



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Evaluation of electrocardiographic parameters in patients with hearing loss genotyped for the connexin 26 gene (GJB2) mutations[☆]



Agnieszka Sanecka^a, Elzbieta Katarzyna Biernacka^a, Magdalena Sosna^b,
Malgorzata Mueller-Malesinska^b, Rafal Ploski^c, Henryk Skarzynski^{b,*}
e Ryszard Piotrowicz^a

^a Institute of Cardiology, Warsaw, Polônia

^b Institute of Physiology and Pathology of Hearing, World Hearing Center, Nadarzyn, Polônia

^c Medical University of Warsaw, Department of Medical Genetics, Warsaw, Polônia

Recebido em 29 de dezembro de 2015; aceito em 28 de fevereiro de 2016

Disponível na Internet em 16 de fevereiro de 2017

KEYWORDS

ECG;
Hearing loss;
GJB2 mutation;
Connexin 26

Abstract

Introduction: Several studies have associated congenital sensorineural hearing loss in children with prolongation of the cardiac parameter QTc. The cause of this association is unknown. At the same time, mutations in GJB2, which encodes connexin 26, are the most common cause of congenital hearing impairment.

Objective: To compare electrocardiographic parameters (PR interval, QRS complex, and QTc interval) in patients with hearing loss who were tested for mutations in GJB2 and GJB6 to investigate whether these mutations affect electrical activity of the heart.

Methods: 346 patients (176 males, 170 females) with sensorineural hearing loss of 30 dB HL or more, aged 21.8 ± 19.9 years (including 147 children <14 years), underwent both genetic study for GJB2 and GJB6 mutations and electrocardiography.

Results: Mutations in GJB2, including homozygotes and heterozygotes, were found in 112 (32%) patients. There were no significant differences in ECG parameters between groups of patients with and without mutations in GJB2. No differences were observed either in men (mean PR with mutation: 155 ± 16.6 vs. 153.6 ± 30.1 without; QRS: 99.9 ± 9.9 vs. 101.1 ± 15.4 ; QTc: 414.9 ± 29.9 vs. 412.4 ± 25.7) or women (mean PR with: 148.7 ± 21 vs. 143.8 ± 22.8 without;

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.02.008>

[☆] Como citar este artigo: Sanecka A, Biernacka EK, Sosna M, Mueller-Malesinska M, Ploski R, Skarzynski H, et al. Evaluation of electrocardiographic parameters in patients with hearing loss genotyped for the connexin 26 gene (GJB2) mutations. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:176–82.

* Autor para correspondência.

E-mail: skarzynski.henryk@ifps.org.pl (H. Skarzynski).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

QRS: 94.8 ± 7.6 vs. 92.9 ± 9.6 ; QTc: 416.8 ± 20.6 vs. 424.9 ± 22.8). In similar fashion, we did not find any significant differences between groups of children with and without GJB2 mutations (mean PR with: 126.3 ± 19.6 vs. 127 ± 19.7 without; QRS: 80.7 ± 9.5 vs. 79.4 ± 11.6 ; QTc: 419.7 ± 23.5 vs. 419.8 ± 24.8).

Conclusion: No association was found between the presence of GJB2 mutations encoding connexin 26 in patients with hearing loss and their ECG parameters (PR, QRS, QTc).

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

ECG;
Perda auditiva;
Mutação de GJB2;
Conexina 26

Avaliação dos parâmetros eletrocardiográficos em pacientes com perda auditiva genotipada para mutações do gene conexina 26 (GJB2)

Resumo

Introdução: Vários estudos têm associado a perda auditiva neurosensorial congênita em crianças ao prolongamento do parâmetro cardíaco QTc. A causa dessa associação é desconhecida. Ao mesmo tempo, as mutações no GJB2, que codifica a conexina 26, são a causa mais comum de deficiência auditiva congênita.

Objetivo: Comparar parâmetros eletrocardiográficos (intervalo PR, complexos QRS e intervalo QTc) em pacientes com perda auditiva que foram testados para mutações no GJB2 e GJB6 para investigar se essas mutações afetam a atividade elétrica do coração.

Método: Foram submetidos a estudo genético para mutações de GJB2 e GJB6 e eletrocardiograma 346 pacientes (176 homens, 170 mulheres) com perda auditiva neurosensorial de 30 dB ou mais, com média de $21,8 \pm 19,9$ anos (incluindo 147 crianças <14 anos).

Resultados: Mutações no GJB2, inclusive homozigóticas e heterozigóticas, foram encontradas em 112 (32%) pacientes. Não houve diferenças significativas nos parâmetros de ECG entre grupos de pacientes com e sem mutações no GJB2. Não foram observadas diferenças em homens (PR médio com mutação: $155 \pm 16,6$ vs. $153,6 \pm 30,1$ sem mutação; QRS: $99,9 \pm 9,9$ vs. $101,1 \pm 15,4$; QTc: $414,9 \pm 29,9$ vs. $412,4 \pm 25,7$) nem em mulheres (PR médio com: $148,7 \pm 21$ vs. $143,8 \pm 22,8$, sem; QRS: $94,8 \pm 7,6$ vs. $92,9 \pm 9,6$; QTc: $416,8 \pm 20,6$ vs. $424,9 \pm 22,8$). Da mesma forma, encontramos diferenças significativas entre os grupos de crianças com e sem mutações de GJB2 (PR médio com: $126,3 \pm 19,6$ vs. $127 \pm 19,7$, sem; QRS: $80,7 \pm 9,5$ vs. $79,4 \pm 11,6$; QTc: $419,7 \pm 23,5$ vs. $419,8 \pm 24,8$).

Conclusão: Não foi encontrada associação entre a presença de mutações de GJB2 que codificam conexina 26 em pacientes com perda auditiva e seus parâmetros de ECG (PR, QRS, QTc).

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

As conexinas são proteínas transmembranares integrais que formam canais na membrana celular, denominadas conexonas. Em células adjacentes, as conexonas formam junções estreitas que são necessárias para a transferência de sinais elétricos e moléculas hidrossolúveis. Elas ajudam a manter a homeostase do tecido e auxiliam no manejo e regulação do ambiente iônico de uma célula.¹

As conexinas estão presentes em todo o corpo humano. Embora seja possível que células contenham números de diferentes conexinas, cada uma desempenha um papel distinto. Nos seres humanos, existem 21 proteínas que pertencem à família das conexinas e cada uma é codificada por um gene diferente.² As mutações em genes que codificam as conexinas conduzem a distúrbios na sua estrutura e função, o que pode levar a doenças hereditárias,

como surdez, catarata, doenças da pele e doenças neurodegenerativas.³⁻⁶

Nas células da orelha interna, a conexina 26 e a conexina 30 estão envolvidas em processos de transporte de íons de potássio necessários para a audição. Quando uma célula pilosa é estimulada, os íons de potássio na endolinfa entram nos cílios e no corpo da célula e fazem com que ela despolarize. Devido às conexões da junção de hiato, os íons são, por sua vez, transportados por células de suporte e células na estria vascular para a endolinfa. Por meio dessa recirculação de íons de potássio, um potencial endolinfático altamente positivo (+80 mV) é gerado, uma condição necessária para a audição. A interrupção desse mecanismo provoca intoxicação do íon de potássio e dano tecidual.⁷

Tanto o gene GJB2 (MIM*121011) (que codifica a conexina 26) como o gene GJB6 (MIM*604418) (que codifica a conexina 30) estão localizados no cromossomo 13 (13q11-

q12). Mutações do gene GJB2 levam a distúrbios no funcionamento da conexina 26 e causam perda auditiva (PA) ao comprometer a transferência de íons de potássio intracelulares dentro da orelha interna.⁸ Mutações de GJB2 são uma das principais causas de PA não síndrômica autossômica recessiva em muitas populações. Entre os europeus, a mutação patogênica mais comum no gene GJB2 é uma deleção de guanina na posição 35 (NM.004004.5:c.35delG).^{9,10} Na maioria dos casos (70%), a PA ocorre como um defeito isolado; em outros, é acompanhada por defeitos cardíacos, craniofaciais, renais, cutâneos e outros.

Vários estudos relataram uma associação de PA neurosensorial congênita com prolongamento do intervalo QTc em crianças. A causa dessa associação é desconhecida.^{11,12}

Este estudo mediu parâmetros eletrocardiográficos em pacientes com PA, que também foram testados para a mutação genética. A análise do eletrocardiograma (ECG) forneceu o intervalo PR, complexo QRS e intervalo QTc e esses parâmetros eletrocardiográficos foram comparados em dois grupos de pacientes: um com PA causada por mutações no gene GJB2 e outro com PA e nenhuma mutação nesse gene. Dessa maneira, foi possível investigar se havia uma relação entre as funções da conexina 26 e conexina 30 e atividade elétrica cardíaca.

Método

A população de estudo

O grupo de estudo consistiu em 346 pacientes consecutivos, com média de $21,8 \pm 19,9$ anos (0,16-84 anos), inclusive 176 homens e 170 mulheres, com PA neurosensorial de 30 dB ou mais (calculada como o limiar auditivo médio a frequências relevantes para a fala - 0,5; 1; 2 e 4 kHz), nos quais foram feitos testes genéticos para identificar as mutações em GJB2 e GJB6. A PA foi confirmada por audiometria tonal pura ou, no caso de crianças com menos de 6 anos, com potencial evocado auditivo do tronco cerebral (BERA). Entre os indivíduos estudados, 91 tinham implantes cocleares.

Testes genéticos

O DNA foi extraído do sangue periférico por meio de um procedimento de *salting-out*.¹³ A tipagem para a mutação c.35delG no gene GJB2 foi feita por dois métodos independentes: AS-PCR e PCR-RFLP, tal como descrito anteriormente.^{14,15} Em resumo, foi feita a amplificação multiplex de três regiões de GJB2 (c.12-72, c.68-198 e c.306-464) com *primers* marcados fluorescentes. Em paralelo, foi feita análise de PCR-RFLP específica para mutação c.35delG. O tamanho dos fragmentos gerados pelos dois protocolos anteriormente mencionados foi determinado por meio de um analisador genético 3500XL (Life Technologies), com um *software* mapeador genético (Life Technologies). As amostras que não tinham duas mutações c.35delG foram ainda analisadas por sequenciação direta do DNA do exon 2 amplificado por PCR do gene. A análise da sequência foi feita com o *software* Variant Reporter v1.1 (Life Technologies). A genotipagem da mutação c-23 + 1G > A de GJB2 foi feita com PCR em tempo real, de acordo com as instruções

do fabricante (Life Technologies), enquanto a mutação de GJB6 del (GJB6-D13S1830) foi detectada com o método de del Castillo et al.¹⁶ A nomenclatura genética está alinhada com as recomendações da *Human Genome Variation Society* (HGVS).

Exames de eletrocardiograma

Todos os 346 pacientes foram submetidos a eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. O registro do ECG foi feito e avaliado com o sistema *Sentinel Cardiology Information Management* (Reynolds Medical). As durações de intervalo PR, complexo QRS e intervalo QTc foram medidas por um único observador, em uma imagem aumentada 5 vezes em um monitor de computador com uma precisão de cursor de 1 ms (frequência de amostragem 1000 Hz). O intervalo PR foi geralmente medido em derivação II, complexo QRS em V1 e/ou V5, e intervalo QT em pelo menos três derivações do mesmo ciclo (geralmente derivações II, V2 e V5). A frequência cardíaca foi calculada a partir do intervalo RR que precede o ciclo do intervalo QT medido. Para corrigir o intervalo QT devido à frequência cardíaca (isto é, QTc), a fórmula de Bazett foi usada para frequências entre 50 e 120 bpm; para frequências mais rápidas ou mais lentas, foi usada a fórmula de Hodges. Para calcular QTc médio, foram excluídos os pacientes com complexos QRS ≥ 120 ms. Um intervalo QTc acima de 460 ms nas mulheres, 450 ms nos homens e 440 ms em crianças com menos de 14 anos foi diagnosticado como prolongado.

A população do estudo foi dividida em três grupos, com base em valores de referência do QTc para crianças, mulheres e homens,¹⁷ ficaram 147 crianças < 14 anos (42,4% dos pacientes), 100 mulheres ≥ 14 anos (28,9%) e 99 homens ≥ 14 anos (28,6%). O grupo de crianças incluiu 70 (47%) meninas.

Análise estatística

A análise estatística de cada um dos três grupos envolveu um teste de Kruskal-Wallis e o teste de duas amostras de Wilcoxon.

Outros

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Bioética, número KB/05/2009. O estudo foi feito em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinque. Todos os pacientes ou seus responsáveis forneceram consentimento escrito para participar.

Resultados

Características da população de estudo e estudos genéticos

As mutações em GJB2 foram identificadas em 112 (32%) pacientes com PA. Nenhuma mutação foi detectada nos genes GJB2 e GJB6 analisados nos outros 234 (68%) pacientes.

A idade média de crianças com uma mutação GJB2 e crianças sem mutação GJB2 foi semelhante ($6,0 \pm 4,6$ vs.

Tabela 1 Características do grupo de pacientes diagnosticados com mutações no gene GJB2 (genótipo homozigótico e heterozigótico juntos) e o grupo de pacientes sem qualquer mutação no gene

	Grupo de pacientes com mutação de GJB2	Grupo de pacientes sem mutação de GJB2
Número de pacientes – total	112	234
Número de crianças < 14 anos (% do grupo)	52 (46,4%)	95 (40,6%)
Número de mulheres ≥ 14 anos	34	66
Número de homens ≥ 14 anos	26	73
Idade média (anos) quando do ECG	20,8	20,2
Número (%) de pacientes no grupo após o implante de um parafuso	28 (25%)	62 (26%)
Número (%) de pacientes com PA significativa	55 (48%)	103 (44%)
Número (%) de pacientes com um grau médio de PA	6 (5%)	30 (8%)
Número (%) de pacientes com PA congênita (n = 200)	62 (55%)	138 (59%)

5,8 ± 4,5 anos, $p=0,86$). A idade média dos adultos nos dois grupos (com e sem mutação de GJB2) também foi semelhante (35,1 ± 17,6 vs. 30,5 ± 16,5 anos, $p=0,17$ para as mulheres; 31,6 ± 18,9 e 30,3 ± 17,5 anos, $p=0,99$ para os homens) (tabela 1).

O genótipo homozigoto c.[35delG];[(35delG)] no gene GJB2 foi detectado em 72 (20,8%) indivíduos. Em 40 (11,8%) indivíduos, foram identificados genótipos GJB2 heterozigotos: c.[35delG]; [=] (n=15), c.[35delG (;) 313_326del] (n=5), c.[35delG (;) -23 + 1G > A] (n=4), c.[313_326del];. [=] (n=2), c.[35delG (;) 551G > C] (n=2), c.[35delG (;) 95G > a] (n=2), e um genótipo heterozigoto composto de GJB2 e GJB6 [GJB2:c.35delG]; [GJB6:del(GJB6-D13S1830)] (n=2). Os seguintes genótipos heterozigotos de GJB2 ocorreram em casos individuais: c.[35delG(;) 269T > C], c.[148g > A]; [=], c.[79g > A; 341G > A; 269T > C], c.[101T > C];. [=], c.[35delG(;)235delC], c.[35delG(;)358_360delGAG], c.[35delG(;)139g > T], c.[334_335delAA]; [=] (tabela 2).

Achados eletrocardiográficos

A próxima fase do estudo foi comparar parâmetros eletrocardiográficos na população estudada. Os parâmetros medidos foram comparados entre os dois grupos: o grupo de pacientes com uma mutação no gene GJB2 (ambos homozigotos e heterozigotos) e o grupo de pacientes sem mutação no gene. Não foram encontradas diferenças significativas para qualquer parâmetro medido em qualquer um dos grupos estudados. A tabela 3 apresenta as diferenças intergrupos no intervalo PR; a tabela 4 apresenta as diferenças intergrupos no complexo QRS; e a tabela 5 apresenta diferenças intergrupo no intervalo QTc.

Além disso, foram comparados os parâmetros em pacientes com PA profunda causada por uma mutação de GJB2 de genótipo homozigoto c.[35delG];[(35delG)] e naqueles com um genótipo heterozigoto [GJB2: c.35delG];[GJB6: del(GJB6-D13S1830)] vs. todos os outros pacientes com

Tabela 2 Tipos de genótipo e sua distribuição na população do estudo

Genótipo GJB2	Crianças		Adultos	
	Meninas	Meninos	Mulheres	Homens
c.[35delG];[(35delG)]	15	19	21	17
[GJB2:c.35delG];[GJB6:del(GJB6-D13S1830)]	1	1		
c.[35delG(;)313_326del]	2	1	1	1
c.[35delG(;)-23 + 1G > A]		1	2	1
c.[35delG];[=]	4	3	6	2
c.[35delG(;)269T > C]	1			
c.[35delG(;)235delC],			1	
c.[35delG(;)358_360delGAG]				1
c.[35delG(;)551G > C]			1	1
c.[35delG(;)95G > A]	1		1	
c.[35delG(;)139G > T]				1
c.[148G > A];[=]		1		
c.[313_326del];[=]		1	1	
c.[79G > A; 341G > A; 269T > C]				1
c.[334_335delAA];[=]				1
c.[101T > C];[=]		1		

Tabela 3 Achados de intervalo PR no ECG da população do estudo

Grupo ^a	Pacientes com uma mutação em GJB2			Pacientes sem qualquer mutação em GJB2			p (NS)
	PR Médio $\pm$ DP (ms)	Menor valor (ms)	Maior valor (ms)	PR Médio $\pm$ DP (ms)	Menor valor (ms)	Maior valor (ms)	
Crianças (n = 44/78)	126,3 $\pm$ 19,6	103	186	127 $\pm$ 19,7	100	177	0,74
Mulheres (n = 33/57)	148,7 $\pm$ 21,0	111	192	143,8 $\pm$ 22,8	111	264	0,11
Homens (n = 23/57)	155,0 $\pm$ 16,6	114	176	153,6 $\pm$ 30,1	116	265	0,12

^a Números em parênteses indicam o número de pacientes com/sem mutação de GJB2.

Tabela 4 Achados de complexo QRS no ECG da população do estudo

Grupo	Pacientes com uma mutação em GJB2			Pacientes sem uma mutação em GJB2			p (NS)
	QRS médio $\pm$ DP (ms)	Menor valor (ms)	Maior valor (ms)	QRS médio $\pm$ DP (ms)	Menor valor (ms)	Maior valor (ms)	
Crianças (n = 49/89) ^a	80,7 $\pm$ 9,5	65	99	79,4 $\pm$ 11,6	61	114	0,32
Mulheres (n = 33/59)	94,8 $\pm$ 7,6	80	110	92,9 $\pm$ 9,6	65	118	0,31
Homens (n = 23/59)	99,9 $\pm$ 9,9	85	119	101,1 $\pm$ 15,4	65	156	0,98

^a Números em parênteses indicam o número de pacientes com/sem mutação de GJB2.

outros tipos de PA. A análise não revelou diferenças significativas (tabela 6).

Finalmente, analisou-se a incidência de anomalias no ECG no grupo de pacientes com uma mutação no GJB2 e naqueles sem qualquer mutação deste gene. As anormalidades no grupo de pacientes com uma mutação foram: ritmo atrial (dois pacientes), bradicardia sinusal (n=12), condução atrioventricular de tempo curto (n=3), bloqueio fascicular anterior esquerdo (n=1), intervalo QTc acima da norma para a idade e sexo (n=10) e sinais de necrose da parede inferolateral do miocárdio associados ao prolongamento do QTc (n=1). No grupo de pacientes sem qualquer mutação, as anormalidades foram: bradicardia sinusal (n=25), ritmo atrial (n=3), marcapasso atrial migratório (n=1), tempo curto de condução atrioventricular (n=2), bloqueio atrioventricular de primeiro grau (n=5), bloqueio de ramo incompleto direito (n=1), bloqueio fascicular anterior esquerdo (n=1), bloqueio de ramo completo (n=7), distúrbios da condução intraventricular (n=3), sinais de hipertrofia ventricular esquerda (n=3),

sinais de isquemia do miocárdio (n=2) e prolongamento do QTc (n=23). Em um menino, havia ritmo supraventricular com um tempo de condução atrioventricular prolongado, distúrbios de condução intraventricular inespecíficos e sinais de hipertrofia ventricular direita.

No grupo de pacientes com mutação de GJB2 e QTc prolongado (n=10), o intervalo QTc médio foi de 463,2 $\pm$ 15,6 ms, enquanto nos pacientes com prolongamento do QTc e sem qualquer mutação (n=23), o intervalo QTc médio foi de 460,3 $\pm$ 12,8 ms. Essa diferença também não foi significativa (p=0,69).

Discussão

Nosso estudo obteve ECG de 346 pacientes com PA que foram testados para mutações nos genes GJB2 e GJB6. Há uma ausência geral de dados sobre parâmetros de ECG detalhados em populações grandes semelhantes. Há relatos de ECG normais feitos em 11 pacientes entre 9 e 20 anos, em cinco

Tabela 5 Achados de intervalo QTc no ECG da população do estudo

Grupo ^a	Pacientes com uma mutação em GJB2			Pacientes sem uma mutação em GJB2			p (NS)
	QTc médio $\pm$ DP (ms)	Menor valor (ms)	Maior valor (ms)	QTc médio $\pm$ DP (ms)	Menor valor (ms)	Maior valor (ms)	
Crianças (52/94)	419,7 $\pm$ 23,5	366	479	419,8 $\pm$ 24,8	371	483	0,91
Mulheres (34/64)	416,8 $\pm$ 20,6	371	456	424,9 $\pm$ 22,8	370	467	0,08
Homens (26/61)	414,9 $\pm$ 29,9	366	485	412,4 $\pm$ 25,7	362	476	0,86

^a Números em parênteses indicam o número de pacientes com/sem mutação de GJB2.

Tabela 6 Achados de intervalo PR, complexo QRS e intervalo QTc em dois grupos. Grupo A, pacientes com genótipo homozigótico c.[35delG];[(35delG)] e genótipo heterozigótico [GJB2:c.35delG];[GJB6:del(GJB6-D13S1830)]; Grupo B, Todos os outros pacientes (com outro genótipo heterozigótico e sem qualquer mutação em GJB2)

	Crianças (n = 31/90) ^a	Mulheres (n = 20/70)	Homens (n = 15/58)
PR médio ± DP (ms) no grupo A	122,55 ± 18,51	144,1 ± 22,98	153,8 ± 15,07
PR médio ± DP (ms) no grupo B	128,02 ± 25,38	146,3 ± 25,74	154,05 ± 25,55
p	0,0633	0,3934	0,1174
	Crianças (n = 33/104)	Mulheres (n = 20/72)	Homens (n = 15/60)
QRS médio ± DP (ms) no grupo A	79,81 ± 9,81	94,05 ± 7,91	98,6 ± 10,18
QRS médio ± DP (ms) no grupo B	79,87 ± 13,2	93,24 ± 13,17	101,27 ± 13,88
p	0,4528	0,4124	0,4577
	Crianças (n = 36/111)	Mulheres (n = 20/79)	Homens (n = 17/74)
QTc médio ± DP (ms) no grupo A	418,33 ± 20,4	417,3 ± 18,45	412,41 ± 32,65
QTc médio ± DP (ms) no grupo B	420,5 ± 24,16	423,74 ± 24,07	414,47 ± 24,16
p	0,4462	0,0908	0,4594

^a Números em parênteses indicam o número de pacientes no grupo A/B, respectivamente.

famílias com PA associada a mutações de GJB2.¹⁸ Além disso, outro estudo¹⁹ descreveu 270 crianças com PA neurossensorial, dos quais 143 foram submetidos a um ECG: foram detectadas anomalias em dez (7%), três tiveram intervalo QT prolongado (uma teve múltiplos defeitos atriais e septais ventriculares e duas foram diagnosticadas com síndrome de Jervell e Lange-Nielsen) e outras anomalias relatadas incluíram bradicardia sinusal, bloqueio de ramo direito e hipertrofia ventricular esquerda. De 220 crianças no grupo de estudo, 33 (15%) tinham mutações em ambos os alelos do gene GJB2.

Este estudo é o primeiro de que temos conhecimento e que descreve os parâmetros de ECG, como intervalo PR e complexo QRS, em um grande grupo de pacientes com PA. As mutações no gene GJB2 causam PA em 20-60% das crianças caucasianas. A prevalência de mutações de GJB2 na população europeia é mais elevada nos países do Mediterrâneo e mais baixa no norte da Europa. Estima-se que a mutação c.35delG é portada por 1% a 3% da população europeia.^{20,21} O genótipo de GJB2 mais comum que ocorre em pacientes europeus com PA é o homozigoto c.[35delG];[(35delG)].^{20,21} No nosso grupo de estudo de pacientes com PA, esse genótipo foi também o mais comum. Além disso, mostramos que entre a população estudada há também outras mutações, embora elas sejam raras. Uma mutação rara, a c.167delT relatada por Dong et al.,²² deve ser observada; nota-se que essa mutação é rara na Europa em geral, mas muito mais frequente em judeus Ashkenazi.²³ Em contraste, a mutação mais comum em japoneses é c.235delC, em que a sua prevalência é de 1% -2,1%.²⁴

Além da conexina 26, um papel biológico semelhante na orelha interna também recebe contribuição da conexina 30, codificada pelo gene GJB6, cujo *locus* está localizado na proximidade imediata do gene GJB2 no cromossomo 13.^{25,26} A deleção de 342 kb que abrange o gene GJB6 foi descrita, particularmente em pacientes espanhóis. Outros estudos mostraram que os efeitos fenotípicos de mutações em ambos os genes são idênticos e um genótipo heterozigótico

composto [GJB2:c.35delG];[GJB6: del(GJB6-D13S1830)] é caracterizado por perda de audição.¹⁶

A nossa análise dos parâmetros eletrocardiográficos em pacientes com PA causada por mutação de GJB2 mostrou que a condução atrioventricular (definida pelo intervalo PR), o tempo de condução intraventricular (definido pela duração de QRS) e o intervalo QTc não diferiram significativamente em comparação com os pacientes com PA que não tinham mutação nesse gene.

Limitações do estudo

Nosso estudo teve algumas limitações. Diferentes expressões fenotípicas são resultado de várias mutações de GJB2. Como as mutações do gene GJB2 descritas que resultam em PA são recessivas, comparamos os parâmetros de um grupo de pacientes com um genótipo homozigótico c.[35delG];[(35delG)] e um heterozigótico [GJB2:c.35delG];[GJB6:del(GJB6-D13S1830)] com todos os outros pacientes. Os resultados dessa análise são limitados pelo pequeno número de pessoas com um genótipo homozigótico c.[35delG];[(35delG)] e havia apenas duas crianças com genótipos heterozigotos [GJB2: c.35delG];[GJB6:del (GJB6-D13S1830)] dando o efeito fenotípico da surdez.

No grupo de estudo, a presença de defeitos cardíacos não foi descartada por um teste confiável (p.ex., ecocardiografia) e nem tampouco o efeito de determinados medicamentos que podem ter influenciado parâmetros eletrocardiográficos. O grupo de estudo foi selecionado pela triagem de indivíduos com PA que não relataram sintomas de doença cardíaca ou não tomavam medicamentos, o que produziu um grupo aparentemente saudável que apresentava PA.

Conclusão

Em pacientes com PA, não foi encontrada associação entre os parâmetros de ECG e a presença de mutações de GJB2 que codificam conexina 26.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este trabalho foi apoiado pelo *National Center for Science* [número de concessão NN 402526739].

Referências

1. Rutkowski R, Kosztyla-Hojna B, Kańczuga-Koda L, Sulkowska M, Sulkowski S, Rutkowski K. Structure and physiological function of connexin proteins. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008;62:632–41.
2. Willecke K, Eiberger J, Degen J, Eckardt D, Romualdi A, Güldenagel M, et al. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biol Chem.* 2002;383:725–37.
3. Richard G. Connexin gene pathology. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:397–409.
4. Wei CJ, Xu X, Lo CW. Connexins and cell signaling in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2004;20:811–38.
5. Zoidl G, Dermietzel R. Gap junctions in inherited human disease. *Pflugers Arch.* 2010;460:451–66.
6. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature.* 1997;387:80–3.
7. Lefebvre PP, Van de Water TR. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in connexin 26 gene. *Brain Res Rev.* 2000;32:159–62.
8. Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet.* 2005;77:945–57.
9. Mahdiah N, Rabbani B. Statistical study of 35delG mutation of GJB2 gene: a meta-analysis of carrier frequency. *Int J Audiol.* 2009;48:363–70.
10. Wiszniewski W, Sobieszczanska-Radoszewska L, Nowakowska-Szyrwińska E, Obersztyn E, Bal J. High frequency of GJB2 gene mutations in Polish patients with prelingual nonsyndromic deafness. *Genet Test.* 2001;5:147–8.
11. El Habbal MH, Mahoney CO. QT interval in children with sensory neural hearing loss. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:435–9.
12. İlhan A, Tuncer C, Komsuoglu SS, Kali S, Jervell and Lange-Nielsen syndrome: neurologic and cardiologic evaluation. *Pediatr Neurol.* 1999;21:809–13.
13. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16:1215.
14. Pollak A, Skórka A, Mueller-Malesińska M, Waligóra J, Korniszewski L, Skarżyński H, et al. Nowa metoda diagnostyki molekularnej niedosłuchu uwarunkowanego genetycznie. *Audiologia.* 2005;27:63–6.
15. Storm K, Willocx S, Flothmann K, Van Camp G. Determination of the carrier frequency of the common GJB2 (connexin-26) 35delG mutation in the Belgian population using an easy and reliable screening method. *Hum Mutat.* 1999;14:263–6.
16. del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez A, Tellería D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *New Engl J Med.* 2002;346:243–9.
17. Baranowski R, Wojciechowski D, Maciejewska M. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. Dokument opracowany przez Grupę Roboczą powołaną przez Zarząd Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego pod patronatem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol.* 2010;68:8–30.
18. Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, Gorga MP, Lefkowitz DM, Kuehn HJ, et al. Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene (GJB2/DFNB1). *Pediatrics.* 1999;3:546–50.
19. Lin JW, Chowdhury N, Mody A, Tonini R, Emery C, Haymond J, et al. Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol.* 2011;2:259–64.
20. Gasparini P, Rabionet R, Barbutani G, Melchionda S, Petersen M, Brøndum-Nielsen K, et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. *Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG.* *Eur J Hum Genet.* 2000;8:19–23.
21. Lucotte G, Mercier G. Meta-analysis of GJB2 mutation 35delG frequencies in Europe. *Genet Test.* 2001;5:149–52.
22. Dong J, Katz DR, Eng CM, Kornreich R, Desnick RJ. Nonradioactive detection of the common Connexin 26 167delT and 35delG mutations and frequencies among Ashkenazi Jews. *Mol Genet Metab.* 2001;73:160–3.
23. Lerer I, Sagi M, Malamud E, Levi H, Raas-Rothschild A, Abeliovich D. Contribution of connexin 26 mutations to nonsyndromic deafness in Ashkenazi patients and the variable phenotypic effect of the mutation 167delT. *Am J Med Genet.* 2000;95:53–6.
24. Abe S, Usami SI, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling WJ. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genet.* 2000;37:41–3.
25. Chan DK, Chang KW. GJB2-associated hearing loss: systemic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. *Laryngoscope.* 2013;124:E34–54.
26. Erbe CB, Harris KC, Runge-Samuelson CL, Flanary VA, Wackym PA. Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope.* 2004;114:607–11.