

## Variante no gene *TUBB4B* em paciente com Amaurose Congênita de Leber com Perda Auditiva Neurosensorial precoce - o primeiro caso brasileiro

*TUBB4B* variant in patient with Leber Congenital Amaurosis with Early-Onset Deafness - the first brazilian case

Ana Luiza Fernandes Ottoni Porto<sup>1,2</sup>, Fernanda Belga Ottoni Porto<sup>2</sup>.

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Amaurose Congênita de Leber (ACL) é a doença hereditária da retina mais grave e de início mais precoce, caracterizada por cegueira ou deficiência visual grave desde o nascimento. Na maioria das vezes, a ACL é herdada de maneira recessiva. **OBJETIVO:** Descrever um caso raro de ACL dominante associada a surdez, relacionada ao gene *TUBB4B*.

**MÉTODOS:** Apresentamos o caso de um paciente com baixa visão identificada no primeiro ano de vida e diagnóstico clínico de Amaurose congênita de Leber estabelecido aos 5 anos de idade, quando o eletrorretinograma de campo total mostrou ausência de resposta em ambos os olhos. **RESULTADO:** O sequenciamento de última geração identificou uma variante em heterozigose c.1172G> A, p. (Arg391His) sem sentido no gene *TUBB4B*. O paciente foi então encaminhado para avaliação auditiva, que identificou surdez neurosensorial bilateral moderada, revelando a presença de uma forma sindrômica de ACL dominante.

**CONCLUSÃO:** Relatamos um paciente com diagnóstico de ACL na forma autossômica dominante mais rara, associada à perda auditiva neurosensorial, relacionada à variante *TUBB4B*. O diagnóstico genético ofereceu uma oportunidade para investigar e identificar a surdez e fornecer um atendimento médico mais personalizado, incluindo aconselhamento genético, prognóstico e manejo dos sintomas. Além disso, abre espaço para que o paciente possa ter acesso futuro a terapias moleculares, à medida que estas se desenvolvem.

**Palavras-chave:** Amaurose Congênita de Leber, Distrofias Retinianas hereditárias, Surdez Neurosensorial, *TUBB4B*, Distrofia dos Bastonetes e Cones, Fotorreceptor, Retina

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Leber Congenital Amaurosis (LCA) is the most serious and earliest-onset inherited retinal disease characterized by blindness or severe visual impairment since birth. Most of the time, LCA is inherited in a recessive way.

**OBJECTIVES:** Describe a rare case of dominant LCA associated with Early-Onset deafness related to the *TUBB4B* gene. **METHODS:** We present the case of a patient with low vision identified in the first year of life and a clinical diagnosis of Leber Congenital Amaurosis established at 5 years of age, when the full-field electroretinogram showed no response in both eyes. **RESULTS:** Next-generation sequencing identified a heterozygous variant c.1172G>A, p. (Arg391His) nonsense in the *TUBB4B* gene. The patient was then referred for hearing assessment, which identified moderate bilateral sensorineural deafness, revealing the presence of a syndromic form of dominant LCA. **CONCLUSION:** We report a patient diagnosed with LCA in the rarer autosomal dominant form, associated with sensorineural hearing loss, related to the *TUBB4B* variant. Genetic diagnosis provided an opportunity to investigate and identify deafness and provide more personalized medical care, including genetic counseling, prognosis and symptom management. Furthermore, it allows the patient to have future access to molecular therapies as they develop.

**Keywords:** Leber Congenital Amaurosis, Inherited Retinal Diseases, Neurosensorial Deafness, *TUBB4B*, Rod cone Dystrophy, Photoreceptor, Retina

<sup>1</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>2</sup> INRET Clínica e Centro de Pesquisa, Belo Horizonte, MG, Brasil

### Endereço de correspondência:

Fernanda Belga Ottoni Porto  
[fernandabop@gmail.com](mailto:fernandabop@gmail.com)

tel 55 31 987932809

Rua dos Ottoni 735/507.

CEP 30150270

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, sob o número de protocolo CAAE 46699821.8.0000.5138, número do parecer 4.823.285. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos pais do paciente, autorizando a utilização dos dados clínicos do participante registrados no prontuário para apresentação do mesmo em encontros científicos e/ou publicações do caso. Uma das vias deste documento se encontra arquivada pelo pesquisador responsável.

## INTRODUÇÃO

A Amaurose congênita de Leber (ACL) é a doença hereditária da retina mais grave e de início mais precoce, sendo responsável por cerca de 5% dos casos de distrofias retinianas<sup>1</sup>. A ACL é clinicamente caracterizada por um quadro de cegueira ou deficiência visual grave desde o nascimento, nistagmo, resposta pupilar amaurotica e ausência de resposta no eletrorretinograma (ERG) de campo total<sup>2</sup>. Comumente também pode apresentar sinal óculo-digital de Franceschetti, ceratocone e catarata<sup>3</sup>. Apesar de haver essa caracterização bem definida, a ACL é marcada por uma heterogeneidade clínica e genética significativa, o que torna o seu diagnóstico desafiador. Ela afeta 1: 30.000 indivíduos<sup>4</sup>, com prevalência de 180.000 indivíduos no mundo<sup>1</sup>.

Mutações em 25 genes respondem por 80% dos indivíduos com ACL<sup>5</sup>. O diagnóstico se baseia em uma avaliação clínica qualificada, no entanto, com os avanços na área da genética, o sequenciamento de última geração se apresenta como uma excelente ferramenta complementar uma vez que possibilita a identificação de variantes associadas à ACL, permitindo a realização de um diagnóstico molecular em 75% dos casos<sup>2</sup>.

A ACL tipicamente, se apresenta como uma doença de herança autossômica recessiva e como uma anomalia ocular isolada, sem envolvimento sistêmico<sup>6</sup>. Entretanto, ocasionalmente pode estar associado a síndromes envolvendo disfunções ciliares multissistêmicas<sup>4</sup>. Descrevemos um caso raro de ACL associada a surdez, relacionada ao gene *TUBB4B* de herança dominante e ainda apenas alguns esporádicos casos relatados no mundo, sendo o primeiro caso relatado no Brasil<sup>4</sup>.

## METODOLOGIA

Esse estudo foi conduzido em acórdância com a declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte a partir do parecer de número 4.823.285. Após aprovação do Comitê de Ética e obtenção do TCLE, foi feita uma revisão dos dados contidos no prontuário médico.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 8 anos, sexo masculino, filho de pais não consanguíneos e sem história familiar de baixa visão. Teve sua baixa visão identificada por seus pais em decorrência de frequentes quedas e tropeços quando começou a andar. O paciente apresentou exame neurológico e ressonância magnética do cérebro sem alterações. Aos cinco anos, realizou eletrorretinograma de campo total que mostrou ausência de resposta em ambos os olhos. Nessa idade, acuidade visual era no olho direito 5/125 (+ 6,0 esf -1,0 cil x 180°) e no olho esquerdo 5/125 (+ 6,0 esf -1,0 cil x 175°); as retinas exibiam vasos finos, aparência de sal e pimenta do pólo posterior, retina periférica amarelada com manchas pigmentadas arredondadas no fundo. O sequenciamento de última geração identificou uma variante em heterozigose c.1172G> A, p. (Arg391His) sem sentido no gene *TUBB4B*, provavelmente causada por uma mutação do tipo “de novo”. O paciente foi então encaminhado para avaliação auditiva (figuras 1 e 2), que identificou surdez neurosensorial bilateral moderada, revelando a presença de uma forma síndrômica de ACL dominante.

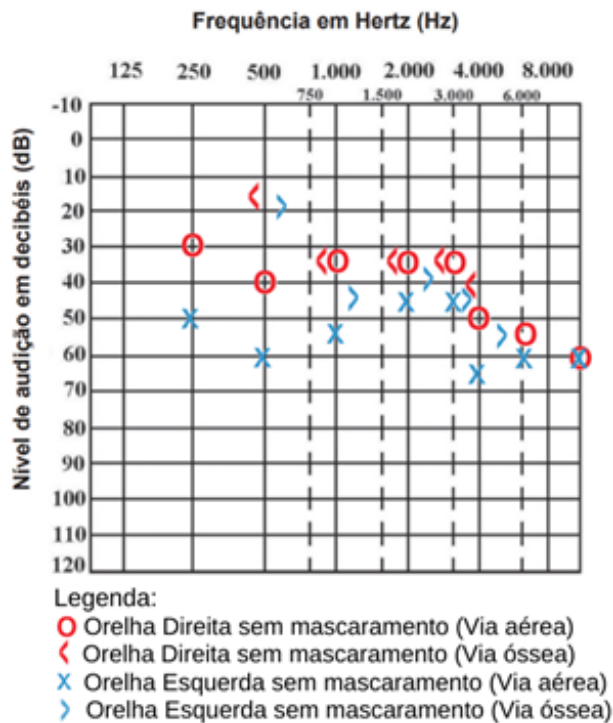


Figura 1: Audiometria Tonal

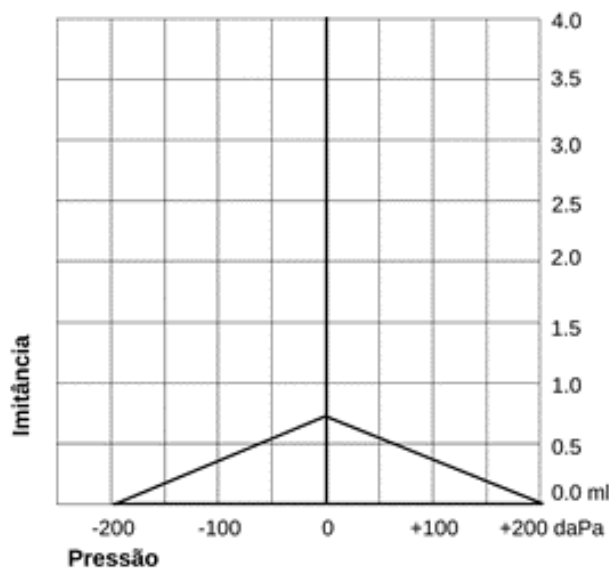


Figura 2: Timpanometria

## DISCUSSÃO

A ACL é uma doença genética heterogênea, de herança majoritariamente autossômica recessiva. O site RetNet - Retinal Information Network lista 23 genes recessivos e 3 genes dominantes relacionados à doença<sup>7</sup>. Esses genes estão relacionados ao desenvolvimento e funcionamento dos fotorreceptores retinianos. O desenvolvimento de técnicas de sequenciamento de última geração e o uso de testes mais abrangentes, têm possibilitado a identificação de genes incomuns relacionados à doença, além da descoberta de novos genes.

A variante *TUBB4B* apresentada pelo paciente foi descrita apenas em alguns casos esporádicos na literatura. Essa variante está ausente nas coortes de controle de população do Genome Aggregation Database e todas as ferramentas *in silico* utilizadas prevêem que esta variante seja prejudicial à estrutura e função da proteína. A análise funcional em células cultivadas com superexpressão de *TUBB4B* de tipo selvagem ou mutante com marcação FLAG, mostrou que o *TUBB4B* mutante é capaz de se dobrar, formar heterodímeros alfa-beta e co-montar na rede de microtúbulos endógenos<sup>6</sup>. No entanto, com a variante, a dinâmica de crescimento dessas estruturas foi alterada de forma consistente, mostrando que essas mutações têm um impacto significativo no crescimento normal de microtúbulos<sup>6</sup>.

As doenças envolvendo perda auditiva neurossensorial são essencialmente condições não síndromicas monogênicas atribuídas a disfunções celulares do ouvido interno (6). Entretanto, estão associadas a distrofias retinianas tipicamente em síndromes multisistêmicas, particularmente em doenças metabólicas e ciliopatias<sup>8</sup>. Até recentemente, a Síndrome de Usher (MIM: PS276900), de herança recessiva e caracterizada por disfunção vestibular e perda progressiva da visão, era a única doença conhecida que envolvia o acometimento retiniano e auditivo<sup>4</sup>. Entretanto, outros genes associados à perda auditiva e distrofia de retina incluem *ALMS1*, *TUBB4B*, *CEP78*, *ABHD12* e *PRPS1*<sup>9</sup>.

Luscan *et al.*, em seu estudo de 2017, foi o primeiro a reportar a variante Arg391 no gene *TUBB4B* ( $\beta$ -tubulin 4B isotype-encoding) como causadoras de ACL associada a surdez neurossensorial, em quatro famílias<sup>6</sup>. Em 2021, Medina *et al.*, relatou duas crianças com perda visual identificada aos 2 anos de idade e perda auditiva relacionada ao *TUBB4B*<sup>9</sup>. O paciente que aqui reportamos é o primeiro caso de ACL associada a surdez relacionada à variante no gene *TUBB4B* no Brasil. Em conjunto, as esporádicas variantes que têm sido relatadas ao redor do mundo ampliam os conhecimentos acerca dessa condição a uma literatura crescente.

O diagnóstico genético preciso da ACL nesse paciente permitiu o diagnóstico de uma doença sistêmica, aconselhamento genético adequado, auxiliou entendimento mais acurado do prognóstico e possibilitou uma intervenção precoce da surdez, buscando otimizar o desenvolvimento cognitivo, social e da linguagem. Além disso, abre espaço para acompanhamento das pesquisas e acesso futuro a terapias moleculares.

## REFERÊNCIAS

- Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: Current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Exp Eye Res.* dezembro de 2019;189:107834.
- Porto F, Jones E, Branch J, Soens Z, Maia I, Sena I, *et al.* Molecular Screening of 43 Brazilian Families Diagnosed with Leber Congenital Amaurosis or Early-Onset Severe Retinal Dystrophy. *Genes.* 29 de novembro de 2017;8(12):355.
- Kumaran N, Pennesi ME, Yang P, Trzuppek KM, Schlechter C, Moore AT, *et al.* Leber Congenital Amaurosis / Early-Onset Severe Retinal Dystrophy Overview. 4 de outubro de 2018;15.
- Mechaussier S, Marlin S, Kaplan J, Rozet J-M, Perrault I. Genetic Deciphering of Early-Onset and Severe Retinal Dystrophy Associated with Sensorineural Hearing Loss. In: Bowes Rickman C, Grimm C, Anderson RE, Ash JD, LaVail MM, Hollyfield JG, organizadores. *Retinal Degenerative Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 15 de julho de 2021]. p. 233–8. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1185). Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-27378-1\\_38](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-27378-1_38)
- Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* setembro de 2017;101(9):1147–54.
- Luscan R, Mechaussier S, Paul A, Tian G, Gérard X, Defoort-Dellhemmes S, *et al.* Mutations in *TUBB4B* Cause a Distinctive Sensorineural Disease. *Am J Hum Genet.* dezembro de 2017;101(6):1006–12.
- the Retinal Information Network [Internet]. Disponível em: <https://sph.uth.edu/retnet/>
- Mysore N, Koenekoop J, Li S, Ren H, Keser V, Lopez-Solache I, *et al.* A Review of Secondary Photoreceptor Degenerations in Systemic Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* novembro de 2015;5(11):a025825.
- Medina G, Perry JA, Oza A, Kenna M. Hiding in Plain Sight: Genetic Deaf-Blindness is not Always Usher Syndrome. *Mol Case Stud* [Internet]. 21 de maio de 2021 [citado 15 de julho de 2021]; Disponível em: <http://molecularcasestudies.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/mcs.a006088>