



Genética e gagueira do desenvolvimento - Atualização.

Amanda Peixoto Silva^{1, 2}, Marjorie Vasconcelos Porto², Lidiane Peixoto de Souza Silva³,
Wellington dos Santos Silva⁴.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Gagueira é um distúrbio caracterizado pela interrupção do fluxo e alteração do ritmo da fala, incluindo a repetição de sons, sílabas e palavras, bem como bloqueios e prolongamentos. Essa disfluência pode gerar sofrimento aos seus portadores pelo desconforto e insegurança durante o processo de interação social mediado pela linguagem. Uma melhor compreensão dos mecanismos causais da gagueira pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes. O objetivo desse estudo é uma revisão narrativa da literatura sobre os avanços do conhecimento em relação ao papel da genética na etiologia da gagueira do desenvolvimento. Estudos realizados em gêmeos em diversos países, embora com variação nos resultados, apontam na maioria deles que o componente genético tenha mais importância na etiologia da gagueira do desenvolvimento que os fatores ambientais. Nos últimos 20 anos houve um grande progresso neste campo com a descoberta de genes mutantes relacionados à gagueira e também com o estudo de camundongos em que foram introduzidos estes genes mutantes. Todo este avanço aponta para um progressivo aumento da compreensão das bases neurais da gagueira do desenvolvimento e seus diversos fenótipos, com o potencial de favorecer o desenvolvimento de tratamentos individualizados e mais efetivos aos portadores.

Palavras-chave: Genética, Gagueira, Disfluência.

Genetics and developmental stuttering - Update.

ABSTRACT

Stuttering is a disorder characterized by interruptions in the flow and alterations in the rhythm of speech, including the repetition of sounds, syllables, and words, as well as blocks and prolongations. This disfluency can cause distress to those who stutter due to discomfort and insecurity during the social interaction process mediated by language. A better understanding of the causal mechanisms of stuttering can aid in the development of more effective treatment strategies. The aim of this study is a narrative review of the literature on the advances in knowledge regarding the role of genetics in the etiology of developmental stuttering. Twin studies conducted in various countries, although with varying results, mostly indicate that the genetic component has greater importance in the etiology of developmental stuttering than environmental factors. In the past 20 years, there has been significant progress in this field with the discovery of mutant genes related to stuttering and the study of mice in which these mutant genes were introduced. All this advancement points to a progressive increase in the understanding of the neural bases of developmental stuttering and its various phenotypes, with the potential to favor the development of individualized and more effective treatments for those who stutter.

Keywords: Genetic, Stuttering, Disfluency

Instituição afiliada – ¹Especialista em Terapia Cognitivo Comportamental pela PUCRS. ² Medica pela UNIME – BA. ³ Pedagoga e Especialista em Psicopedagogia - UFBA. ⁴- Psicologo e Especialista em Neurociência e Comportamento – PUCRS.

Dados da publicação: Artigo recebido em 21 de Abril e publicado em 11 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p751-762>

Autor correspondente: Amanda Peixoto Silva amandapeixoto97@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A gagueira, denominada no DSM-5 como transtorno da fluência com início na infância, é uma perturbação na fluência normal e no padrão temporal da fala com origem neuro-desenvolvimental e caracterizada por repetições ou prolongamentos de sons, de sílabas ou de palavras e/ou por hesitações ou pausas frequentes (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2013). Este transtorno se apresenta já durante a fase de desenvolvimento acelerado da linguagem entre os 2 e 5 anos de idade podendo persistir até a fase adulta e por isso é conhecido também como gagueira do desenvolvimento persistente, o que a distingue de formas menos comuns de gagueira secundárias a lesões neurológicas vasculares ou pós traumáticas. Também não deve ser confundida com os padrões normais de amadurecimento da linguagem caracterizados por repetições principalmente no início das frases, comuns no período de 18 meses a 3 anos (GUITAR; CONTURE, 2006).

Gagueira costuma gerar sofrimento aos seus portadores e suas famílias pelo desconforto e insegurança durante o processo de interação social mediado pela linguagem verbal. Além disso, crianças portadoras de gagueira podem estar mais expostas a “bullying” no ambiente escolar. Uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes da gagueira pode auxiliar na desconstrução de crenças equivocadas por parte das famílias, profissionais e pacientes, levando a uma perspectiva de encaminhamento terapêutico mais adequado. Nesse artigo fizemos uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de atualizar o avanço do conhecimento na compreensão da etiologia e fisiopatologia da gagueira.

METODOLOGIA

Realizamos um levantamento bibliográfico na base de dados do PubMed, e Scielo limitado aos últimos 10 anos. Associamos o descritor gagueira/ “stuttering” com a palavra-chave genética/ “genetic” por meio do operador booleano “AND”. Foram incluídos na revisão os artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2013 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem o

tema segundo os critérios selecionados na busca. Foram excluídos os estudos que não atendiam aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido, com exceção daqueles estudos seminais que definiram conceitos chave no campo. Após a leitura completa dos artigos selecionados foram incluídos 26 artigos considerados mais relevantes para esta revisão. O tema revisado foi subdividido para apresentação nos seguintes tópicos: epidemiologia, estudos em gêmeos, estudos em genética molecular e modelos animais.

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGIA

Raça, etnia, cultura, bilinguismo e estado socioeconômico não parecem ter papel significativo sobre a incidência da gagueira. Quanto à idade, estudos recentes apontam que mais de 95% dos casos ocorrem até os 5 anos com prevalência um pouco maior no sexo masculino (YAIRI; AMBROSE, 2013). Ao longo da vida a incidência de gagueira é estimada em 10% (BLOODSTEIN; RATNER, 2008). Porém, a prevalência de gagueira diminui em amostras de maior faixa etária devido à recuperação espontânea que costuma ocorrer nos primeiros 2 a 4 anos após o início dos sintomas (YAIRI; AMBROSE, 1999), ou pela recuperação relacionada a intervenções clínicas. Estudos em crianças maiores de 6 anos estimam uma prevalência menor que 1%, sugerindo que mais de 90% dos casos se recuperam ao longo da vida (YAIRI; AMBROSE, 2013). Como a taxa de prevalência em adultos é em torno de 4:1 (homem/mulher) estima-se que as meninas apresentam maior taxa de remissão espontânea (YAIRI; AMBROSE, 1999).

ESTUDOS EM GÊMEOS

Os estudos realizados em gêmeos em diversos países, embora com variação nos resultados, apontam na maioria deles que o componente genético tenha mais importância na etiologia da gagueira do desenvolvimento que os fatores ambientais. Na Austrália, Andrews et al. relataram dados de uma amostra de 3810 pares de gêmeos que indicou que havia 71% de efeito da variância genética aditiva sobre a gagueira (ANDREWS et al., 1991). No Japão, um estudo com 3792 gêmeos maiores de 3 anos e

menores de 15 anos estimou a proporção de variância fenotípica total atribuível ao componente genético para gagueira em 80% para o sexo masculino e 85% para o sexo feminino (OOKI, 2005). No Reino Unido, um estudo com 12892 gêmeos demonstrou forte influência da hereditariedade tanto na gagueira de crianças com 3 e 4 anos de idade (67%) quanto na gagueira que persistia aos sete anos (60%). (DWORZYNSKI et al., 2007) Na Holanda, uma amostra de base populacional de 10.683 pares de gêmeos com 5 anos de idade foi avaliada quanto à influência genética para gagueira e também disfluência significativa não gaga através de questionários enviados aos pais e encontrou que havia 42% de efeito da variância genética aditiva sobre a gagueira e 44% de influência de fatores ambientais compartilhados (VAN BEIJSTERVELDT; FELSENFELD; BOOMSMA, 2010). Os autores também reportaram que a análise dos dados indicaram grande sobreposição de influências genéticas e ambientais para os dois fenótipos. Em crianças adotadas foi encontrado quase três vezes mais distúrbio de linguagem aos sete anos naquelas que tinham um dos pais biológicos afetados por algum tipo de distúrbio de linguagem que aquelas filhas de pais biológicos sem estes distúrbios. As crianças sem pais biológicos afetados e que tinham um dos pais adotivos com algum tipo de distúrbio de linguagem não apresentaram aumento significativo de distúrbios de linguagem que outras crianças (FELSENFELD; PLOMIN, 1997). Na Finlândia, um estudo com 1728 gêmeos de idade ≥ 17 anos que explorou a contribuição dos efeitos genéticos e ambientais sobre a gagueira, o componente genético aditivo representou 82% (0.57,0.95) da variância e o ambiente não compartilhado representou 18% (0.05,0.43). (RAUTAKOSKI et al., 2012) Embora a estimativa por ponto nesta investigação aponte que o efeito genético seja quatro vezes maior que o ambiental, as estimativas por intervalo foram muito amplas, indicando a necessidade de um número maior de casos para uma informação mais precisa. Em um grande estudo sobre a influência genética na gagueira em 33.317 gêmeos adultos dinamarqueses os fatores genéticos aditivos indicaram uma influência maior que 80% na etiologia da gagueira (FAGNANI et al., 2011).

ESTUDOS EM GENÉTICA MOLECULAR E MODELOS ANIMAIS

Antes que genes mutantes associados à gagueira fossem descobertos, a apraxia

verbal infantil, um outro transtorno da fala caracterizado por um distúrbio “motor” da fala resultante de déficits de planejamento ou programação de movimentos teve avanços importantes no campo da genética molecular, sendo identificado até a presente data mais de 30 genes com relevância etiológica. (MORGAN *et al.*, 2024). A maioria destes genes já foram descritos como causadores de condições de neurodesenvolvimento, incluindo déficit intelectual, transtorno do espectro autista e epilepsia, e estão envolvidos em um pequeno número de vias biológicas relacionados com a remodelação da cromatina ou regulação transcricional.

O FOXP2, foi o primeiro gene identificado como causa da apraxia verbal infantil (LAI *et al.*, 2001). Ele codifica a proteína FOXP2 pertencente ao grupo FOX de fatores de transcrição que coordenam processos essenciais de desenvolvimento em vários sistemas orgânicos, e são altamente expressos no sistema nervoso onde regulam vias moleculares necessárias para o desenvolvimento e funcionamento adequado do cérebro (CO; ANDERSON; KONOPKA, 2020). Vários estudos com o gene FOXP2 foram realizados em vertebrados e embora os cérebros de mamíferos e aves sejam diferentes em sua organização estrutural, todos os seus circuitos de vocalização homólogos envolvem conexões entre o córtex/pálio, gânglios da base, tálamo e cerebelo, mostram elevada expressão da proteína de FOXP1/2 (KONOPKA; ROBERTS, 2016). Os estudos com manipulação da função ou dos níveis de expressão do FOXP2 em regiões distintas do cérebro de camundongos e pássaros levaram a defeitos comuns nos comportamentos de aprendizagem vocal e motor que lembram os déficits de fala encontrados em pacientes humanos com mutações no FOXP2 (CO; ANDERSON; KONOPKA, 2020).

As primeiras descobertas em genes associados à gagueira ocorreram em 2010 com a identificação de mutações pontuais nos genes GNPTAB, GNPTG e NAGPA em famílias consanguíneas paquistanesas (KANG *et al.*, 2010). Estes genes codificam enzimas que geram o sinal manose-6-fosfato, que direciona um grupo diversificado de hidrolases para o lisossoma. Os lisossomos são organelas celulares degradativas que contêm hidrolases ácidas (KHAN; TOMATSU, 2020). Quando ocorre o nocaute ou anormalidade funcional no gene GNPTAB teremos uma Mucopolidose II ou III, que são dois distúrbios de armazenamento lisossômico. Nestes casos há diminuição ou quase ausência da atividade da fosfotransferase nas células com acúmulo de resíduos que seriam transportados para o lisossoma para serem degradados pelas fosfatases ácidas,

perturbando o funcionamento celular. Nas Mucopolidroses podem então ocorrer retardo mental, deformidades esqueléticas, defeitos de cartilagem e atraso na fala, com a maioria dos indivíduos incapazes de pronunciar palavras isoladas (KAZEMI et al., 2018).

BARNES et al. tentaram identificar porque esse déficit de fala tão específico surge de mutações pontuais em uma família de genes gerais de “manutenção celular”. Eles, então, inseriram uma mutação no gene *Gnptab* de camundongos homóloga à mutação do *GNPTAB* humano associada à gagueira (BARNES et al., 2016). Pesquisas anteriores já tinham descoberto que camundongos machos, quando encontram camundongos fêmeas, emitem vocalizações ultrassônicas com características de canto, constituídas por diversos tipos de sílabas diferentes, cujo sequenciamento temporal inclui a enunciação de frases repetidas (HOLY; GUO, 2005). E filhotes quando separados de suas mães e irmãos de ninhada emitem também vocalizações ultrassônicas (FISH et al., 2000) Os ratos com a mutação *GNPTAB* humana associada à gagueira emitiram menos vocalizações por unidade de tempo e tiveram pausas mais longas entre as vocalizações. Estas anormalidades tinham semelhanças com as encontradas na fala de pessoas portadoras de mutação no gene *GNPTAB* que gaguejam (BARNES et al., 2016). Estes camundongos *Gnptab* mutantes não mostraram desempenho diferente dos outros camundongos do tipo selvagem em vários outros testes comportamentais incluindo equilíbrio, força, coordenação e latência do início de movimento, capacidades de aprendizagem espacial, memória, comportamentos semelhantes à ansiedade e condicionamento do medo. Um outro estudo usando camundongos mutantes *Gnptab* foi realizado na tentativa de identificar características morfológicas de neurônios e células gliais em regiões cerebrais envolvidas na produção vocal e regiões de controle vocal (ADECK et al., 2024). Foi encontrado alterações nas células gliais apenas nos circuitos de produção vocal enquanto os neuronios eram normais. Embora ainda não haja estudos semelhantes com outros mutantes além do *Gnptab* os autores propuseram a hipótese de como os neurônios dos circuitos fundamentais que geram a fala estão intactos morfológicamente, o sintoma gagueira pode surgir por alterações na coordenação de atividades de circuitos cerebrais mediados pelas células da glia. Em 2015 foi descoberto mutações associados à gagueira em mais um gene relacionado com a via de direcionamento lisossomal, o *AP4E1* (RAZA et al., 2015).

Morgan e cols. também identificaram uma mutação associada à gagueira

persistente no gene PPID que codifica a ciclofilina 40 (CYP-40) em uma família australiana com herança autossômica dominante (MORGAN et al., 2023). Os familiares afetados neste estudo, nos exames de imagem, apresentavam alterações na rede que se dirige do córtex para os gânglios da base e de volta ao córtex passando pelo tálamo. Os Camundongos com a mutação PPID tinham achados sugestivos de integridade reduzida da substância branca em trato corticospinal esquerdo, desmielinização de fibras no corpo caloso, mas não foram observados diferenças nas vocalizações ultrassônicas dos mutantes PPID em relação ao grupo controle (MORGAN et al., 2023).

As diferenças entre alguns dos achados em camundongos mutantes GNPTAB em relação aos mutantes PPID mostram que podemos esperar ter também variações fenotípicas da expressão da gagueira nas diferentes mutações em humanos. Como as mutações já descritas associadas à gagueira ainda representam um pequeno percentual dos casos totais, à medida que novas mutações sejam descobertas este espectro de variação tende a ficar mais evidente.

Recentemente, um estudo de associação em todo o genoma com amostra biológica de mais de um milhão de pessoas identificou 36 loci únicos significativos para gagueira em todo o genoma (BELOW et al., 2023). O risco genético para gagueira nesta grande população estudada mostrou ser complexo, poligênico e dominado por efeitos genéticos pequenos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As possibilidades recentes de estudos em modelos animais modificados com genes humanos de interesse para gagueira tem feito emergir dados relevantes sobre alterações nas redes neurais mediadoras da fala. Os achados com o gene GNPTAB mutante e do gene PPID em modelos animais deverão ser completados com estudos semelhantes com outros genes mutantes já identificados, e incluir desenhos de pesquisa que possam avaliar além da morfologia, a própria função quer dos neurônios quer das células gliais.

Todo o progresso recente aponta para um progressivo aumento da compreensão das bases neurais da gagueira do desenvolvimento e seus diversos fenótipos, com o potencial de favorecer o desenvolvimento de tratamentos individualizados e mais



efetivos aos portadores.

REFERÊNCIAS

ADECK, A. et al. Morphological deficits of glial cells in a transgenic mouse model for developmental stuttering. , 5 jan. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.01.04.574051>.

ANDREWS, G. et al. Genetic factors in stuttering confirmed. *Archives of general psychiatry*, v. 48, n. 11, p. 1034–5, nov. 1991.

BARNES, T. D. et al. A Mutation Associated with Stuttering Alters Mouse Pup Ultrasonic Vocalizations. *Current Biology*, v. 26, n. 8, p. 1009–1018, abr. 2016.

BELOW, J. et al. Discovery of 36 loci significantly associated with stuttering. , 26 abr. 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2799926/v1>.

BLOODSTEIN, O.; RATNER, N. B. *A Handbook on Stuttering*. 6th. ed. Clifton Park, NY: Cengage Learning, 2008.

CO, M.; ANDERSON, A. G.; KONOPKA, G. FOXP transcription factors in vertebrate brain development, function, and disorders. *WIREs Developmental Biology*, v. 9, n. 5, p. e375, set. 2020. <https://doi.org/10.1002/wdev.375>.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed ed. Washington: American psychiatric association, 2013.

DWORZYNSKI, K. et al. Genetic Etiology in Cases of Recovered and Persistent Stuttering in an Unselected, Longitudinal Sample of Young Twins. *American Journal of Speech-Language Pathology*, v. 16, n. 2, p. 169, 1 maio 2007. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2007/021\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2007/021)).

FAGNANI, C. et al. Heritability and environmental effects for self-reported periods with stuttering: A twin study from Denmark. *Logopedics Phoniatrics Vocology*, v. 36, n. 3, p. 114–120, 17 out. 2011. <https://doi.org/10.3109/14015439.2010.534503>.



FELSENFELD, S.; PLOMIN, R. Epidemiological and offspring analyses of developmental speech disorders using data from the Colorado Adoption Project. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*, v. 40, n. 4, p. 778–91, ago. 1997.

FISH, E. W. *et al.* Distress vocalizations in maternally separated mouse pups: modulation via 5-HT 1A , 5-HT 1B and GABA A receptors. *Psychopharmacology*, v. 149, n. 3, p. 277–285, 25 abr. 2000. <https://doi.org/10.1007/s002130000370>.

GUITAR, B.; CONTURE, E. G. *The child who stutters: to the pediatrician*. 4th ed ed. Memphis: Stuttering Foundation of America, 2006.

HOLY, T. E.; GUO, Z. Ultrasonic Songs of Male Mice. *PLoS Biology*, v. 3, n. 12, p. e386, 1 nov. 2005. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030386>.

KANG, C. *et al.* Mutations in the Lysosomal Enzyme–Targeting Pathway and Persistent Stuttering. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 8, p. 677–685, 25 fev. 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902630>.

KAZEMI, N. *et al.* Variants in GNPTAB, GNPTG and NAGPA genes are associated with stutterers. *Gene*, v. 647, p. 93–100, mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.054>.

KHAN, S. A.; TOMATSU, S. C. Mucopolidoses Overview: Past, Present, and Future. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 18, p. 6812, 17 set. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21186812>.

KONOPKA, G.; ROBERTS, T. F. Animal Models of Speech and Vocal Communication Deficits Associated With Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*, v. 79, n. 1, p. 53–61, jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.001>.

LAI, C. S. L. *et al.* A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, v. 413, n. 6855, p. 519–523, 4 out. 2001. <https://doi.org/10.1038/35097076>.

MORGAN, A. T. *et al.* Stuttering associated with a pathogenic variant in the chaperone protein cyclophilin 40. *Brain*, v. 146, n. 12, p. 5086–5097, 1 dez. 2023. <https://doi.org/10.1093/brain/awad314>



MORGAN, A. T. et al. Genetic architecture of childhood speech disorder: a review. *Molecular Psychiatry*, 16 fev. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02409-8>.

OOKI, S. Genetic and Environmental Influences on Stuttering and Tics in Japanese Twin Children. *Twin Research and Human Genetics*, v. 8, n. 01, p. 69–75, 21 fev. 2005. <https://doi.org/10.1375/twin.8.1.69>.

RAUTAKOSKI, P. et al. Genetic and environmental effects on stuttering: A twin study from Finland. *Journal of Fluency Disorders*, v. 37, n. 3, p. 202–210, set. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2011.12.003>.

RAZA, M. H. et al. Association between Rare Variants in AP4E1, a Component of Intracellular Trafficking, and Persistent Stuttering. *The American Journal of Human Genetics*, v. 97, n. 5, p. 715–725, nov. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.10.007>.

VAN BEIJSTERVELDT, C. E. M.; FELSENFELD, S.; BOOMSMA, D. I. Bivariate Genetic Analyses of Stuttering and Nonfluency in a Large Sample of 5-Year-Old Twins. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, v. 53, n. 3, p. 609, 1 jun. 2010.

YAIRI, E.; AMBROSE, N. Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *Journal of Fluency Disorders*, v. 38, n. 2, p. 66–87, jun. 2013.

YAIRI, E.; AMBROSE, N. G. Early childhood stuttering I: persistency and recovery rates. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*, v. 42, n. 5, p. 1097–112, out. 1999. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2012.11.002>.