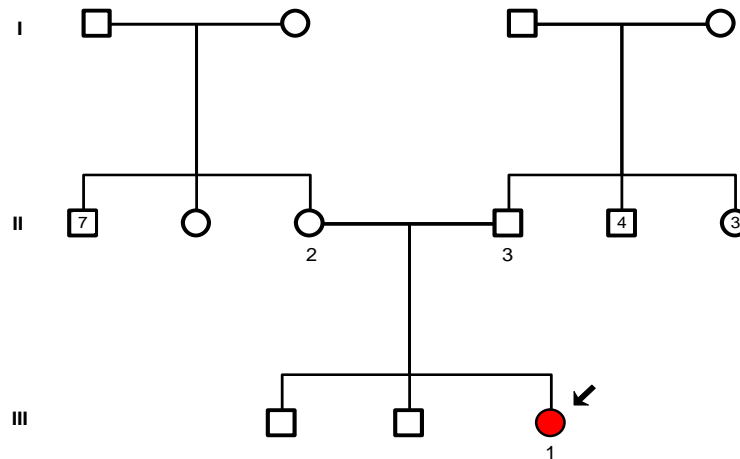


Figura 4.2. Heredograma referente à família n.º 02, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia ambiental (rubéola congênita) ou autossômica recessiva.

Família n.º 03

O probando (V-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

De seus parentes relacionados no heredograma, apenas 3 realizaram exames audiológicos para comprovação da disacusia informada. O indivíduo IV-3 mostrou uma disacusia de percepção severa e os indivíduos IV-6 e IV-7 uma disacusia de percepção moderada. Todos foram considerados portadores de surdez de etiologia autossômica recessiva. Essa família apresenta um casamento consanguíneo, sendo esse dado, uma indicação para o diagnóstico de herança autossômica recessiva.

Não foi comprovada, através de exame, a disacusia informada pela mãe do probando dos indivíduos IV-2 (já falecido) e IV-5.

Os pais do probando (IV-8 e IV-9) são referidos como normais, fato comprovado através de exame audiológico.

A esposa (IV-4) do tio (IV-3) do probando mostrou, através de exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda, caracterizada como sendo de etiologia ambiental por meningite aos 4 anos de idade, referida pela própria.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva (6 indivíduos) e surdez de etiologia ambiental por meningite (1 indivíduo). O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.3.

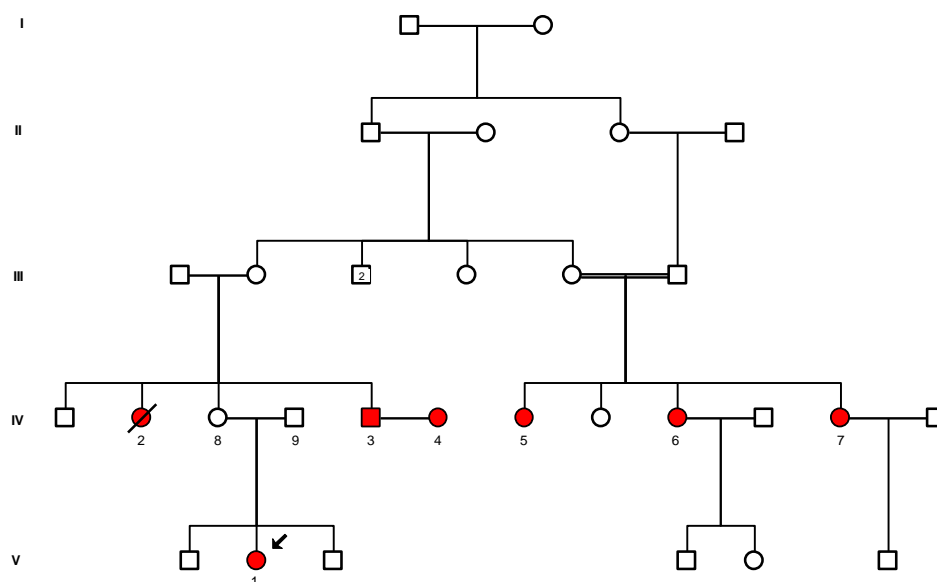


Figura 4.3. Heredograma referente à família n.º 03, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda, o indivíduo IV-3 com disacusia de percepção severa e os indivíduos IV-6 e IV-7 com disacusia de percepção moderada, todos de etiologia autossômica recessiva, fortemente sugerida pela consangüinidade parental. O indivíduo IV-4 apresenta disacusia de percepção profunda de etiologia ambiental por meningite. O indivíduo IV-2 é referido com disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 04

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa que, pela análise do heredograma construído através de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica dominante. Portanto, o probando apresenta, no mínimo, 50% de probabilidade de transmitir seu gene dominante para seus descendentes.

De seus parentes relacionados no heredograma, apenas 2 realizaram exames audiológicos para comprovação da disacusia informada. Seu pai (II-4) mostrou uma disacusia de percepção severa e seu tio paterno (II-3) mostrou uma disacusia de percepção profunda. Seu irmão (III-2) encontra-se no exterior, e portanto, não foi possível comprovar a surdez informada.

A mãe do probando (II-5) é referida como normal, fato confirmado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica dominante.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.4.

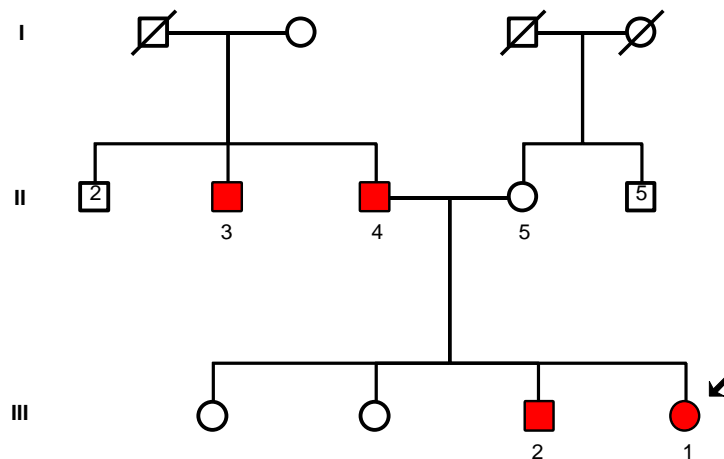


Figura 4.4. Heredograma referente à família n.º 04, mostrando o probando (seta) e o indivíduo II-4 com disacusia de percepção severa e o indivíduo II-3 com disacusia de percepção profunda, todos de etiologia autossômica dominante. O indivíduo III-2 é referido com disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 05

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

De seus parentes relacionados no heredograma, apenas 4 realizaram exames audiológicos para comprovação da disacusia informada. Seus 2 irmãos (III-4 e III-5) e sua irmã (III-2) também apresentaram uma disacusia de percepção profunda. O pai do probando (II-8), já falecido, é referido como normal mas não ficou comprovado, já a mãe (II-7) é referida como normal, fato confirmado através de exame audiológico.

A esposa (III-6) do irmão do probando (III-5) mostrou, também, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda. Ela não fez referência de nenhuma intercorrência de gestação, sendo considerada portadora de surdez de etiologia recessiva.

O marido (III-3) da irmã do probando (III-2) é referido com disacusia através de informação coletada em entrevista com o probando. Como esse indivíduo não pertence à família e não foi possível comprovar adequadamente o diagnóstico, ele foi considerado portador de disacusia de etiologia desconhecida.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva (5 indivíduos) e de surdez de etiologia desconhecida (1 indivíduo). O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.5.

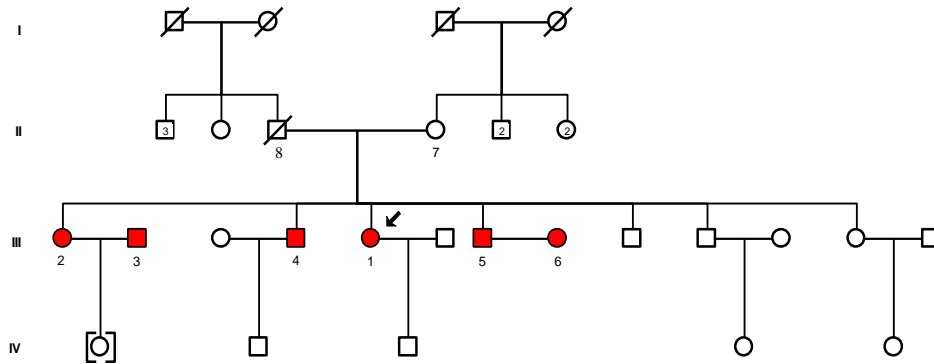


Figura 4.5. Heredograma referente à família n.º 05, mostrando o probando (seta) e os indivíduos III-2, III-4, III-5 e III-6 com disacusia de percepção profunda, todos de etiologia autossômica recessiva. O indivíduo III-3 é referido como portador de disacusia através de informação obtida em entrevista, cuja etiologia permanece desconhecida.

Família n.º 06

O probando (IV-1; seta) e seu irmão (IV-2) mostraram, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda, e, no exame oftalmológico, uma retinite pigmentar. Esses achados clínicos são compatíveis com a Síndrome de Usher, qualificada como uma herança autossômica recessiva. Essa síndrome é caracterizada por surdez congênita, com aparecimento de cegueira noturna na adolescência, evoluindo para cegueira diurna, devido à degeneração das células sensoriais da retina. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

O pai (III-3) apresentou disacusia de percepção moderada, sendo esta considerada de etiologia recessiva. A mãe (III-4) é referida como normal, fato comprovado através de exame audiológico. Os pais são primos em 1º grau, portanto há um casamento consanguíneo, sendo esse dado, uma indicação para o diagnóstico de herança autossômica recessiva, comprovado pela Síndrome de Usher.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.6.

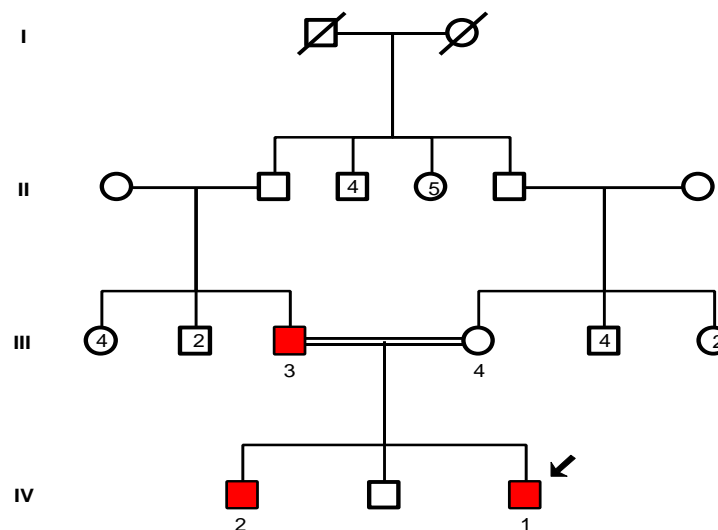
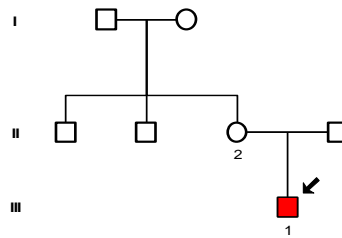


Figura 4.6. Heredograma referente à família n.º 06, mostrando o probando (seta) e seu irmão (IV-2) com disacusia de percepção profunda e retinite pigmentar, sugerindo uma Síndrome de Usher, caracterizada como uma herança autossômica recessiva, fortemente sugerida pela consangüinidade parental. O indivíduo III-3 apresenta disacusia de percepção moderada de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 07

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda, cuja etiologia permanece duvidosa podendo ser autossômica recessiva ou de causa ambiental por rubéola congênita. Não foi possível precisar a etiologia da surdez nessa família porque não houve informação precisa e comprobatória, por parte da mãe, de rubéola na gestação do probando, e, pela análise do heredograma a surdez poderia, então, ser caracterizada como autossômica recessiva. Portanto, não há, também, como precisar um risco de transmissão para os descendentes do probando.

Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez. A mãe do probando (II-2) é referida como normal, mas o fato não foi comprovado através de exame audiológico. O pai é desconhecido.



Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva ou ambiental por rubéola congênita. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.7.

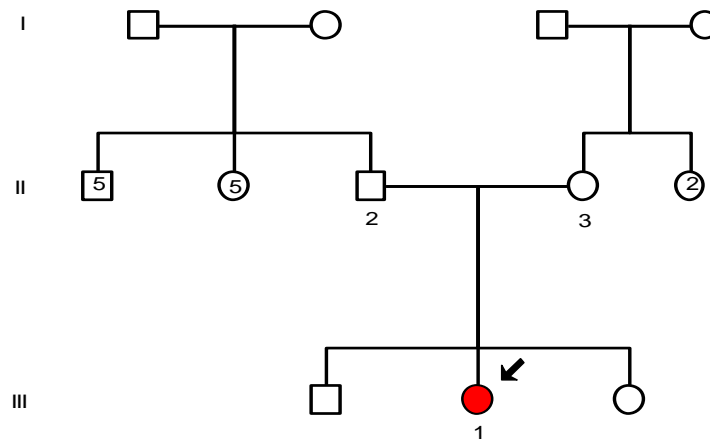
Figura 4.7. Heredograma referente à família n.º 07, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia ambiental (rubéola congênita) ou autossômica recessiva.

Família n.º 08

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, fato comprovado através de exame audiológico. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.8.



Família n.º 09

O probando (III-1; seta) e sua irmã (III-2) mostraram, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

O pai do probando (II-3) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção leve de etiologia autossômica recessiva. A mãe (II-4) é referida como normal, o que foi comprovado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.9.

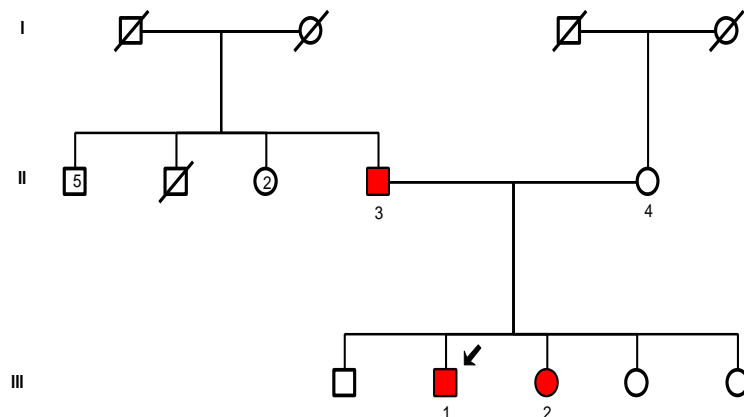


Figura 4.9. Heredograma referente à família n.º 09, mostrando o probando (seta) e sua irmã (III-2) com disacusia de percepção profunda, e seu pai (II-3) com disacusia de percepção leve, todos de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 10

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, fato comprovado através de exame audiológico. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.10.

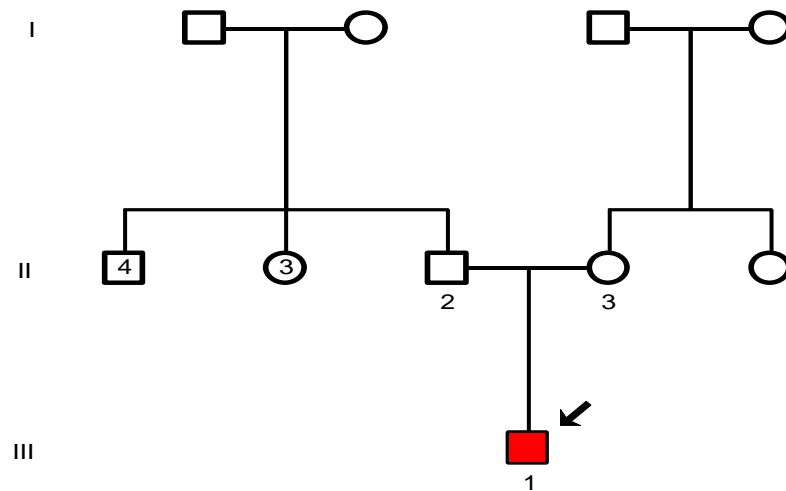


Figura 4.10. Heredograma referente à família n.º 10, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 11

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, fato comprovado através de exame audiológico. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.11.

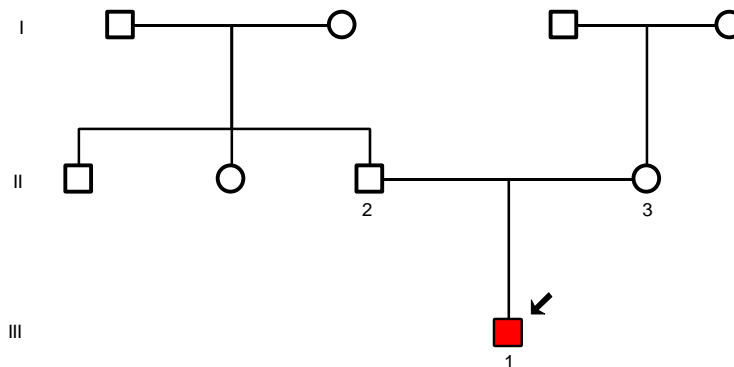


Figura 4.11. Heredograma referente à família n.º 11, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 12

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda, cuja etiologia permanece duvidosa podendo ser autossômica recessiva ou de causa ambiental por rubéola congênita. Não foi possível indicar com exatidão a etiologia da surdez nessa família porque não houve informação precisa e comprobatória, por parte da mãe, de rubéola na gestação do probando, e, pela análise do heredograma, a surdez poderia, então ser caracterizada como autossômica recessiva. Portanto, não há, também, como precisar um risco de transmissão para os descendentes do probando.

Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez. Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, o que ficou comprovado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva ou ambiental por rubéola congênita. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.12.

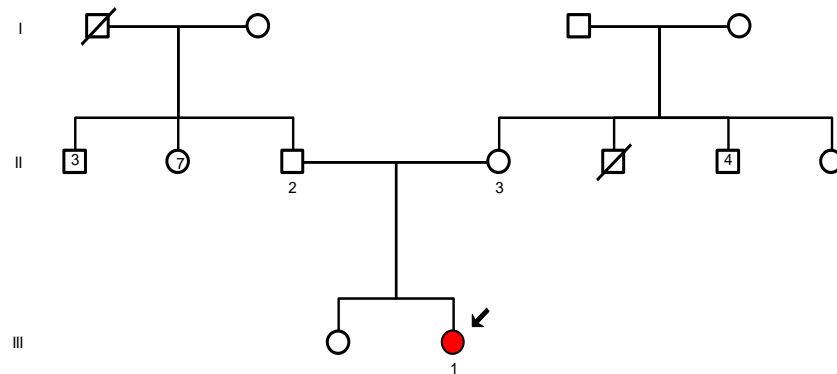


Figura 4.12. Heredograma referente à família n.º 12, , mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia ambiental (rubéola congênita) ou autossômica recessiva.

Família n.º 13

O probando (III-1; seta) e sua irmã (III-2) mostraram, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-5 e II-6) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico. Suas outras duas irmãs (III-3 e III-4) são referidas com disacusia através de informação coletada em entrevista com a mãe do probando.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.13.

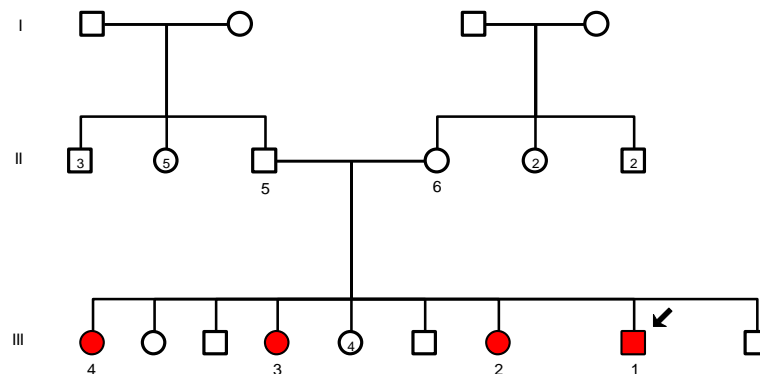


Figura 4.13. Heredograma referente à família n.º 13, mostrando o probando (seta) e sua irmã (III-2) com disacusia de percepção profunda, ambos de etiologia autossômica recessiva. Os indivíduos III-3 e III-4 são referidos com disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 14

O probando (II-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (I-3 e I-4) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico. Sua irmã (II-2) é referida com disacusia através de informação coletada em entrevista com a mãe do probando. Não foi possível coletar dados referentes à terceira geração, por falta de informações precisas da mãe

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.14.

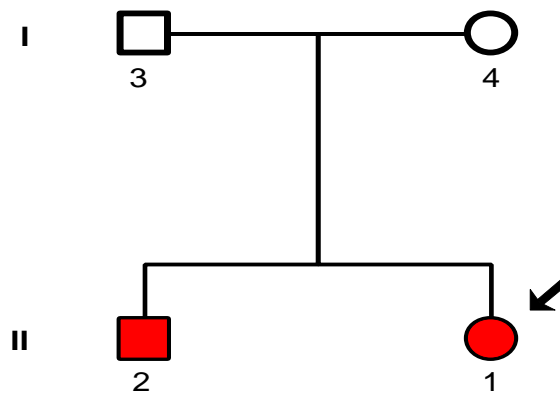


Figura 4.14. Heredograma referente à família n.º 14, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia autossômica recessiva. O indivíduo II-2 é referido com disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 15

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, e pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.15.

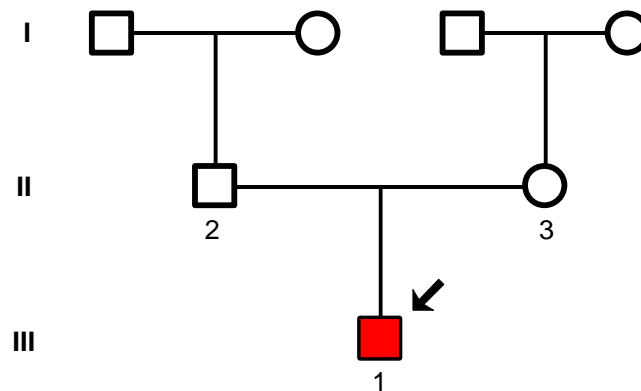


Figura 4.15. Heredograma referente à família n.º 15, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 16

O probando (III-1; seta) e sua prima em 1º grau (III-2) mostraram, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-5 e II-6) e os pais da prima (II-3 e II-4) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.16.

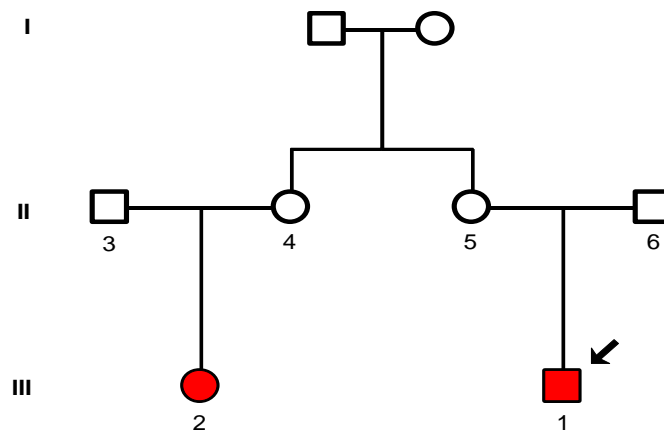


Figura 4.16. Heredograma referente à família n.º 16, mostrando o probando (seta) e o indivíduo III-2 com disacusia de percepção profunda de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 17

O probando (V-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (IV-17 e IV-18) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico. Esse casal e o formado pelos avós maternos do probando (III-19 e III-20) são primos em 1º grau entre si, portanto há 2 casamentos consangüíneos na família, sendo esse dado, uma indicação para o diagnóstico de herança autossômica recessiva.

De seus parentes relacionados no heredograma, apenas 9 realizaram exames audiológicos para comprovação da disacusia informada. Os indivíduos V-4, V-5, V-6, V-7, IV-9, IV-11 e IV-12 mostraram uma disacusia de percepção profunda, e os indivíduos IV-8 e IV-10 uma disacusia de percepção severa. Todos foram considerados portadores de surdez de etiologia autossômica recessiva.

Os indivíduos V-2, V-3, IV-13, IV-14, IV-15 e II-16 são referidos com disacusia através de informação coletada em entrevista.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva, estando, no mínimo, 2 genes diferentes envolvidos no modo de transmissão.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.17.

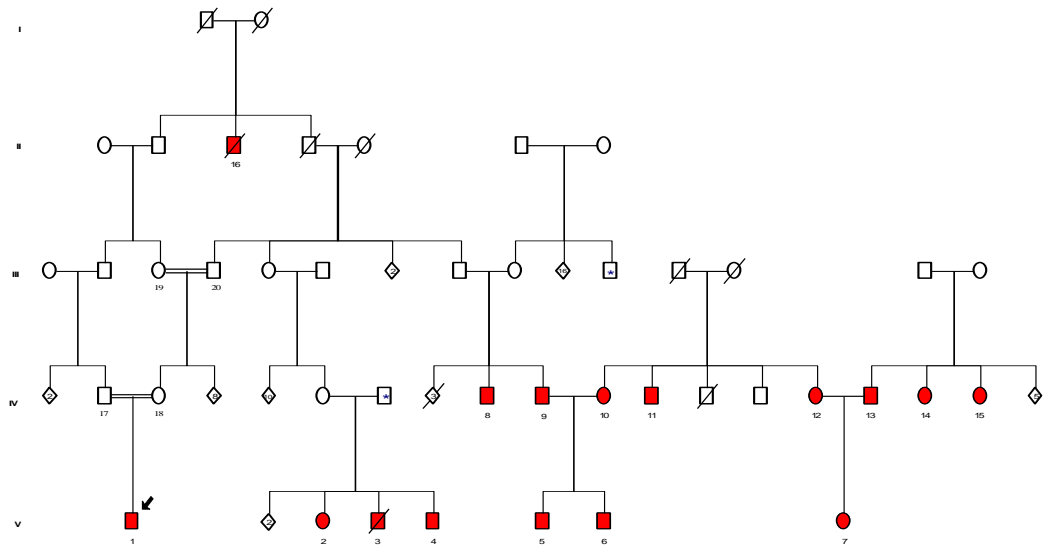


Figura 4.17. Heredograma referente à família n.º 17, mostrando o probando (seta) e os indivíduos IV-8 e IV-10 com disacusia de percepção severa, e os indivíduos V-4, V-5, V-6, V-7, IV-9, IV-11 e IV-12 com disacusia de percepção profunda, todos de etiologia autossômica recessiva. Os indivíduos V-2, IV-13, IV-14, IV-15, II-16 são referidos com disacusia através de informação obtida em entrevista. Há 2 casamentos consanguíneos na família, sugerindo o padrão de herança autossômica recessiva, estando, no mínimo, dois genes diferentes envolvidos no modo de transmissão.

Família n.º 18

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela informação coletada durante entrevista com a mãe (II-3), foi “comprovada” ser de etiologia ambiental por meningite. Portanto, o probando não apresenta risco de transmissão da surdez.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia ambiental por meningite. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.18.

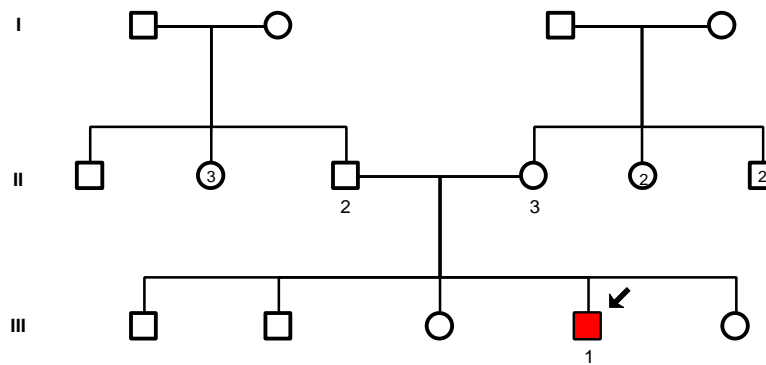


Figura 4.18. Heredograma referente à família n.º 18, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia ambiental por meningite comprovada.

Família n.º 19

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, sendo comprovado através de exame audiológico apenas a mãe. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.19.

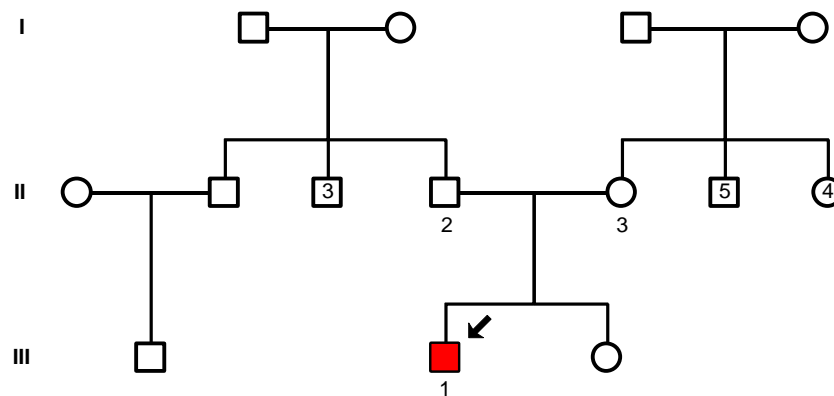


Figura 4.19. Heredograma referente à família n.º 19, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 20

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, sendo comprovado através de exame audiológico apenas a mãe. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.20.

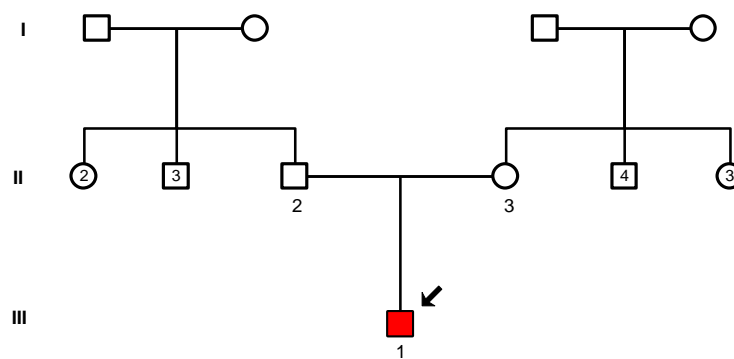


Figura 4.20. Heredograma referente à família n.º 20, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 21

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda, cuja etiologia permanece duvidosa podendo ser autossômica recessiva ou de causa ambiental por rubéola congênita. Não foi possível precisar a etiologia da surdez nessa família porque não houve informação precisa e comprobatória, por parte da mãe, de rubéola na gestação do probando, e pela análise do heredograma a surdez poderia, então, ser caracterizada como autossômica recessiva. Portanto, não há, também, como precisar um risco de transmissão para os descendentes do probando.

Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez. Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, que foi comprovado através de exame audiológico apenas para a mãe.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva ou ambiental por rubéola congênita. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.21.

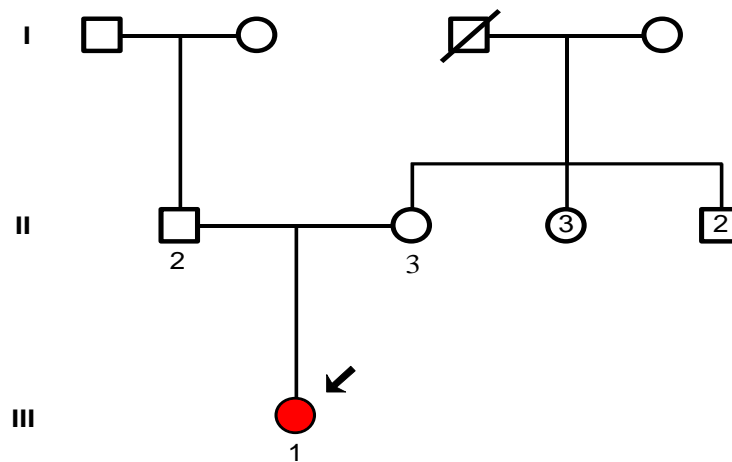


Figura 4.21. Heredograma referente à família n.º 21, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia ambiental (rubéola congênita) ou autossômica recessiva.

Família n.º 22

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Seu irmão (III-2) mostrou uma disacusia de percepção profunda através de exame audiológico. Os pais do probando (II-3 e II-4) são referidos como normais e comprovado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.22.

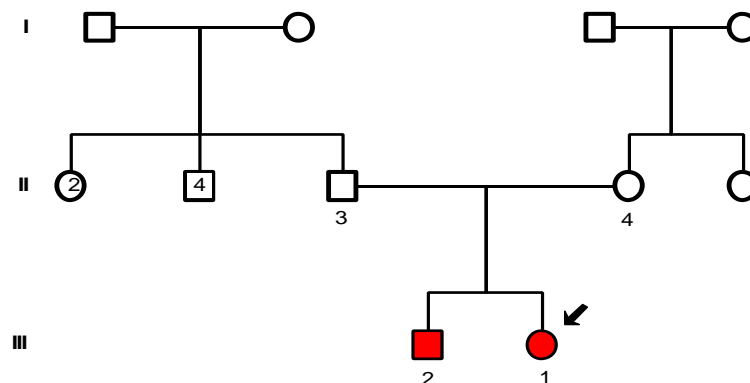


Figura 4.22. Heredograma referente à família n.º 22, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção severa e seu irmão (III-2) com disacusia de percepção profunda, ambos de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 23

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa, cuja etiologia permanece duvidosa podendo ser autossômica recessiva ou de causa ambiental por rubéola congênita. Não foi possível precisar a etiologia da surdez nessa família porque não houve informação precisa e comprobatória, por parte da mãe, de rubéola na gestação do probando, e, pela análise do heredograma, a surdez poderia, então, ser caracterizada como autossômica recessiva. Portanto, não há, também, como precisar um risco de transmissão para os descendentes do probando.

Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez. Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, que foi comprovado através de exame audiológico apenas para a mãe.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva ou ambiental por rubéola congênita. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.23.

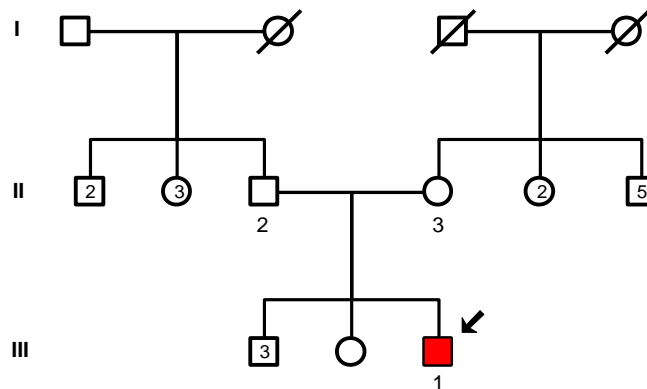


Figura 4.23. Heredograma referente à família n.º 23, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção severa de etiologia ambiental (rubéola congênita) ou autossômica recessiva.

Família n.º 24

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção moderada com perda progressiva e condutiva da audição na idade adulta. Esses achados clínicos são compatíveis com a otoesclerose, caracterizada como uma herança autossômica dominante. Portanto, o probando apresenta, no mínimo, 50% de probabilidade de transmitir seu gene dominante para seus descendentes.

O tio materno (II-4), ainda vivo, e a avó paterna (I-5), já falecida, são referidos com disacusia através de informação coletada em entrevista com o probando.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico. O probando não soube precisar quantos irmãos eram homens e mulheres, vivos e mortos, surdos e normais.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica dominante.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.24.

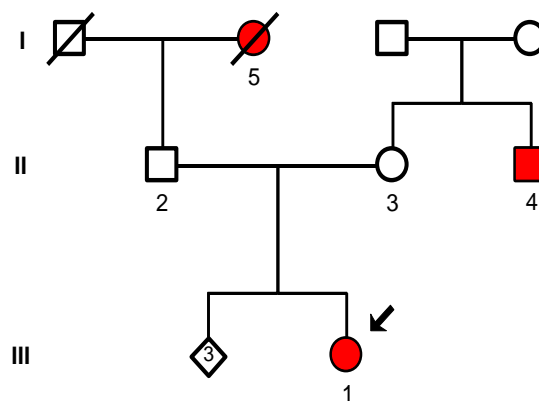


Figura 4.24. Heredograma referente à família n.º 24, mostrando o probando (seta) com otoesclerose, caracterizada por disacusia de percepção moderada com padrão de herança autossômica dominante. Os indivíduos II-4 e I-5 são referidos com disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 25

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-2 e II-3) são referidos como normais, fato comprovado através de exame audiológico. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.25.

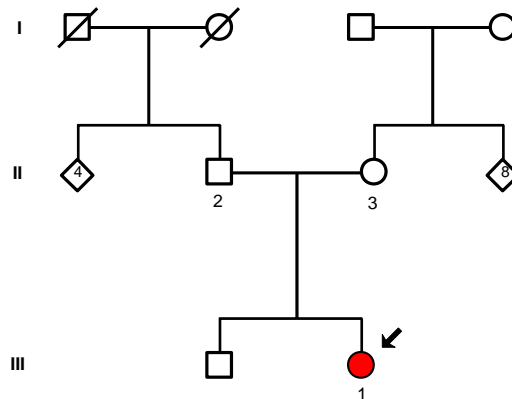


Figura 4.25. Heredograma referente à família n.º 25, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 26

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-6 e II-7) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico. Seus parentes relacionados no heredograma, uma irmã (III-2) e um irmão (III-3), vivos, uma irmã (III-4), já falecida e uma tia paterna (II-5), também falecida, são referidos com disacusia através de informação coletada em entrevista com o probando.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.26.

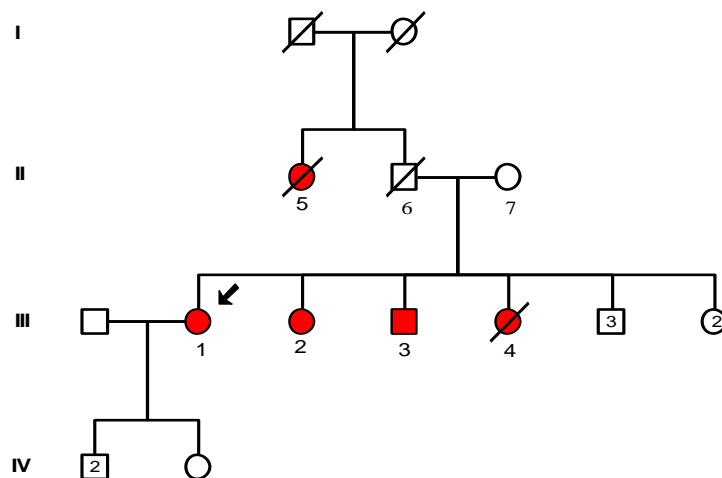


Figura 4.26. Heredograma referente à família n.º 26, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção severa de etiologia autossômica recessiva. Os indivíduos III-2, III-3, III-4, II-5 são referidos com disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 27

O probando (II-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Um filho seu (III-3) apresentou uma disacusia de percepção profunda através de exame audiológico. Um outro filho (III-2) é referido por sua mãe com disacusia através de informação coletada em entrevista com sua mãe. Os pais do probando já são falecidos.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.27.

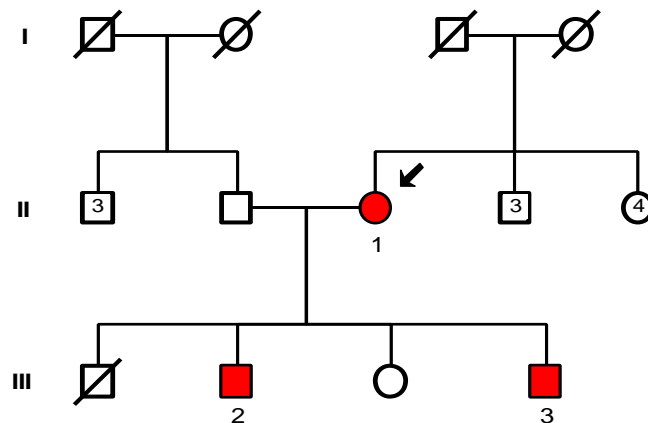


Figura 4.27. Heredograma referente à família n.º 27, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção severa e seu filho (III-3) com disacusia de percepção profunda, ambos de etiologia autossômica recessiva. O indivíduo III-2 é referido como portador de disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 28

O probando (III-1; seta) e seu primo em 1º grau (III-2) mostraram, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa que, pela análise do heredograma construído a partir de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica recessiva. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

Os pais do probando (II-3 e II-4) e os pais do primo (II-5 e II-6) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.28.

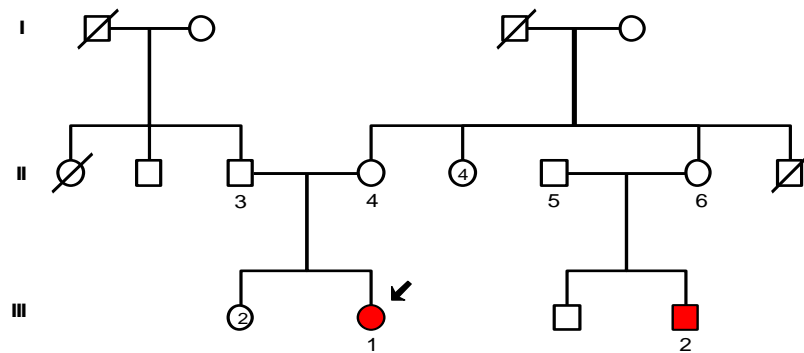


Figura 4.28. Heredograma referente à família n.º 28, mostrando o probando (seta) e seu primo (III-2) com disacusia de percepção severa, ambos de etiologia autossômica recessiva.

Família n.º 29

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção moderada que, pela análise do heredograma construído através de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica dominante. Portanto, o probando apresenta, no mínimo, 50% de probabilidade de transmitir seu gene dominante para seus descendentes.

De seus parentes relacionados no heredograma, apenas 2 realizaram exames audiológicos para comprovação da disacusia informada: seu pai (II-4) e seu irmão (III-2), que mostraram uma disacusia de percepção severa. Seu primo (III-3) e seu avô paterno (I-6) são referidos como portadores de disacusia através de informação coletada em entrevista com a mãe do probando.

A mãe do probando (II-5) é referida como normal, fato comprovado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica dominante.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.29.

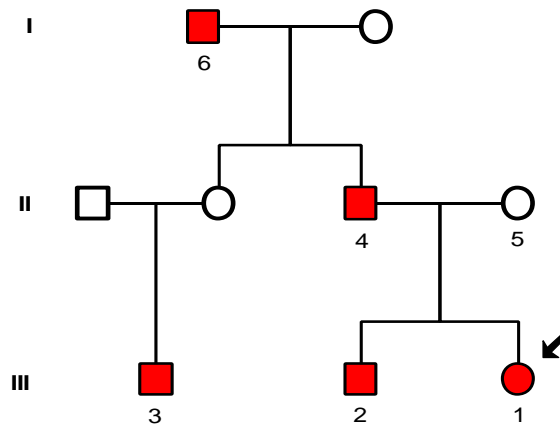


Figura 4.29. Heredograma referente à família n.º 29, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção moderada e os indivíduos III-2 e II-4 com disacusia de percepção severa, todos de etiologia autossômica dominante. Os indivíduos III-3 e I-6 são referidos como portadores de disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 30

O probando (III-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela análise do heredograma construído através de informação familiar, foi caracterizada como sendo de etiologia autossômica dominante. Portanto o probando apresenta, no mínimo, 50% de probabilidade de transmitir seu gene dominante para seus descendentes.

Todos seus parentes relacionados no heredograma realizaram exames audiológicos para comprovação da disacusia informada, com exceção de uma tia materna (II-6), já falecida. Sua mãe (II-5) e seus dois irmãos (III-3 e III-4) mostraram uma disacusia de percepção profunda e sua sobrinha (IV-2) mostrou uma disacusia de percepção severa, através de exame audiológico.

O pai do probando (II-6) é referido como normal, mas não foi comprovado através de exame audiológico, pois já estava falecido.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica dominante.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.30.

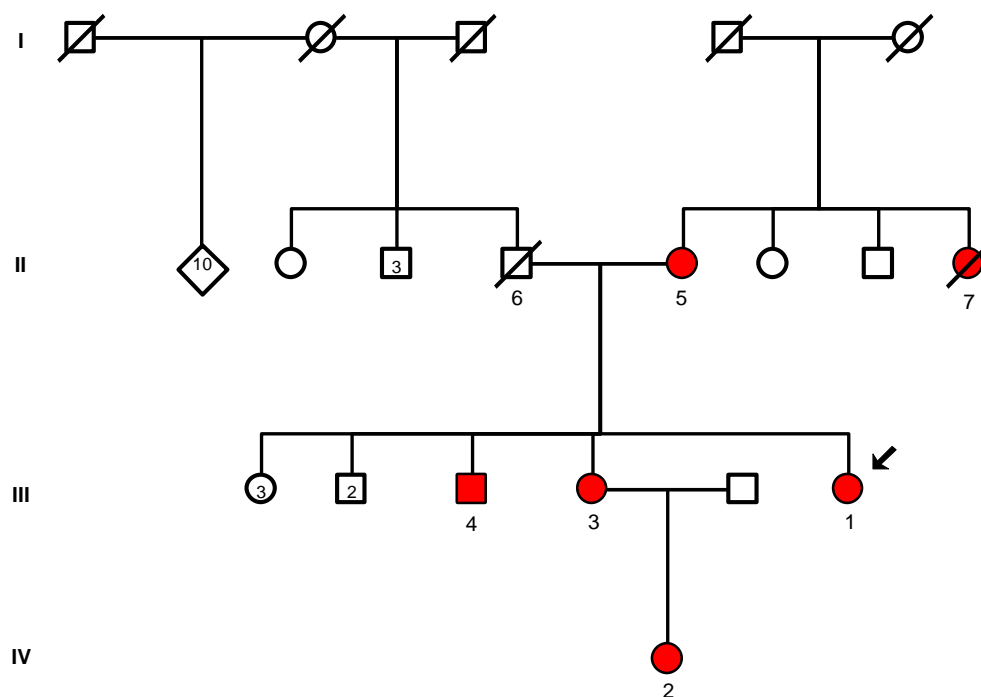


Figura 4.30. Heredograma referente à família n.º 30, mostrando o probando (seta) e os indivíduos III-3, III-4 e II-5 com disacusia de percepção profunda e o indivíduo IV-2 com disacusia de percepção severa, todos de etiologia autossômica dominante. O indivíduo II-7 é referido como portador de disacusia através de informação obtida em entrevista.

Família n.º 31

O probando (IV-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda, cuja etiologia permanece duvidosa podendo ser autossômica recessiva ou de causa ambiental por rubéola congênita. Não foi possível precisar a etiologia da surdez nessa família porque não houve informação precisa e comprobatória, por parte da mãe, de rubéola na gestação do probando, e, pela análise do heredograma, a surdez poderia, então, ser caracterizada como autossômica recessiva. Portanto, não há, também, como precisar um risco de transmissão para os descendentes do probando.

Há referência de outro membro da família com surdez, uma bisavó paterna (I-5) já falecida, através de informação coletada em entrevista com a mãe do probando. Os pais do probando (III-3 e III-4) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva ou ambiental por rubéola congênita (1 indivíduo) e surdez de etiologia desconhecida (1 indivíduo).

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.31.

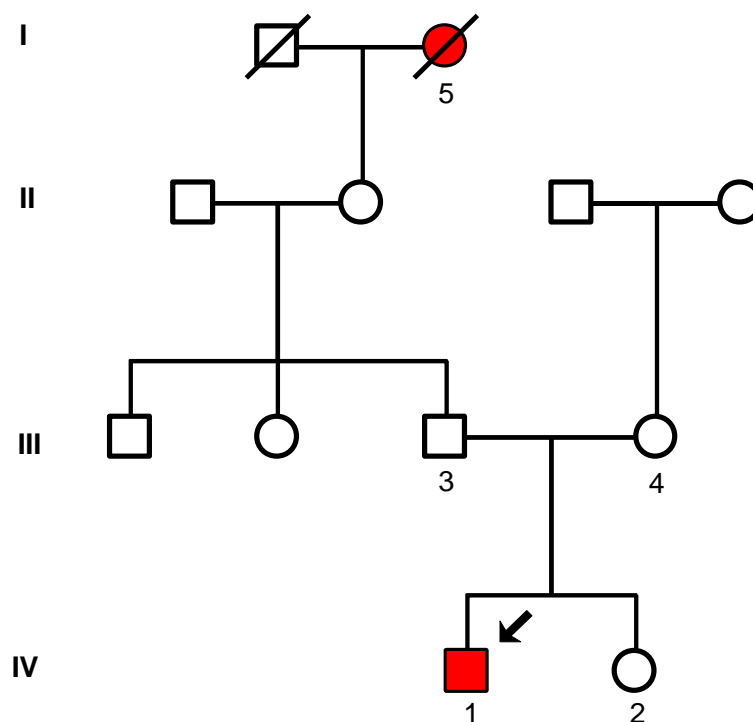


Figura 4.31. Heredograma referente à família n.º 31, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção profunda de etiologia ambiental (rubéola congênita) ou autossômica recessiva. Indivíduo I-5 é referido como portador de disacusia através de informação obtida em entrevista, cuja etiologia permanece desconhecida.

Família n.º 32

O probando (III-1; seta) e uma sobrinha adotada (IV-2) mostraram, no exame audiológico, uma disacusia de percepção profunda que, pela informação coletada durante entrevista com a mãe (III-3) e com o próprio probando, foi comprovada nos dois casos, ser de etiologia ambiental por meningite. Portanto, o probando não apresenta risco de transmissão da surdez.

Os pais do probando (II-4 e II-5) são referidos como normais, mas não foi comprovado através de exame audiológico. Não há referência de qualquer outro membro da família com surdez.

Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia ambiental por meningite. O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.32.

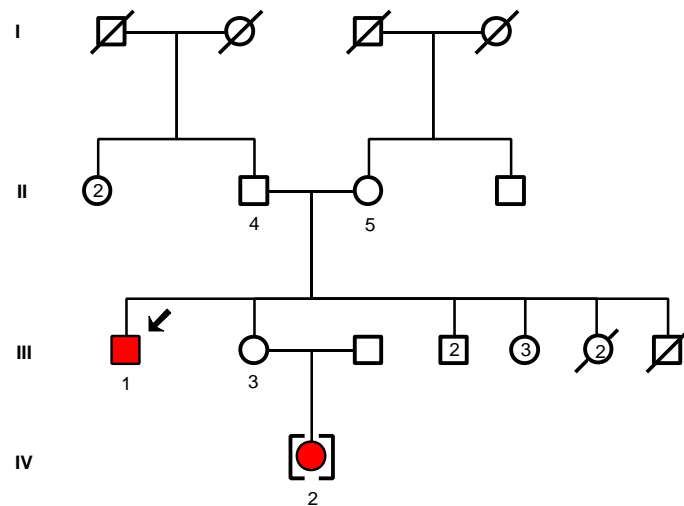


Figura 4.32. Heredograma referente à família n.º 32, mostrando o probando (seta) e o indivíduo IV-2 com disacusia de percepção profunda, ambos de etiologia ambiental por meningite comprovada.

Família n.º 33

O probando (IV-1; seta) mostrou, no exame audiológico, uma disacusia de percepção severa, e, no exame oftalmológico, uma retinite pigmentar. Esses achados clínicos são compatíveis com a Síndrome de Usher, caracterizada como uma herança autossômica recessiva. Essa síndrome é caracterizada por surdez congênita, com aparecimento de cegueira noturna na adolescência, evoluindo para cegueira diurna, devido à degeneração das células sensoriais da retina. Portanto, o probando apresenta um risco de 100% de transmissão de seu gene recessivo para seus descendentes.

A avó paterna (II-5) apresentou disacusia de percepção moderada, sendo esta considerada de etiologia recessiva. Os pais do probando (III-3 e III-4) e seu irmão (IV-2) são referidos como normais fato comprovado através de exame audiológico.

Os outros indivíduos relacionados no heredograma que são referidos com disacusia já são falecidos (II-6 a II-10), e, portanto, não houve como comprovar a referida surdez. As informações foram dadas pela avó paterna (II-5). Portanto, essa família foi considerada portadora de surdez de etiologia autossômica recessiva.

O heredograma dessa família está ilustrado na figura 4.33.

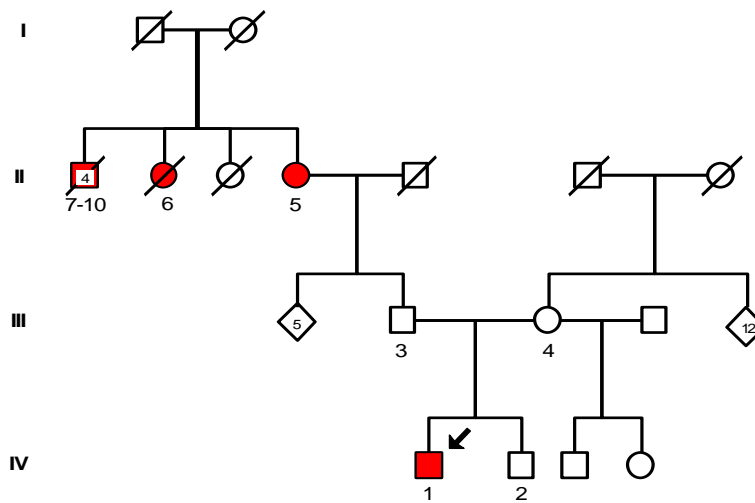


Figura 4.33. Heredograma referente à família n.º 33, mostrando o probando (seta) com disacusia de percepção severa e retinite pigmentar, sugerindo uma Síndrome de Usher, caracterizada como uma herança autossômica recessiva. Avó paterna apresenta disacusia de percepção moderada de etiologia autossômica recessiva. Os indivíduos II-6, II-7, II-8, II-9 e II-10 são referidos como portadores de disacusia através de informação obtida em entrevista.

4.2 Análise dos Resultados

4.2-1. Informação populacional

A população estudada constou de um total de 705 indivíduos, sendo 605 normais e 100 com deficiência auditiva. Esses resultados, bem como o total de indivíduos normais vivos e normais já falecidos, com surdez os vivos e os mortos referidos no estudo, quanto ao sexo, são mostrados nas tabelas 4.2-1 e 4.2-2 e ilustrados nas figuras 4.2-1 , 4.2-2 e 4.3-3.

| INDIVÍDUOS ESTUDADOS | TOTAL |
|-----------------------------|--------------|
| <i>Normais</i> | 605 |
| <i>Deficiência Auditiva</i> | 100 |
| TOTAL | 705 |

Tabela 4.2-1. Total da população em estudo

| | VIVOS | | | | MORTOS | | | |
|--------------|-------------------------|------------------------|----------------|--------------|-------------------------|------------------------|----------------|--------------|
| | <i>Surdez Masculino</i> | <i>Surdez Feminino</i> | <i>Normais</i> | <i>Total</i> | <i>Surdez Masculino</i> | <i>Surdez Feminino</i> | <i>Normais</i> | <i>Total</i> |
| TOTAL | 46 | 40 | 539 | 625 | 6 | 8 | 66 | 80 |

Tabela 4.2-2. Total de indivíduos vivos estudados e mortos referidos, quanto ao sexo

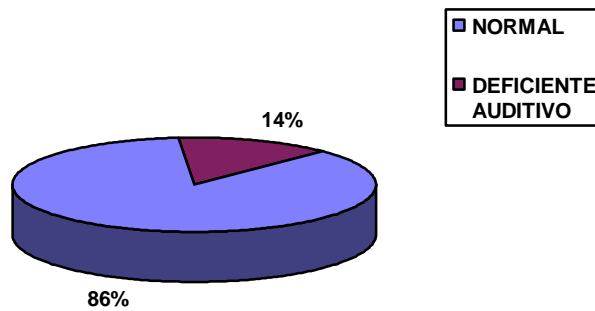


Figura 4.2-1. População total apresentada no estudo, em porcentagem, normal (N) e com deficiência auditiva (DA).

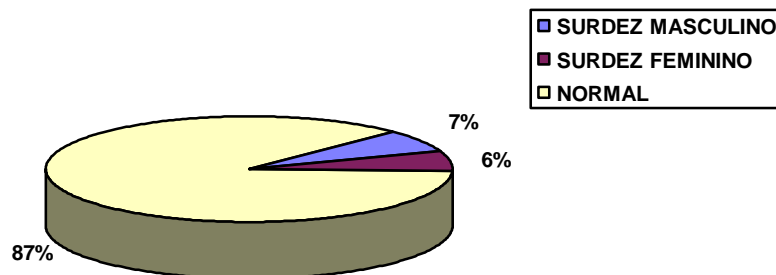


Figura 4.2-2. Indivíduos vivos do estudo, normais e com deficiência auditiva (DA), quanto ao sexo, em porcentagem.

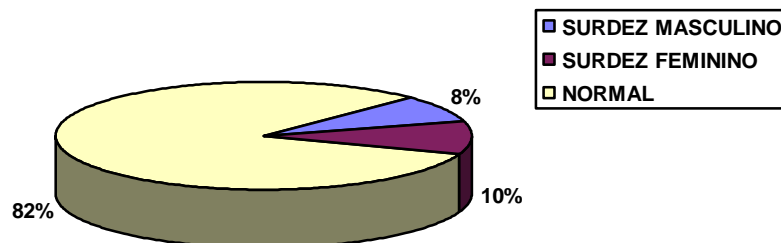


Figura 4.2-3. Indivíduos já falecidos referidos no estudo, normais (N) e com deficiência auditiva (DA), quanto ao sexo, em porcentagem.

Os resultados das possíveis causas de surdez entre as 33 famílias estudadas são mostrados na tabela 4.2-3 e ilustrados na figura 4.2-4. Foi encontrado consangüinidade parental em 3 das famílias estudadas.

| Nº FAMÍLIAS ESTUDADAS | R - Recessivo | D - Dominante | N - Não Genético | RN - Recessivo ou Não Genético |
|-----------------------|---------------|---------------|------------------|--------------------------------|
| 33 (100%) | 20 (61%) | 4 (12%) | 3 (9%) | 6 (18%) |

Tabela 4.2-3. Etiologia da surdez entre as 33 famílias estudadas.

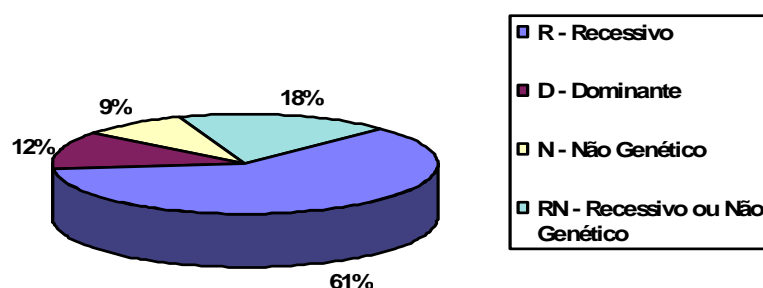


Figura 4.2-4. Etiologia da surdez entre as 33 famílias estudadas, em porcentagem.

Os resultados das possíveis causas de surdez entre os 100 indivíduos, estudados ou referidos, são mostrados na tabela 4.2-4. Considerando apenas os casos de etiologia genética, encontramos um predomínio de herança recessiva, ilustrado na figura 4.2-5, e entre os de etiologia não genética encontramos uma maior porcentagem de casos com referência à rubéola gestacional, ilustrado na figura 4.2-6.

Entre os indivíduos com herança autossômica dominante foi encontrado 1 caso de otosclerose e entre os indivíduos com herança autossômica recessiva foram encontrados 3 casos de Síndrome de Usher.

| ETIOLOGIA | | | | | | |
|--------------------|-----------|-----------|--------------|---------------------|----------------------|--------------|
| Nº casos estudados | GENÉTICA | | NÃO GENÉTICA | | | |
| | Recessiva | Dominante | Meningite | Rubéola gestacional | Recessiva ou Rubéola | Desconhecida |
| 100 | 66% | 18% | 4% | 1% | 6% | 5% |

Tabela 4.2-4 Etiologia da surdez detectada entre os 100 indivíduos estudados ou referidos.

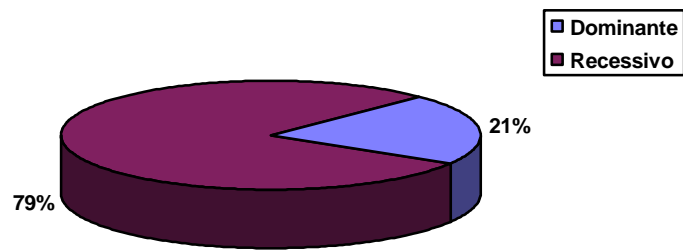


Figura 4.2-5. Etiologia da surdez entre os indivíduos que apresentaram surdez de etiologia de origem genética, em porcentagem.

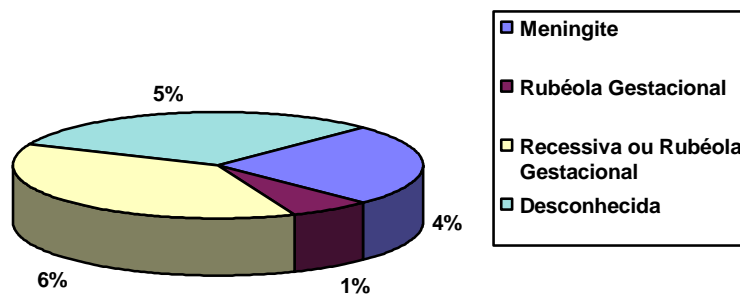


Figura 4.2-6. Etiologia da surdez entre os indivíduos que apresentaram surdez de etiologia de origem não genética, em porcentagem.

4.3. Informação audiológica

Os resultados obtidos quanto ao início do aparecimento da surdez, tipo de curva, grau de disacusia, lateralidade, tipo de perda e caráter progressivo ou não, são mostrados na tabela 4.3 1 e ilustrados nas figuras 4.3-1, 4.3-2, 4.3-3, 4.3-4, 4.3-5 e 4.3-6.

Tabela 4.3.1. Informações audiológicas dos 69 indivíduos com surdez que se submeteram a exame específico para investigação do início da perda auditiva, da lateralidade, da severidade, do caráter progressivo, do tipo de curva e do tipo de perda auditiva.

| INÍCIO | TOTAL |
|--------------------------------|--------------|
| <i>N - nascimento (0-1)</i> | 57 |
| <i>C - criança (2-12)</i> | 6 |
| <i>T - adolescente (13-20)</i> | 0 |
| <i>J - jovem (21-35)</i> | 1 |
| <i>A - adulto (36-60)</i> | 4 |
| <i>I - idoso (+ 60)</i> | 1 |
| LATERALIDADE | |
| <i>B - bilateral</i> | 69 |
| <i>E - esquerda</i> | 0 |
| <i>D - direita</i> | 0 |
| <i>U - unilateral</i> | 0 |
| SEVERIDADE | |
| <i>B - borderline (15-25)</i> | 0 |
| <i>L - leve (26-40)</i> | 1 |
| <i>M - moderada (41-65)</i> | 6 |
| <i>S - severa (66-95)</i> | 17 |
| <i>P - profunda (+ 96)</i> | 45 |
| PROGRESSIVA | |
| <i>S - sim</i> | 12 |
| <i>N - não</i> | 57 |
| INCLINAÇÃO | |
| <i>P - plana</i> | 63 |
| <i>G - grave</i> | 1 |
| <i>M - em U invertido</i> | 0 |
| <i>A - aguda</i> | 5 |
| <i>U - em U</i> | 0 |
| TIPO DE PERDA | |
| <i>S - sensorineural</i> | 68 |
| <i>C - condutiva</i> | 1 |
| <i>M - mista</i> | 0 |

Quanto ao início da perda auditiva na população estudada encontramos um total de 57 indivíduos na faixa etária de 0 a 1 ano; 6 indivíduos

na de 2 a 12 anos; 4 indivíduos na de 36 a 60 anos; 1 indivíduo na faixa etária de 21 a 35 anos e 1 com mais de 60 anos. Na faixa etária de 13 a 20 anos não foi encontrado nenhum indivíduo, conforme ilustrado na figura 4.3-6.

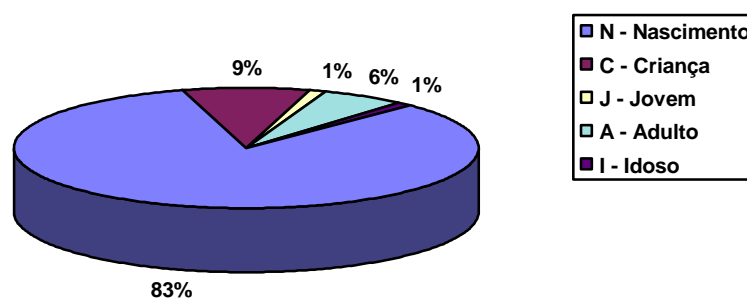


Figura 4.3-6. Início da perda auditiva na população estudada, em porcentagem.

Quanto à lateralidade da perda auditiva na população estudada, encontramos em todos os indivíduos, num total de 69, comprometimento bilateral, isto é, os dois ouvidos atingidos, conforme ilustrado na figura 4.3-7.

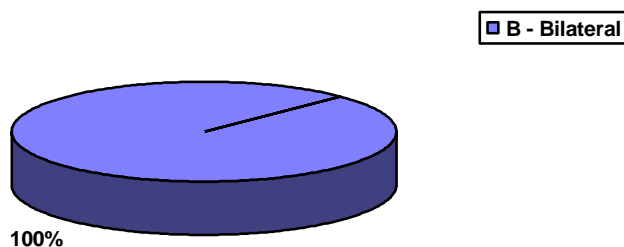


Figura 4.3-7. Lateralidade da perda auditiva na população estudada, em porcentagem.

Quanto ao grau da perda auditiva na população estudada, encontramos 45 indivíduos com perda maior que 96 dB, caracterizando um grau de surdez profunda; 17 indivíduos com perda entre 66 a 95 dB, caracterizando um grau de surdez severa; 6 indivíduos com perda entre 41 e 65 dB, caracterizando um grau de surdez moderada, e 1 indivíduo com perda entre 26 e 40 dB, caracterizando um grau de surdez leve. Não foi encontrado nenhum indivíduo

com grau de surdez do intermediário (" borderline") com perda entre 15 a 25 dB como ilustrado na figura 4.3-8.

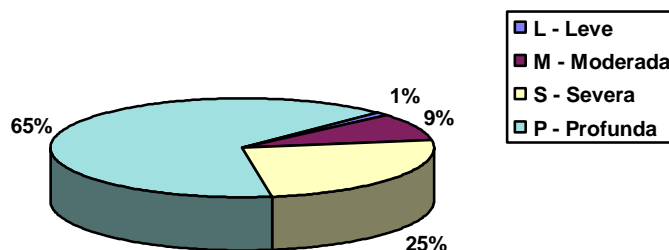


Figura 4.3-8. Severidade da perda auditiva na população estudada, em porcentagem.

Quanto ao tipo de instalação da perda auditiva na população estudada, encontramos 12 indivíduos com perda auditiva do tipo progressiva e 57 indivíduos do tipo não progressiva, como ilustrado na figura 4.3-9.

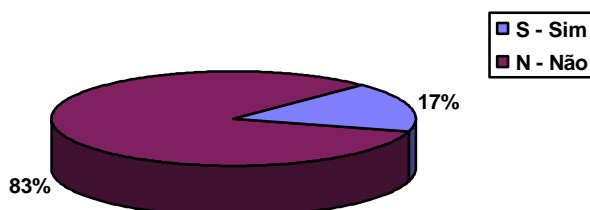


Figura 4.3-9. Progressividade da perda auditiva na população estudada, em porcentagem.

Quanto à inclinação de curva audiométrica da perda auditiva na população estudada, encontramos 63 indivíduos com curva tipo plana; 5 indivíduos com queda em frequências agudas e apenas 1 indivíduo com queda em frequências graves. Não foi encontrado nenhum indivíduo apresentando inclinação da curva em U ou em U invertido, como ilustrado na figura 4.3-10.

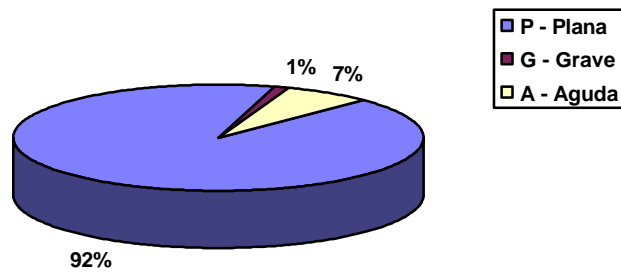


Figura 4.3-10. Inclinação da curva audiométrica da perda auditiva na população estudada, em porcentagem.

Quanto ao tipo da perda auditiva na população estudada, encontramos 68 indivíduos com perda auditiva do tipo sensorineural e apenas 1 indivíduo com perda auditiva do tipo condutiva. Não foi encontrado nenhum indivíduo com perda auditiva do tipo mista, conforme ilustrado na figura 4.3-11.

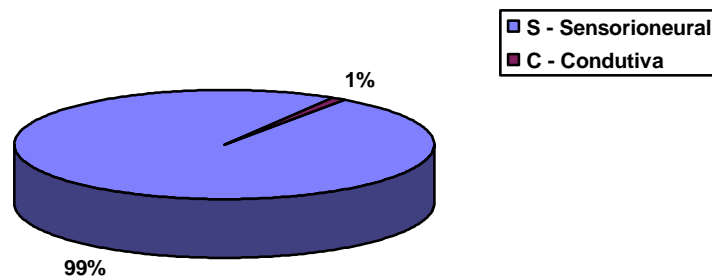


Figura 4.3-11. Tipo da perda auditiva na população estudada, em porcentagem.

5. DISCUSSÃO

O objetivo do presente trabalho foi realizar um estudo epidemiológico e etiológico da surdez hereditária, congênita, adquirida e de causas desconhecidas, na região da cidade de Marília, (SP), e a criação de um Registro e Centro de Apoio das Perdas Auditivas Hereditárias (RCPAH), juntamente com o Hereditary Hearing Impairment Registry Resource (HHIRR) da University de Nebraska, Omaha, (EUA). Esse registro possibilitará fazer um aconselhamento genético aos indivíduos com perdas auditivas hereditárias, um banco de dados nacional, com o intuito de se iniciar trabalhos de mapeamento cromossômico para posteriormente localizar alterações cromossômicas, genes responsáveis pela surdez hereditária, fornecendo, assim, informações para os profissionais da saúde sobre os avanços na área genética da surdez.

As etiologias mais freqüentes da disacusia profunda bilateral encontradas em nosso trabalho foram as de origem genética (80%); de causa desconhecida ou incerta, também classificada como de origem ambiental ou recessiva (11%) e de meningite (9%).

Quanto ao grupo de disacusia severa bilateral as mais freqüentes foram as de origem genética (88%); de causa desconhecida ou incerta (6%) e de rubéola congênita (6%).

Quanto ao grupo de disacusia moderada bilateral encontramos apenas as de origem genética (100%).

Analisando isoladamente a nossa casuística encontramos como principais fatores etiológicos os de origem genética (84%); causa desconhecida ou incerta, também referida como origem ambiental ou recessiva (11%); meningite (4%) e rubéola congênita (1%) (Tabela 4.4).

Esses dados diferem bastante dos apresentados por diferentes autores já referidos na revisão de literatura. Assim, a incidência de 11% de causa desconhecida ou incerta, encontrada em nosso estudo, sendo a segunda causa de disacusia detectada, está de acordo apenas com os resultados apresentados por

SALERNO et al. (1979), que classificaram como de causa desconhecida 13.5% dos casos.

A grande maioria dos estudos mostra uma porcentagem bem maior, aparecendo geralmente como a principal etiologia. ZAHIS (1976) encontrou 32%; CASTRO JUNIOR et al. (1980) encontraram 36.6%; SCHILDROTH et al. (1987), analisando alunos de escolas para deficientes auditivos na cidade de Caracas, (Venezuela), encontraram 32.5% e nos EUA 44.1%; DAS (1988) encontrou 36.5%; FIGUEIREDO et al. (1988) encontraram 34%; MINITI et al. (1991) 38.2%; ANDRADE e OLIVEIRA (1992) 31.4%; SILVEIRA (1992) identificou 44%; e BAILLE et al. (1996) encontraram 56.2% das disacusias como sendo de causa desconhecida. Já PONTES e WECKX (1989); ARNENSEN e STEEN (1991); DIAS et al. (1991); e ALMEIDA et al. (1992) encontraram 23.8%; 26.6%; 27.4% e 23.5%, respectivamente, dos casos como sendo de causa desconhecida para a disacusia neurossensorial, também próximos aos nossos dados.

A rubéola congênita, que em diversos trabalhos aparece como segunda causa de disacusia, neste estudo aparece como última, contribuindo apenas com 1%. SALERNO et al. (1979) encontraram em 5.5%; CASTRO JUNIOR et al. (1980) encontraram em 5.4%; SCHILDROTH et al. (1987) 28.9%; FIGUEIREDO et al. (1988) em 16% dos casos. Já MINITI et al. (1991); ALMEIDA et al. (1992) e SILVEIRA (1992), encontraram em 27.1%; 22.%; e 13%, respectivamente, dos casos de disacusia a rubéola como fator etiológico. A baixa incidência de rubéola congênita como fator etiológico para disacusia neurossensorial em nosso estudo deve-se provavelmente também, como um dos fatores, à vacinação anti-rubéola no Estado. São Paulo, a partir de 1992

Quando nos referimos às famílias (Tabela 4.3.1.), encontramos 18% dos casos de surdez recessiva ou congênita por rubéola (etiologia recessiva ou não genética). Não temos total convicção desses dados uma vez que, com exceção da família número 01 (Figura 4.13), o diagnóstico de rubéola sempre pode ser questionado, já que os pais somente têm informações sorológicas

simples, IGG e IGM, sem avaliação quantitativa, não se encontrando em nenhum deles um acompanhamento sorológico durante a fase gestacional.

Esses casos também se acompanharam de positividade de IGG e IGM para citomegalovírus, tornando mais complexa a determinação da verdadeira causa da surdez.

Como sabemos, a maioria das gestantes, em nosso meio, realizam o exame pré-natal de maneira muito precária, fazendo de uma a três consultas, em média, durante todo o período gestacional.

O diagnóstico da etiologia de surdez por rubéola é sempre feito por informação pessoal, e como sabemos que a maioria dos diagnósticos de surdez somente são feitos em torno dos 3 aos 4 anos de idade, fica difícil caracterizar com precisão em que faixa etária teria se realizado essa infecção.

De acordo com HINRICHESEN,S.L., ARRAES, L.C., ALVES,J.G.B., para o diagnóstico da rubéola congênita, o método mais eficaz é o isolamento do vírus. Devem ser colhidas amostras da urina, secreções nasal e de orofaringe, líquido cefalorraquidiano, sangue ou mesmo do líquido amniótico para diagnóstico intra-útero. A detecção de anticorpos específicos, tipo IgM, também confirmam o diagnóstico. Já os títulos de IgG, obtidos pela inibição da hemaglutinação, só devem ser considerados quando perduram até o segundo semestre de vida. Nos casos de títulos transferidos passivamente da mãe para o recém-nascido, eles diminuem progressivamente no período dos primeiros quatro meses de vida, aproximadamente de quatro a oito vezes, até se tornarem indetectáveis em torno dos seis a oito meses de idade. O diagnóstico de infecção congênita por rubéola em crianças acima de um ano de vida é difícil, pois o isolamento do vírus nessa faixa etária é bastante incomum, e os testes sorológicos, habitualmente, não apresentam boa sensibilidade.

A nossa impressão é de que todo caso suspeito de rubéola congênita deva ser acompanhado com exames sorológicos quantitativos periódicos, pesquisa do vírus, assim também como para os casos suspeitos de citomegalovírus.

A meningite aparece em 4% dos casos neste estudo, estando em concordância com FIGUEIREDO et al. (1988) que encontraram em 11% dos casos estudados. PONTES e WECKX (1989) encontraram em 7.9%; LINDEN et al. (1990) em 11.8%; ALMEIDA et al. (1992) em 11.%; SILVEIRA (1992) identificou em 7%; e ANDRADE e OLIVEIRA (1992) encontraram em 11.6% dos casos. O contraste apresentado por SALERNO et al. (1979) e por CASTRO JUNIOR et al. (1980), os quais encontraram em 22.9% e 16.3%, respectivamente, dos casos de disacusia, a meningite como fator etiológico. Isso se deve possivelmente à epidemia de meningite meningocócica ocorrida no nosso país nos anos de 1970, de acordo com SILVEIRA (1992).

Finalmente a origem genética, que em nosso estudo contribui com 84% dos casos, sendo, portanto, a principal causa de disacusia neurosensorial, foi encontrada em pequena proporção por diversos autores. SALERNO et al. (1979) encontraram em 8.3%; FIGUEIREDO et al. (1988) em 8%; MINITI et al. (1991) em 9.7%; e SILVEIRA (1992) encontrou em 8.8% dos casos.

Uma provável explicação para tal fato parece ser que a maioria dos autores que fizeram levantamentos das causas de perdas auditivas sempre deixaram em segundo plano o caráter hereditário, não se preocupando em levantar a história familiar, fator importante para o diagnóstico da surdez hereditária e para determinar o tipo provável de surdez.

O desenvolvimento do aparelho auditivo é controlado por diferentes genes. A maneira como estes genes interagem entre si ainda não é conhecido, mas seu efeito é inquestionável.

A manifestação dos genes, normais ou mutados, e as diferenças entre os indivíduos tornam-se visíveis através de características ou doenças que são herdadas na família, segundo KIMBERLING (1995).

Pelo menos 50% da surdez congênita parece ter causa genética, 25% ter causa ambiental (surdez devido à rubéola, meningite ou citomegalovírus) e 25% ter causa desconhecida, de acordo com ROSE et al. (1977) e

KIMBERLING (1995). Portanto, a surdez geneticamente determinada apresenta uma contribuição significativa para a morbidade na população.

É esperado que essa porcentagem de surdez de causa hereditária aumente em porcentagem e importância com a capacidade de redução da surdez de causa ambiental através de seu controle, como a vacinação contra a meningite e rubéola, segundo LIEBERMAN et al. (1990); MCGILL (1991); e ADAMS et al. (1993). Em nosso meio também deve ocorrer a mesma queda dessas patologias, devido às campanhas de vacinação que vêm sendo realizadas em todo território nacional

Se a etiologia da surdez não puder ser identificada, não será possível calcular a prevalência exata para a surdez hereditária, de acordo com REARDON e PEMBREY (1990).

As perdas auditivas genéticas podem ser divididas em dois principais grupos: síndromicas e não síndromicas. A surdez genética não síndromica é a causa mais comum de perda auditiva neurossensorial, sendo representante da maioria da surdez genética, cerca de 70%, e ocorrendo na ausência de qualquer outra característica, conforme, MCGILL (1991) e CHEN et al. (1998). Os outros 30% de toda surdez geneticamente determinada é dita ocorrer de forma síndromica. É por esse fato que freqüentemente não é possível distinguir surdez de etiologia genética daquela de etiologia ambiental na ausência de outras características clínicas, segundo relato de BERGSTROM et al. (1971) e MCGILL (1991).

Os três principais padrões de herança monogênica, isto é, determinada por um único gene, herança autossômica dominante, herança autossômica recessiva e herança ligada ao cromossomo X, podem ser encontrados como causa primária em várias doenças relacionadas a perdas auditivas.

Tem sido estimado que formas autossômicas recessivas predominam, contribuindo para 70 a 85% da surdez genética não síndromica, de acordo com CHUNG et al. (1959) e ROSE et al. (1977); e os genes responsáveis

pela herança autossômica dominante contribuem com 12 a 25% dos casos, segundo FRASER (1976a).

Em nosso trabalho encontramos que 72.7% das famílias estudadas são portadoras de perdas auditivas de causa genética, sendo que dessas, 60.6% foram definidas como tendo um padrão de transmissão autossômico recessivo e 12.1% autossômico dominante.

Segundo KIMBERLING (1995), cerca de 80% de todos os tipos de surdez hereditária são herdados como uma característica recessiva. Como um gene autossômico recessivo é expresso somente em homozigose e o heterozigoto é apenas um portador do gene, não apresentando as características clínicas, mesmo quando a história familiar, através de um heredograma, permite a obtenção de informações adequadas, e mesmo quando inclui parentes até a quarta geração, a ocorrência de outros membros afetados na família pode ser rara.

É importante para os médicos entenderem que muitas doenças recessivas não parecem ser obviamente herdadas.

Como atualmente em todo o mundo o número de filhos por casais vem diminuindo significativamente e como podemos encontrar somente uma criança com perda auditiva na família, fica difícil diagnosticar se a surdez, em um caso individual na infância, está relacionada a causas ambientais ou a um gene recessivo, se não houver outros afetados nessa geração, já que uma das características principais da surdez hereditária recessiva é justamente aparecer em uma só geração e entre irmãos, segundo REARDON e PEMBREY (1990); MCGILL (1991); e KIMBERLING (1995).

Também a idade de aparecimento da surdez não é muito útil para distinguir a causa genética da ambiental, pelo fato de que a surdez genética poder ter aparecimento tardio e/ou ser progressiva, apesar da maioria ser congênita, conforme relatado por MCGILL (1991).

Em nosso estudo também encontramos dificuldades em precisar, em 18.1% das famílias estudadas, se a perda auditiva estava relacionada à causa

ambiental ou a um gene recessivo, por apresentar um único caso na família e poucos dados informativos (figuras 4.2, 4.3, 4.7, 4.12, 4.18, 4.21, 4.23, 4.31 e 4.32).

Por outro lado a presença de consangüinidade na família é um importante indício de herança recessiva, de acordo com MCGILL (1991); KIMBERLING (1995) e ZAKZOUK et al. (1995), que em estudo realizado com 234 pacientes da área central da Arábia Saudita, encontraram 80.8% de casos de consangüinidade. DAR e WINTER (1969) estudando uma comunidade judaica no norte da África, onde era grande o número de casamentos entre parentes, encontraram 70% dos casos de surdez por herança do tipo recessivo

BENTO et al. (1986) e ALMEIDA et al. (1992) detectaram como uma das possíveis causas de surdez a consangüinidade em 18.7% e 2.9% dos casos estudados, respectivamente.

Nosso estudo mostrou uma taxa de somente 10% de consangüinidade, provavelmente, pela decorrência do reduzido número amostrado, apenas 100 pacientes, e pelo fato de que cada vez mais são infreqüentes os casamentos entre parentes, devido a grande miscigenação que ocorre atualmente, o que reduz bastante o aparecimento de surdez autossômica recessiva por consangüinidade. Perda auditiva hereditária devido à herança, ligada ao cromossomo X, não é comum de ser detectada, estimando-se contribuir com 2 a 3% dos casos de surdez na infância, segundo FRASER (1976^a) e KIMBERLING (1995).

Em nosso estudo, devido ao número reduzido de famílias estudadas até o momento, não foi possível detectar nenhuma família com perda auditiva relacionada à herança ligada ao cromossomo X. Embora seja possível reconhecer os tipos autossômicos dominantes e os ligados ao cromossomo X, com base no padrão de herança envolvendo outros membros afetados da mesma família, esses indivíduos são a minoria com esse tipo de surdez geneticamente determinada na população de acordo com MCGILL (1991)

Em nosso estudo encontramos apenas 2 famílias com o mesmo tipo surdez de etiologia síndrômica, a síndrome de Usher que associa perda auditiva profunda com retinite pigmentar (figuras 4.6 e 4.33).

É estimada a existência de mais de 100 genes responsáveis pela surdez genética monogênica. Segundo CHUNG e BROWN, (1970), entre esses genes, 10 a 15 são autossômicos recessivos. Assim, a criança pode ser normal mesmo quando os pais são conhecidos e apresentarem perda auditiva recessiva, de acordo com REARDON e PEMBREY, (1990).

Quando somente um dos pais apresenta perda auditiva, o risco de sua ocorrência em criança é de cerca de 1 em cada 20 casos. Quando os dois pais apresentam uma perda auditiva indiferenciada, o risco é 1 em 10.

O aconselhamento genético será mais vantajoso em um futuro próximo, quando as formas genéticas de perda auditiva forem identificadas por testes genéticos diretos, conforme relatado por MCGILL(1991).

Estudos têm mostrado que os genes também contribuem de maneira importante para a perda auditiva em adultos, mas a prevalência nesse grupo ainda não foi determinada, segundo KIMBERLING (1995) e VAN CAMP et al. (1995).

O estudo da genética é uma parte importante da ciência para se conhecer as causas de perda auditiva no homem.

O entendimento da função dos genes não somente proporcionará uma melhor avaliação dos mecanismos normais da audição mas também dará ao médico uma importante ferramenta para diagnóstico e novas oportunidades de tratamento, de acordo com KIMBERLING (1995).

Em relação à surdez hereditária, a causa mais comum é a do tipo recessiva, o que contradiz os achados de ING, P.S*., que em seu Registro e Recurso das Perdas Auditivas Hereditárias(HIRR) apresentado em março de 1996 na Universidade de Nebraska, Omaha (EUA), onde estudou 673 famílias, no

* * ING, P.S. (*Boystown Hospital. University of Nebraska*). *Apresentação do relatório do HHIRR - Hereditary Hearing Impairment Resource Registry, Omaha, Nebraska, (EUA), 17 de março de 1996.*

qual encontrou como tipo mais freqüente a surdez hereditária dominante em 45% dos casos estudados.

Nesse mesmo estudo, o autor relatou outras etiologias para a surdez como a de causa desconhecida em 24%, recessiva em 14%, desconhecida ou genética em 10%, ligada ao cromossomo X ou mitocondrial em 2% e não genética em 5% dos casos estudados, totalizando 3 434 indivíduos estudados.

Segundo ING, P.S. *, essa diferença provavelmente se deve ao fato de uma grande maioria dos casos estudados serem feitos através de formulários enviados por correio, dos quais somente foram analisadas as respostas, sem contato direto com os pacientes, além de existir em sua casuística um grande número de famílias de descendência hispânica.

Em nosso estudo com 33 famílias analisadas, achamos um predomínio dos casos de surdez hereditária recessiva, estando de acordo com a maioria dos autores que estudaram a hereditariedade.

A partir dos dados referentes às informações obtidas e analisando-se os resultados audiológicos, quanto à lateralidade da perda auditiva, a casuística em nosso trabalho revelou 100% dos casos com perda bilateral.

Quanto ao grau de perda de audição ou severidade, encontramos 69 indivíduos com comprometimento importante da audição, sendo 45 com intensidade profunda, representando 65.2% dos casos, o que está de acordo com SILVEIRA (1992) e ALMEIDA et al. (1992), que encontraram 66%, 56% e 60%, respectivamente. Quanto à intensidade severa, moderada e leve, encontramos 17 indivíduos (24.6%), 6 indivíduos (8.7%) e 1 indivíduo (1.5%), respectivamente.

Quanto à progressão da perda auditiva, apenas 12 indivíduos apresentaram surdez do tipo progressiva, e 57 indivíduos não apresentaram um caráter evolutivo. Não encontramos dados na bibliografia estudada em relação à evolução dessa última característica da perda. Esse fato é de fundamental importância no diagnóstico das perdas auditivas, visto que sabemos que 17.3% dos

* * ING, P.S. (*Boystown Hospital. University of Nebraska*). *Apresentação do relatório do HHIRR - Hereditary Hearing Impairment Resource Registry, Omaha, Nebraska, (EUA), 17 de março de 1996.*

casos de nossa casuística evoluíram para um grau mais intenso de perda auditiva do que o inicialmente diagnosticado.

O motivo de termos encontrado o maior número de casos de indivíduos com surdez diagnosticados na faixa etária de 0 a 1 ano de idade, deve-se, provavelmente, ao fato de que as famílias estudadas foram retiradas de uma lista fornecida pelo DIR XIV, onde já se tinha o prévio diagnóstico de surdez em pelo menos um dos seus membros. Esse fato pode nos levar à discussão do achado tardio de surdez na população em geral, quando se faz o diagnóstico através do comparecimento de familiares a serviços especializados para a investigação das perdas auditivas.

Talvez por essa razão, nossos achados não estão de acordo com os da maioria dos autores. SILVEIRA (1992), estudando 810 crianças encontrou apenas 81 (10%) que realizaram exames até o final do primeiro ano de vida, sendo a faixa etária dominante entre 3 e 4 anos de idade. De acordo com LINDEN et al. (1990), somente 1.68% fizeram exame especializado durante o primeiro ano de vida, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, (Brasil), enquanto 9.5% fizeram entre 2 e 3 anos.

Por outro lado, nossos achados estão de acordo com DIAS et al. (1991), que referem a idade média do diagnóstico da deficiência auditiva infantil em 18 meses. Esse fato deve-se à uma campanha realizada pela Universidade de Lisboa, (Portugal), com esclarecimento a pediatras e clínicos da importância do diagnóstico e do tratamento mais precoce possível em crianças, que “deve-se tornar uma convicção para todos”.

O fundamental desses dados é permitir esclarecer que o diagnóstico precoce é essencial para um melhor desenvolvimento da criança, pois o início precoce da deficiência auditiva impede o desenvolvimento da linguagem e de outras habilidades de comunicação segundo CASTRO JR. et al. (1980); MARTIN et al. (1991) e SILVEIRA (1992).

O motivo de termos mencionado somente 69 casos de um total de 100, deve-se ao fato de que os dados obtidos foram conseguidos através de informação dos familiares, que não sabiam determinar precisamente o início, grau, lateralidade, progressão e o tipo da perda em um total de 31 indivíduos.

Dessa maneira, a criação de um protocolo para a pesquisa da etiologia da surdez hereditária, nos moldes do implantado pela Universidade de Nebraska, a criação de um Registro e Centro de Apoio das Perdas Auditivas Hereditárias (RCAPAH) e a implantação do Laboratório de Citogenética e Biologia Molecular da Faculdade de Medicina de Marília proporcionarão, em um futuro breve, o início de estudo cromossômico e de DNA, possibilitando melhorar o aconselhamento genético aos familiares e profissionais da saúde, tanto na área de prevenção como na de diagnóstico da surdez hereditária.

Assim, estaremos colaborando também no sentido de possibilitar um diagnóstico mais preciso das perdas auditivas, bem como criar condições para a prevenção e o aconselhamento genético, contribuindo para diminuir a alta incidência da deficiência auditiva em nosso meio e de seus efeitos tão deletérios no ser humano, principalmente em uma fase da vida de fundamental importância para o desenvolvimento do processamento auditivo central, o qual assume relevante papel de harmonia, equilíbrio na vida do homem.

6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados encontrados em nossa casuística, podemos concluir:

- 7.1 Quanto ao aparecimento da perda auditiva, houve uma predominância da faixa etária de 0 a 1 ano de idade, perfazendo 83% dos casos estudados.
- 7.2 Quanto à orelha comprometida com a perda auditiva, tivemos um total de 100% dos indivíduos estudados apresentando surdez bilateral. Não encontramos nenhum caso de comprometimento de orelha esquerda ou direita isoladamente.
- 7.3 Quanto ao grau ou severidade da perda auditiva, houve uma predominância de surdez profunda em 65% dos casos, seguida de surdez severa em 25%, surdez moderada em 9% e surdez leve em 1% dos casos.
- 7.4 Analisando-se o caráter de evolução da perda auditiva, encontramos 83% dos casos não progressivas, e apenas 17% com caráter progressivo.
- 7.5 Quanto ao tipo de curva audiométrica, encontramos 92% dos casos do tipo plano; 7% com queda nas frequências agudas e apenas 1% com queda nas frequências graves.
- 7.6 Com relação ao tipo de perda auditiva, encontramos 99% dos casos do tipo neurosensorial ou de percepção e apenas 1% do tipo condutivo.
- 7.7 Com relação à determinação do tipo de transmissão genética da perda auditiva nas 33 famílias analisadas, encontramos uma predominância do tipo autossômica recessiva em 66% dos casos estudados.

7.8 Com relação à etiologia da surdez nos 100 indivíduos, estudados ou referidos, encontramos um predomínio da surdez de origem genética, sendo 66% recessiva e 18% dominante. A origem não genética contribuiu com 5% dos casos, sendo 4% devido à meningite e 1% à rubéola congênita. Do restante, 11.5% foram considerados de origem desconhecida e 6% enquadraram-se como tipo recessiva ou ambiental (rubéola), em ambos os casos por não apresentarem dados suficientes para análise.

7.9 Entre os casos estudados de perdas auditivas neurossensoriais com herança autossômica dominante, encontramos 1 indivíduo com otoesclerose, e entre os com herança autossômica recessiva, encontramos 3 indivíduos com Síndrome de Usher.

7. ANEXOS



Planilha 1

Família nº _____

| Sobrenome | Nome |
|------------------|------|
| Nome de Contato | |
| Nome do Probando | |

Data de Nascimento:/...../.....

Nome do Pai: RG:.....

Nome da Mãe: RG:.....

Endereço:

Fone:

| Ind. N.º | Nome | Data Nasc. | Parentesco | Dx |
|----------|------|------------|------------|----|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |



**Registro e Centro de Apoio
das Perdas Auditivas
Hereditárias**

Planilha 2

| N.º família | N.º Indivíduo | Sobrenome | Nome |
|-------------|---------------|-----------|------|
| | | | |

Adotado () Sim () Não

| Início | Lateralidade | Severidade | Progressiva | Inclinação | Tipo de Perda |
|-------------------------|----------------|------------------------|-------------|-----------------|---------------------|
| N – nascimento (0-1) | B – bilateral | B – borderline (15-25) | S – Sim | P- plana | S – sensorio-neural |
| C – criança (2-12) | E – esquerda | L – leve (25-40) | N – não | G – grave | C – condutiva |
| T – adolescente (13-20) | R – direita | M – moderada (41-65) | | M – U invertido | M - mista |
| Y – jovem (21-35) | U – unilateral | S – severa (66-95) | | A – aguda | |
| A – adulto (36-60) | | P – profunda | | U em V | |
| I – idoso (+60) | | | | | |

Anotações Médicas:



Registro e Centro de Apoio das Perdas Auditivas Hereditárias

Planilha 3

Família n.º _____

| | Masculino | Feminino | Desconhecido | Total | Gerações |
|---------|-----------|----------|--------------|-------|----------|
| Surdez | | | | | |
| Audição | | | | | |

Número das famílias com as seguintes características:

| 1 B | 1 G | 2+B | 2+G | 2+K | D1 | D2 |
|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| | | | | | | |

1B - Min. 1 menino

1G - Min. 1 menina

2+B - Min. 2 meninos

2+G - Min. 2 meninas

2+K - Min. 2 meninos 2 meninas

D1 - Parente

afetado s/criança afetada

D2 - Parente afetado c/criança afetada

História

| Modo de Herança | | | | | | | | Confirmado | | | | Observação |
|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|------------|---|---|---|------------|
| U | N | D | R | X | C | M | F | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| U | N | D | R | X | C | M | F | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| U | N | D | R | X | C | M | F | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| U | N | D | R | X | C | M | F | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| U | N | D | R | X | C | M | F | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| U | N | D | R | X | C | M | F | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| U | N | D | R | X | C | M | F | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| U | N | D | R | X | C | M | F | 1 | 2 | 3 | 4 | |

U – Desconhecido

N – Não genético (ambiental)

D – Dominante

R – Recessivo

X – Lidado ao X

C - Cromossômico

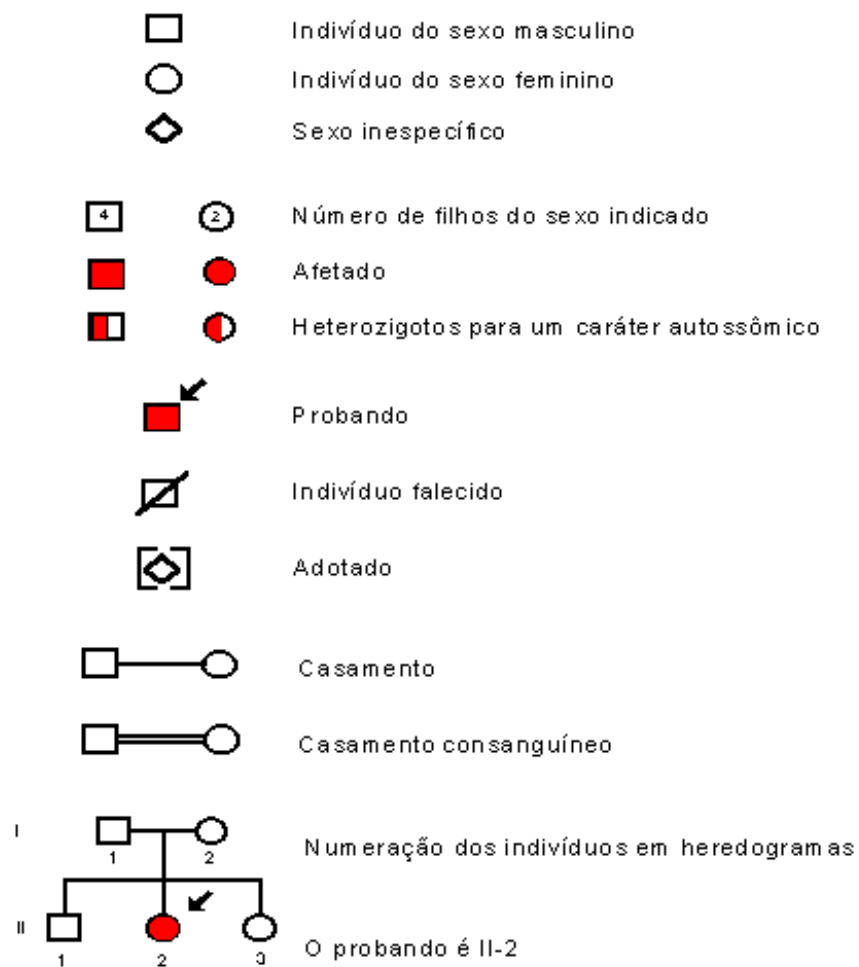
M – Mutação nova

F – Multifatorial

RCAPAH

Registro e Centro de Apoio das Perdas Auditivas Hereditárias

Símbolos de heredograma



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, W.G.; DEEVER, K.A.; COCHI, S.L.; PLIKAYTIS, B.D.; ZELL, E.R.; BROOME, C.V.; WENGER, J.D. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. **JAMA**, v.269, n.2, p.221-6, 1993.
- AHMAD, N.N.; ALA-KOKKO, L.; KNOWLTON, R.G.; JIMENEZ, S.A.; WEAVER, E.J.; MAGUIRE, J.I.; TASMAN, W.; PROCKOP, D.J. Stop codon in the procollagen-II gene (COL2A1) in a family with the Stickler Syndrome (arthro-ophthalmopathy). **Proc.Natl.Acad.Sci. USA**, v.88, n.15, p.6624-7, 1991.
- ALMEIDA, E.R.; BUTUGAN, O.; REZENDE, V.A.; MÉDICIS, J.A.; MINITI, A. Limiares eletrofisiológicos (E.Co.G e BERA) em crianças com suspeita de hipoacusia e possível etiologia. **Pediatria(São Paulo)**, v.14, p. 65-8, 1992.
- ANDERSON, H.; BARR, B. Congenital pseudo-mixed deafness. **Laryngoscope**, v.77, n.10, p.1825-39, 1967.
- ANDRADE, M.H.; OLIVEIRA, J.A.A. Contribuição ao estudo da deficiência auditiva em crianças. **Rev. Bras. de Otorrinolaringologia**, v.52, n.4, p 272-6, 1992.
- ARNESSEN, A.R.; STEEN, J. Severe hearing impairments in children who were either born in or immigrated to Oslo between 1975 and 1984. In: WORD CONGRESS OF OTORHINOLARYNGOLOGY, HEAD AND NECK SURGERY, 14., Madrid, 1989. **Proceedings**. Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1991, v.1, p.951-6.

- ARNOS, K.S. Hereditary hearing loss.[Editorial] **N.Engl.J.Med.**, v.331, n 7 p.469-70, 1994.
- BAILLE, M.F.; ARNAUD, C.; CANS,C.; GRANDJEAN, H.; du MAZAUBRUN,C.; RUMEAU-ROUQUETE,C. Prevalence, aetiology, and care of severe and profound hearing loss. **Arch.Dis.Child**, v.75, n.2, p.129-32, 1996.
- BARKER, D.F.; HOSTIKKA, S.L.; ZHOU, J.; CHOW, L.T.; OLIPHANT, A.R.; GERKEN, S.C.; GREGORY, M.C.; SKOLNICK, M.H.; ATKIN, C.L.; TRYGGVASON, K. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport Syndrome. **Science**, v.248, n.4960, p.1224-7, 1990.
- BARKER, D.F.; DENISON, J.C.; ATKIN, C.L.; GREGORY, M.C. Common ancestry of three Ashkenazi-American families with Alport syndrome and COL4A5 R1677Q. **Hum.Genet.**, v.99, n.5, p.681-4, 1997.
- BARR, B.; WEDENBERG, E. Prognosis of perceptive hearing loss in children with respect to genesis and use of hearing aid. **Acta Otolaryngol.(Stockh)**, v.59, p.462, 1965.
- BENTO, R.F.; MINITI,A.; MARONE,S.A.M. **Tratado de Otologia**. Ed.Un.São Paulo. Doenças do Ouvido Interno. cap. 9. p.257. 1998
- BENTO, R.F.; SILVEIRA, J.A.M.; MARTUCCI Jr., O.; MOREIRA, E. Etiologia da deficiência auditiva: estudo eletrofisiológico de 136 casos. **Folha Méd.**, v.93, p.359-66, 1986.
- BENTO, R.F.; SANCHEZ, T,G.; DI FRANCESCO, R,C., Semana Nacional de Prevenção da Surdez. -Relatório Final - 34p. São Paulo, 1998
- BERGER, W.; MEINDL, A.; van de POL, T.J.; CREMERS, F.P.; ROPERS, H.H.; DOERNER, C.; MONACO, A.; BERGEN, A.A.; LEBO, R.;

- WARBURGH, M. et al. Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. **Nat. Genet.**, v.2, n.1, p.84, 1992.
- BERGSTROM, L.; HEMENWAY, W.G.; DOWNS, M.P. A high risk registry to find congenital deafness. **Otolaryngol.Clin.North Am.**, v.4, n. 2, p.369-99, 1971.
- BOSHER, S.K.; HALLPIKE, C.S. Observations on the histogenesis of the inner ear degeneration of the deaf white cat and its possible relationship to the aetiology of certain unexplained varieties of human congenital deafness. **J.Laryngol.Otol.**, v.80, n.3, p.222-35, 1966.
- BROWN, K.S. The genetic of childhood deafness. In: McCONNELL, F.; WARD, P.H. **Deafness in childhood.** Nashville, Tenn.: Vanderbilt University Press, 1967. p.177-202.
- BROWN, K.S. Genetic and environmental factors in profound prelingual deafness. **Med.Clin.North Am.**, v.53, n. 4 p.741-72, 1969.
- BROWN, M.R.; TOMEK, M.S.; VAN LAER, L.; SMITH, S.; KENYON, J.B.; VAN CAMP, G.; SMITH, R.J. A novel locus for autosomal dominant nonsyndromic hearing loss, DFNA13, maps to chromosome 6p. **Am.J.Hum.Genet.**, v.61, n.4, p.924-7, 1997.
- BRUNNER, H.G.; van BEERSUM, S.E.; WARMAN, M.L.; OLSEN, B.R.; ROPERS, H.H.; MARIMAN, E.C. A Stickler Syndrome gene is linked to chromosome 6 near the COL11A2 gene. **Hum.Molec.Genet.**, v.3, n.9, p.1561-4, 1994.
- CARRASQUILLO, M.M.; ZLOTOGORA, J.; BARGES, S.; CHAKRAVARTI, A. Two different connexion 26 mutations in an inbred kindred segregation

non-syndromic recessive deafness: implications for genetic studies in isolated populations. **Hum.Mol.Genet.**, v.6, n.12, p.2163-72, 1997.

CASTRO Jr., N.P.; LOPES FILHO, O.C.; FIGUEIREDO, M.S.; REDONDO, M.C. Deficiência auditiva infantil: aspectos de incidência, etiologia e avaliação audiológica. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.46. n. 3, p.228-36, 1980.

CHEN, A.H.; MUELLER, R.F.; PRASAD, S.D.; GREINWALD, J.H.Jr.; MANALIGOD, J.; MUILENBURG, A.C.; VERHOEVEN, K.; van CAMP, G.; SMITH, R.J. Presymptomatic diagnosis of nonsyndromic hearing loss by genotyping. **Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v.124, n.1, p.20-4, 1998.

CHUNG, C.S.; BROWN, K.S. Family studies of early childhood deafness ascertained through the Clarke School for the Deaf. **Am.J.Hum.Genet.**, v.22, p.630-44, 1970.

CHUNG, C.S.; ROBINSON, O.W.; MORTON, N.E. A note on deaf-mutism. **Ann.Hum.Genet.**, v.23, p.357-66, 1959.

COUCKE, P.; Van CAMP, G.; DOJYODIHARJO, B.; SMITH, S.D.; FRANTS, R.R.; PADBERG, G.W.; DARBY, J.K.; HUIZING, E.H.; CREMERS, C.W.; KIMBERLING, W.J.; OOSTRA, B.A.; Van de HEYNING, P.H.; WILLEMS, P.J. Linkage of autosomal dominant hearing loss to the short arm of chromosome 1 in two families. **N.Engl.J.Med.**, v.331, n.7, p.425-31, 1994.

CREMERS, C.W.; GRAHAM, J.; PARVING, A.; RUBEN, R.J. Biology of sensorineural hearing loss in children. **Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.**, v.15, n.1, p.1-15, 1988.

CRUZ, O.L.M. **Estudo experimental da disacusia neuro sensorial de etiologia auto-imune: comparação da lesão coclear induzida por colágeno tipo II com a produzida por transferência passiva de anticorpo anti-cóclea.** São Paulo, 1987. 58p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

DAR, H.; WINTER, S.T. A genetic study of familial deafness. **Isr.J.Med.Sci.**, v.5, n.6, p.1219-26, 1969.

DAS, V.K. Aetiology of bilateral sensorineural deafness in children. **J.Laryngol.Otol.**, v.102, n. 11, p.975-80, 1988.

DAVENPORT, S.L.H. Deafness. In: BUYSE, M.L. **Birth defects encyclopedia.** Dover, Blackwell Scientific Publications, 1990. p.488-9.

DAVIDSON, J.; HYDE, M.; ALBERTI, P. Epidemiologic patterns in childhood hearing loss: a review. **Int.of Pediatr. Otorhinolaryngol.**, v.17, n.3p.239-66, 1989.

DeANGELIS, M.M.; DOUCET, J.P.; DRURY, S.; SHERRY, S.T.; ROBICHAUX, M.B.; DEN, Z.; PELIAS, M.Z.; DITTA, G.M.; KEATS, B.J.B.; DEININGER, P.L.; BATZER, M.A. Assembly of a high-resolution map of the Acadian Usher syndrome region and localization of the nuclear EF-hand acidic gene. **Biochim.Biophys.Acta**, v.1407, n.1, p.84-91, 1998.

DEOL, M.S. Inherited diseases of the inner ear in man in the light of studies on the mouse. **J.Med.Genet.**, v.5, n.2, p.137-58, 1968.

DIAS, O.; PACO, J.; ANDREA, M. Childhood deafness: etiological factors and diagnosis of hearing loss in 1024 children. In: WORD CONGRESS OF OTORHINOLARYNGOLOGY, HEAD AND NECK SURGERY, 14.,

Madrid, 1989. **Proceedings.** Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1991, v.1, p.925-7.

DIXON, J.; GLADWIN, A.J.; LOFTUS, S.K.; RILEY, J.H.; PERVEEN, R.; WASMUTH, J.J.; ANAND, R.; DIXON, M.J. A YAC contig encompassing the Treacher Collins Syndrome critical region at 5q31.3-32. **Am.J.Hum.Genet.**, v.55, n.2, p.372-8, 1994.

DUARTE, A.R.; SILVA, E.O, da. Causas da surdez pré-verbal em uma população institucionalizada, enfatizando a etiologia genética., **Jor. Ped.**, v. 73, n.4, p 239-43., julho/agosto, 1997

ESPINOS, C.; NAJERA, C.; MILLAN, J.M.; AYUSO, C.; BAIGET, M.; PEREZ-GARRIGUES, H.; RODRIGO, O.; VILELA, C.; BENEYTO, M. Linkage analysis in Usher syndrome type I (USH1) families from Spain. **J.Med.Genet.**, v.35, n.5, p.391-8, 1998.

EVERBERG, G. Etiology of unilateral total deafness. **Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.**, v.69, p.711-21, 1960a.

EVERBERG, G. Unilateral anacusis. Clinical, radiological and genetic investigations. **Acta Otolaryngol.** [Suppl.] (Stockh) v.158, p.366-74, 1960b.

FAGERHEIM, T.; NILSSEN, O.; RAEYMAEKERS, P.; BROX, V.; MOUM, T.; ELVERLAND, H.H.; TEIG, E.; OMLAND, H.H.; FOSTAD, G.K.; TRANEBJAERG, L. Identification of a new locus for autosomal dominant non-syndromic hearing impairment (DFNA7) in a large Norwegian family. **Hum.Mol.Genet.**, v.5, n.8, p.1187-91, 1996.

FIGUEIREDO, M.S.; CASTRO JUNIOR, N.P.; REDONDO, M.C.; TACIRO, E.K. Hearing loss in childhood detected by E.R.A. examination. In:

CONGRESSO BRASILEIRO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, Salvador, 1988. **Anais.** 97p.

FOY, C.; NEWTON, V.; WELLESLEY, D.; HARRIS, R.; READ, A. Assignment of the locus for Waardenburg Syndrome Type I to human chromosome 2q37 and possible homology to the splotch mouse. **Am.J.Hum.Genet.**, v.46, n. 6, p.1017-23, 1990.

FRASER, G.R. **The causes of profound deafness in childhood. A study of 3,535 individuals with severe hearing loss present at birth or of childhood onset.** Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976a. cap. 9, p.147-204: Clinically undifferentiated autosomal medelian deafness.

FRASER, G.R. **The causes of profound deafness in childhood. A study of 3,535 individuals with severe hearing loss present at birth or of childhood onset.** Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976b. cap. 14, p.281-309: The etiology of deafness of apparently “unknown” cause.

FRIEDMAN, T.B. , A gene responsible for profound congenital nonsyndromal recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 17. **Am.J.Hum.Genet.**, Supplement, v.55, p.A15, 1994

FUKUSHIMA, K.; RAMESH, A.; SRISAILAPATHY, C.R.S.; NI, L.; CHEN, A.; O'NEILL, M.; VAN CAMP, G.; COUCKE, P.; SMITH, S.D.; KENYON, J.B.; JAIN, P.; WILCOX, E.R.; ZBAR, R.I.S.; SMITH, R.J.H. Consanguineous nuclear families used to identify a new locus for recessive non-syndromic hearing loss on 14q. **Hum.Mol.Genet.**, v.4, n.9, p.1643-8, 1995.

GORLIN, R.J. Genetic hearing loss. A brief history. In: GORLIN, R.J.; TORIELLO, H.V.; COHEN, M.M. eds. **Hereditary hearing loss and it's**

syndromes. New York: Oxford Monographs Med.Genet. University Press, n.28, chapter 1, 1995. p.3-4.

GUILFORD, P.; BEN-ARAB, S.; BLANCHARD, S.; LEVILLIERS, J.; WEISSENBACH, J.; BELKAHIA, A.; PETIT, C. A non-sindrome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. **Nat. Genet.**, v.6, n.1,p.24-8, 1994b.

GUILFORD, P.; AYADI,H.; BLANCHARD, S.; CHAIB, H.; LE PASTIER, D.; WEISSENBACH, J.; DRIRA, M.; PETIT, C. A human gene responsible for neurosensory, non-syndromic recessive deafness is a candidate homologue of the mouse sh-1 gene. **Hum.Molec.Genet.**, v.3, n.6, p.989-93, 1994a.

HINRICHSEN, L,S,; ARRAES, L,C,; ALVES, J,G,B,; Rubéola. **Trat.Infecto.**, Veronesi-Focaccia, Ed.Atheneu, São Paulo, pg.489-504, 1997

HOPKINS, L.A. Hereditary and deafness. **Eugen.Quart.**, v.1, p.193-9, 1954.

HUGHES, A.E.; NEWTON, V.E.; LIU, X.Z.; READ, A.P. A gene for Waardenburg syndrome type 2 maps close to the human homologue of the microphthalmia gene at chromosome 3p12-p14.1. **Nat. Genet.**, v.7, n.4, p.509-12, 1994.

HUIZING, E.H.; van BOLHUIS, A.H.; ODENTHAL, D.W. Studies on progressive hereditary perceptive deafness in a family of 335 members. I: Genetical and general audiological results. **Acta Otolaryngol.**, (Stockh) v.61, n.1, p.35-41, 1966.

JAIN, P.K.; LALWANI, A.K.; LI, X.C,;. SINGLETON, T.L.; SMITH, T.N,;. CHEN, A.; DESHMUKH, D.; VERMA, I.C,;. SMITH, R.J,;. WILCOX, E.R. A gene for recessive nonsyndromic sensorineural deafness (DFNB18) maps

to the chromosomal region 11p14-p15.1 containing the Usher syndrome type 1C gene. **Genomics**, v.50, n.2, p.290-2, 1998.

JOENSUU, T.; BLANCO, G.; PAKARINEN, L.; SISTONEN, P.; KAARIAINEN, H.; BROWN, S.; CHAPELLE, A.; SANKILA, E.M. Refined mapping of the Usher syndrome type III locus on chromosome 3, exclusion of candidate genes, and identification of the putative mouse homologous region. **Genomics**, v.38, n.3, p.255-63, 1996.

JOHNSEN, S. Natal causes of perceptive deafness. **Acta Otolaryngol.(Stockh)**, v.42, p.439, 1954.

KAPLAN, J.; GERBER, S.; BONNEAU, D.; ROZET, J.M.; DELRIEU, O.; BRIARD, M.L.; DOLLFUS, H.; GHAZI, I.; DUFIER, J.L.; FREZAL, J.; MUNNICH, A. A gene for Usher syndrome type I (USH1A) maps to chromosome 14q. **Genomics**, v.14, n.4, p.979-87, 1992.

KIMBERLING, W.J.; WESTON, M.D.; MOLLER, C.; DAVENPORT, S.L.; SHUGART, Y.Y.; PRILUCK, I.A.; MARTINI, A.; MILANI, M.; SMITH, R.J. Localization of Usher Syndrome Type II to chromosome 1q. **Genomics**, v.7, n.2, p.245-9, 1990.

KIMBERLING, W.J.; MOLLER, C.G.; DAVENPORT, S.; PRILUCK, I.A.; BEIGHTON, P.H.; GREENBERG, J.; REARDON, W.; WESTON, M.D.; KENYON, J.B.; GRUNKEMEYER, J.A.; DAHL, S.P.; OVERBECK, L.D.; BLACKWOOD, D.J.; BROWER, A.M.; HOOVER, D.M.; SMITH, R.J. Linkage of Usher Syndrome Type I gene (USH1B) to the long arm of chromosome 11. **Genomics**, v.14, n.4, p.988-994, 1992.

KIMBERLING, W.J. The exploding field of genetic hearing loss. In: CUMMINGS, C.W. et al. eds. **Otolaryngology. Head and Neck Surgery**. 2ed. 1995. cap.13, p.153-62.

- KONIGSMARK, B.W.; GORLIN, R.J. **Genetic and metabolic dcause eafness.**
Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1976. p.1-6: Genetic hearing loss.
- KONIGSMARK, B.W.; MENGEL, M.C.; BERLIN, C.I. Familial low frequency hearing loss. **Laryngoscope**, v.81, n.6, p.759-71, 1971.
- KONIGSMARK, B.W.; MENGEL, M.C.; HASKINS, H. Familial congenital moderate neural hearing loss. **J.Laryngol.Otol.**, v.84, n.5, p.495-505, 1970.
- LENZI, P. Sulle sordità ereditarie (studio genético e clinico di un ceppo familiare). **Arch.Ital.Otol.Rinol.Laringol.Patol.Cervicofacc.**, v.80, n.6, p.453-85, 1969.
- LEON, P.E.; RAVENTOS, H.; LYNCH, E.; MORROW, J.; KING, M.C. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. **Proc.Natl.Acad.Sci. USA**, v.89, n.11, p.5181-4, 1992.
- LESPERANCE, M.M.; GRUNDFAST, K.M.; ROSENBAUM, K.N. Otologic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. **Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v.124, n.2, p.193-6, 1998.
- LESPERANCE, M.M.; HALL, J.W.3rd; BESS, F.H.; FUKUSHIMA, K.; JAIN, P.K.; PLOPLIS, B.; SAN AGUSTIN, T.B.; SKARKA, H.; SMITH, R.J.; WILLS, M. et al. A gene for autosomal dominant nonsyndromic hereditary hearing impairment maps to 4p16.3. **Hum.Mol.Genet.**, v.4, n.10, p.1967-1972, 1995.
- LIEBERMAN, J.M.; GREENBERG, D.P.; WARD, J.I. Prevention of bacterial meningitis: vaccines and chemoprophylaxis. **Infec.Dis.Clin.North.Am.**, v.4, n.4, p.703-29, 1990.

- LINDEN, A.; COSTA, D.; IGNA, C.D.; MAINARDI, M.; DORFMANN, M.E.; ABELIN, C.; MIRANDA, A.P. Deficientes auditivos severos e profundos: um estudo retrospectivo e uma análise prospectiva. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.56, n. 2, p.76-9, 1990.
- LIU, X.Z.; NEWTON, V.E.; READ, A.P. Waardenburg syndrome type II: phenotypic findings and diagnostic criteria. **Am.J.Med.Genet.**, v.55, n.1, p.95-100, 1995.
- LONGHETANO, S.,G., **Estudo clínico de pacientes portadores de deficiência auditiva de causa genética.** São Paulo 1995. 95p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de São Paulo.
- MÄRTENSSON, B. Dominant hereditary nerve deafness. **Acta Otolaryng.(Stockh)**, v.52, p.270, 1960.
- MARTIN K.A., Church G.T., Prevalence of hearing impairment among university students. *Journal of the American Academy of Audiology* 2, 32-5, 1991.
- McGILL, J.J. The genetics of sensorineural deafness. **Editorial Med.J. Austr.**, v.154, n.9, p.572-4, 1991.
- McKUSICK, V.A. **Mendelian Inheritance in Man:** catalogs of autosomal dominante, autosomal recessive and X linkage phenotype. 10 ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992. V.2, 2320p.
- MENGEL, M.C.; KONIGSMARK, B.W.; BERLIN, C.I.; McKUSICK, V.A. Recessive early-onset neural deafness. **Acta Otolaryngol.(Stockh)**, v.64, n.4, p.313-26, 1967.

- MINITI, A.; SILVEIRA, J.A.M.; BENTO, R.F. A comparative study between the etiology of deafness in children in developing and developed countries. In: WORD CONGRESS OF OTORHINOLARYNGOLOGY, HEAD AND NECK SURGERY, 14., Madrid, 1989. **Proceedings**. Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1991. v.1, p.921-3.
- MORRISON, A.W. Genetic factors in otosclerosis. **Ann.R.Coll.Surg.Engl.**, v.41, n,2, p.202-37, 1967.
- MOTULSKY, A.G. Joseph Adams (1756-1818). A forgotten founder of medical genetics. **AMA.Arch. Intern.Med.**, v.104, p.162-8, 1959.
- PONTES, P.A.L.; WECKX, L.L.M. Hipoacusia na infância. In: SAFFER, M.; MOCELLIN, M. **Otorrinolaringologia Pediátrica**. Rio de Janeiro, Medsi, 1989. p.129-36.
- REARDON, W. Genetic deafness. **J.Med.Genet.**, v.29, n.8, p.521-6, 1992.
- REARDON, W.; PEMBREY, M. The genetics of deafness. **Arch.Dis.Child.**, v.65, n.11, p.1196-7, 1990.
- ROSE, S.P.; CONNEALLY, P.M.; NANCE, W.E. Genetic analysis of childhood deafness. In: BESS, F.H. ed. **Childhood deafness: causation, assessment and management**. New York: Grune and Stratton, 1977. p.19-35.
- SALERNO, R.; TANNURI, V.; STABLUM, G.; CECI, M.J. Avaliação audiométrica de 840 casos de surdez na criança. **Rev. Bras.Otorrinolaringol.**, v.45, n.3, p.208-14, 1979.
- SANK, D.; KALLMAN, F.J. The role of hereditary in early total deafness. **Volta Rev.**, v.65, p.461-70, 1963.

- SANKILA, E.M.; PAKARINEN, L.; KAARIANEN, H.; AITTO MAKI, K.; KARJALAINEN, S.; SISTONEN, P.; de la CHAPELLE, A. Assignment of an Usher syndrome type III (USH 3) gene to chromosome 3q. **Hum.Mol.Genet.**, v.4, n.1, p.93-8, 1995.
- SCHILDROTH, A.; TERRERO, I.; HOTTO, S.; LAM, K. Hearing-impaired children in Venezuela: 1985. **Int.J.Rehabil.Res.**, v.10, n.2, p.185-95, 1987.
- SILVA, E.O., DUARTE, A.R. Surdez genética: uma revisão sucinta. **J.Pediatr.(Rio Janeiro)**, v.71, n.6, p.297-302, 1995.
- SILVEIRA, J.A.M. **Estudo da deficiência auditiva em crianças submetidas a exames de potenciais evocados auditivos. Etiologia, grau de deficiência e precocidade diagnóstica.** São Paulo, 1992. 107p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- SMITH, A.B. Unilateral hereditary deafness. **Lancet**, v.237, p.1172-3, 1939.
- SMITH, R.J. COPPAGE, K.B.; ANKERSTJERNE, J.K.; CAPPER, D.T.; KUMAR, S.; KENYON, J.; TINLEY, S.; COMEAU, K.; KIMBERLING, W.J.; Localization of the gene for Branchiootorenal Syndrome to chromosome 8q. **Genomics**, v.14, n.4, p.841-4, 1992a.
- SMITH, R.J. LEE, E.C.; KIMBERLING, W.J.; DAIGER, S.P.; PELIAS, M.Z.; KEATS, B.J.; JAY, M.; BIRD, A.; REARDON, W.; GUEST, M.; AYYAGARI, R.; HEJTMANCIK, J.F. Localization of two genes for Usher Syndrome Type I to chromosome 11. **Genomics**, v.14, n.4, p.995-1002, 1992b.
- SMITH, S.D. Overview of genetic auditory syndromes. **J.Am.Acad.Audiol.**, v.6, n.1, p.1-14, 1995.

- STEPHENS, F.E.; DOLOWITZ, D.A. Hereditary nerve deafness. **Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.**, v.70, p.851, 1961.
- TEIG, E. Hereditary progressive perceptive deafness in a family of 72 patients. **Acta Otolaryngol.(Stockh)**, v.65, n.4, p.365-72, 1968.
- VAN CAMP, G.; COUCKE, P.; BALEMANS, W.; Van VELZEN, D.; Van de BILT, C.; Van LAER, L.; SMITH, R.J.; FUKUSHIMA, K.; PADBERG, G.W.; FRANTS, R.R.; Van de HEYNING, P.; SMITH, S.D.; HUIZING, E.H.; WILLEMS, P.J. Localization of a gene for non-syndromic hearing loss (DFNA5) to chromosome 7p15. **Hum.Mol.Genet.**, v.4 n.11, p.2159-63, 1995.
- VAN EGMOND, A.J. Congenital deafness. **J.Laryngol.Otol.**, v.68, p.429-43, 1954.
- VANDERBILT UNIVERSITY HEREDITARY DEAFNESS STUDY GROUP., Dominantly inherited low-frequency hearing loss. **Arch.Otolaryngol.**, v.88, n.3, p2-50, 1968.
- VOGUL, F.; MOTULSKY, A.G. **Human Genetics: problems and approaches.** 2° ed. New York, Springer,Verlag Inc., 1986.
- WILLIAMS, F.; ROBLEE, L.A. Hereditary nerve deafness. A follow up of four cases in one family. **Arch.Otolaryngol.**, v.75, p.69, 1962.
- ZAHIS, A. La surdit  par rub ole maternelle durant la grossesse: exp rience portant sur 114 cas. **Cahiers d'oto-rhino laryngologie chirurgie cervico-faciale d'audiophonologie**, v.11, p.415-21, 1976.

ZAKZOUK, S.M.; FADLE, K.A.; AL ANAZY, F.H. Familial hereditary progressive sensorineural hearing loss among Saudi population. **Int.J. Pediatr.Otorhinolaryngol.**, v.32, n.3, p.247-55, 1995.

ZBAR, R.I.; RAMESH, A.; SRISAILAPATHY, C.R.; FUKUSHIMA, K.; WAYNE, S.; SMITH, R.J. Passage to India: the search for genes causing autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v.118, n.3 pte1, p.333-7, 1998.