

HIPOACUZIA LA COPIL – CAUZE GENETICE

Hearing loss in child – genetic causes

**Dr. Cristian Răzvan Strugaru¹, Dr. Romeo Călărășu³, Dr. Adela Branzan²,
Dr. Laurențiu Camil Bohaltea¹, Dr. Daniela Popescu², Dr. Alma Kosa (Tudor)²**

¹*Departamentul de Genetică, UMF „Carol Davila”, București*

²*Departamentul de Pediatrie, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București*

³*Departmentul de Orto-rino-laringologie, Spitalul de Fonoaudiologie și Laringologie
„Prof. Dr. Dorin Hociotă”, București*

REZUMAT

Hipoacuzia este o afecțiune determinată de multiple cauze genetice și non-genetice. Cauzele genetice reprezintă între 50-60% din hipoacuziile copilului, iar gravitatea afecțiunii este influențată de modul de transmitere ereditar, de prezența unor trăsături distincte asociate (sindromice/non-sindromice), de mutațiile cauzatoare. O importanță semnificativă se acordă genei GJB2 ce este responsabilă de mai mult de jumătate dintre cazurile de surditate determinată de factori genetici. Screening-ul genetic mutațional este acum disponibil și în România.

Cuvinte cheie: hipoacuzie, cauze genetice, GJB2

ABSTRACT

Hearing loss is a disorder caused by multiple genetic and non-genetic causes. The genetic causes are responsible for 50-60% of the hearing loss causes in children. The severity of the disease is influenced by the pattern of inheritance, the association of distinct syndromic / non-syndromic features and by the responsible mutations. The GJB2 gene plays an important role being responsible of more than half of all causes of deafness determined by genetic factors. The screening and the diagnosis of genetic deafness is now available also in Romania.

Key words: hearing loss, genetics, GJB2

Auzul este un proces complex, și de aceea nu trebuie să fim surprinși de multitudinea cauzelor ce pot determina surditate. Pierderea auzului este o afecțiune relativ comună în populația generală. Se estimează că din 1000 de nou-născuți, 1-3 sunt afectați de hipoacuzie, dintre aceștia 50-60% sunt de cauze genetice. (1,2)

Necesitatea de a identifica copiii cu pierderea auzului nu este un concept nou. Eforturile pentru identificarea pacienților cu această afecțiune s-au îmbunătățit datorită avansării tehnologice. Este necesară o strategie de screening națională pentru depistarea copiilor cu deficiențe de auz, deoarece intervenția terapeutică timpurie este crucială pentru dezvoltarea abilităților de comunicare și sociale.

(3,4,5) Deoarece copiii cu hipoacuzie prezintă mai devreme sau mai târziu întârzieri în dezvoltare sau alte dizabilități, medicul de familie sau pediatrul trebuie să monitorizeze îndeaproape etapele de dezvoltare ale copilului.

Semnele de avertizare ale pierderii auzului în multe cazuri sunt detectate mai târziu mai ales în formele ușoare sau moderate de hipoacuzie. Câteva indicii din comportamentul sugarului ar trebui să orienteze medicul de medicină primară sau pediatrul către această afecțiune: copilul nu este speriat de zgomote, nu este calmat de voci blânde, nu se bucură de zgomotul jucăriilor, nu întoarce capul în direcția stimulului, nu râde provocat, nu spune silabe. Lipsa achiziției limbajului, lipsa jocului în

Adresa de corespondență:

Dr. Cristian Răzvan Strugaru, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Bdul. Eroilor Sanitari, Nr. 8, București

grup, neînțelegerea a ceea ce i se comunică sunt semne la copilul mai mare. În urma acestor constatări, pacientul trebuie să fie obligatoriu orientat într-un ser viciu ORL pentru efectuarea unor teste audiologice specifice. Diagnosticul de hipoacuzie în prezent poate fi stabilit prin mai multe metode în funcție de vârsta copilului: OAE (otoemisii acustice), ABR/AEP (potențiale evocate auditive pre-coce), audiogramă.

În funcție de zona afectată, surditatea poate fi:

- de conducere (canalul auditiv, timpanul, urechea medie)
- neurosenzorială (cochlea, nervul auditiv sau creierul)
- mixtă.

Hipoacuzia neurosenzorială poate fi cauzată:

- Prenatal: cauze genetice sau non-genetice (virale: TORCH, sifilis, medicamente, alcool)
- Perinatal: prematuritate, hipoxia neonatală, hiperbilirubinemia
- Postnatal: infecții sistemice (meningite bacteriene/virale), medicamente ototoxice (antibiotice în special aminoglicozide, diuretice), traumatisme

Pentru cele mai comune cauze non-genetice, factorii de risc sunt cunoscuți, iar analizele pentru identificarea acestor factori sunt uzuale și se pot efectua în multe laboratoare. (6) Identificarea cauzelor genetice de surditate ridică dificultăți în prezent în România. În materialul prezentat ne propunem să aducem în discuție cauzele genetice de surditate și posibilitățile actuale de diagnostic existente în România.

Hipoacuzia genetică poate fi clasificată în 2 mari grupuri:

1) **Sindromică:** reprezintă aproximativ 30% dintre cele cu cauză genetică. Au fost descrise peste 400 de sindroame. (7,8)

La acești pacienți, pe lângă hipoacuzie se mai asociază și alte probleme de sănătate, ca de exemplu:

Numele sindromului	Alte simptome (în afara de hipoacuzie)
Alport	Disfuncții renale, anomalii oculare
Pender	Mărirea glandei tiroide
Usher	Scăderea acuității vizuale progresivă (retinită pigmentară)
Jervell Lange Nielsen	Aritmii cu prelungirea intervalului Q-T și episoade sincopale
Stickler	Miopie progresivă ce evoluează spre orbire, degenerare vitroretiniană, artropatii, anomalii ale corpurilor vertebrale, despicătură de palat, prolaps de valvă mitrală
Neurofibromatoza tip 2	Tumori ale nervului vestibulo-auditiv
BOR (Brahio-Oto-Renal)	Anomalii ale derivaților branhiale, oto-anomalii, malformații renale

Waardenburg	Schimbări în pigmentarea pielii și heterocromie iriniană (ochii de culori diferite)
Norrie	Simptome oculare (pseudotumoră de retină, cataractă, hiperplazie retiniană), tulburări psihice cu sau fără retardare mentală
Treacher Collins	Anomalii craniofaciale (fante palpebrale oblice, colobom, micrognație, urechi mici și alte anomalii ale urechii)
Goldenhar (Oculo-Auriculo-Vertebral)	Asimetrie facială de grade variate, anomalii oculare (anoftalmie), anomalii auriculare, modificări vertebrale cu malformații ale bazei craniului

De obicei sunt boli rare în care pierderea auzului este considerată o caracteristică majoră. Prezența acestor sindroame poate necesita pe lângă investigațiile genetice și ORL, alte evaluări medicale: oftalmologice, renale, cardiace etc.

2) **Non-sindromice:** reprezintă 70% dintre cazurile de hipoacuzie genetică. Pot avea transmitere autozomal dominantă, autozomal recesivă, X-linkată, mitocondrială. (9)

Mutații dominante:

- pierderea auzului poate fi determinată de o singură copie a genei mutante (stare de heterozigot)
- afecțiunea se manifestă în fiecare generație
- dacă un părinte este heterozigot pentru o mutație dominantă, fiecare copil are un risc de 50% de a manifesta boala

Mutații recesive:

- pierderea auzului devine manifestă dacă ambele copii ale unei gene sunt mutante
- de obicei nu există un istoric familial de hipoacuzie
- pentru fiecare descendent există un risc de 25% de a prezenta boala, și 50% risc de a fi purtători asimptomatici

Mutații X-linkate:

- frecvent doar bărbații sunt afectați, femeile fiind purtătoare (heterozigot)

Mutații mitocondriale:

- se transmit pe linie maternă la toți descendenții
- subiecții de sex masculin afectați nu transmit boala descendenților
- exprimarea clinică a mutațiilor mitocondriale e variabilă

Tipul de transmitere se stabilește în urma consultului genetic și efectuării arborelui genealogic. Acest lucru orientează medicul genetician în stabilirea unui screening mutațional genetic. Cele mai frecvente mutații la rasa caucasiană sunt în genele GJB2 (conexina 26) și GJB6 (conexina

30). (10,11,12,13) Teste moleculare genetice pentru aceste mutații se pot efectua în prezent la catedra de genetică a Facultății de Medicină „Carol Davila”, București, protocolul fiind implementat de către asistent univ. dr. Strugaru Cristian Răzvan în cadrul lucrării de doctorat cu titlul: „Implicații genetice în surditatea congenitală: sindromică și non-sindromică”, având ca și conducător științific pe Dnul. Prof. Dr. Călărășu Romeo. Frecvența mutațiilor în gena GJB2 la pacienții testați a fost comparabilă cu media europeană, predominând mutația 35delG. (14)

Alături de acestea, la nivel mondial mai sunt studiate și alte gene implicate (peste 65) în dezvoltarea aparatului auditiv, de exemplu: în menținerea homeostaziei ionice (conexina31(GJB3), conexina 43(GJA1), KCNQ4, SLC26A4)/codificarea factorilor de transcripție (POU3F4, POU4F3, EYA4, TFCP2L3)/codificarea proteinelor citoscheletului (MYO3A, MYO7A, MYO6, MYO15, OTOF, CDH23)/codificarea matrice extracelulare (TECTA, COL11A2, COCH). (15)

Totuși, mutațiile în aceste gene sunt mai rare și nu a putut fi stabilită o cauzalitate directă între mutație și hipoacuzie. Se încearcă la ora actuală asocieri între anumite gene/mutații pentru a putea fi înscrise într-un protocol de screening.

Cea mai comună formă de hipoacuzie sindromică este Sd. Pender. Acest sindrom este rar recunoscut în perioada neonatală din cauza lipsei anomaliilor tiroidiene la naștere. Majoritatea copiilor afectați au mutații în gena SLC26A4, situată pe cromozomul 7q31. (16)

Pe lângă examenul ORL, în depistarea cauzelor de surditate, un rol major este dat de examenul și consilierea genetică. Prezența și a altor membri afectați în cadrul familiei, poate ajuta la stabilirea diagnosticului și a modului de transmitere ereditar, direcționând astfel investigațiile genetice ulterioare (screening mutațional genetic). (17,18,19)

Motivele majore pentru care se impune efectuarea unei investigații genetice:

- stabilirea diagnosticului/etiologiei
- determinarea riscului de recurență
- determinarea statusului de purtător (heterozigot)
- diagnosticarea prenatală
- stabilirea managementului medical ulterior.

Putem concluziona că în prezent prin punerea la punct a acestei tehnologii diagnosticarea pacienților cu hipoacuzie de cauză genetică este posibilă și în România. Diagnosticul precoce etiologic vine în sprijinul pacienților, protezarea auditivă timpurie și urmărirea acestora în centre speciale în vederea achiziționării și menținerii limbajului este esențială pentru integrarea socială a copilului.

Cunoscând cauzele, consilierea genetică vine în sprijinul acestora, clarificarea statutului genetic al membrilor familiei ajută pacienții de a lua decizii informate medicale și personale. Stocarea ADN-ului membrilor familiei în centre specializate trebuie luată în considerație, deoarece metodologia actuală de testare pentru mutații se va îmbunătăți în viitor.

BIBLIOGRAFIE

1. Arnos KS and Oelrich MK – Genetic counseling for deafness. In: Keats BJB, Fay R, Popper A (eds) *Genetics and Auditory Disorders*. Springer-Verlag, New York, 2002:297-314.
2. Task Force on Newborn and Infant Hearing – (2007, March). Newborn and infant hearing loss: Detection and intervention. *Pediatrics*, 103(2): 527-530.
3. Yoshinaga-Itano C. Early intervention after universal neonatal hearing screening: impact on outcomes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9:252-66.
4. National Center for Hearing Assessment and Management (NCHAM) – State UNHS summary statistics. (Accessed April 18, 2006, at <http://www.infanthearing.org/status/unhsstate.html>.)
5. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. – Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998;102:1161-71.
6. Jane R.Madell, Carol Flexer, George Alexiades, Meredith Berger, Arthur Boothroyd – Pediatric Audiology Diagnosis, Technology, and Management, Thieme Medical Pub, 2008
7. Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ – Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford, England: Oxford University Press, 2004.
8. American College of Medical Genetics – Genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss: Genetic Evaluation of Congenital Hearing Loss Expert Panel – ACMG statement. *Genet Med* 2002;4:162-71.
9. Israel J. – An introduction to deafness: a manual for genetic counselors. Washington, DC: Gallaudet Research Institute, Gallaudet University, 1995.
10. Cryns K, Orzan E, Murgia A, et al. – A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness. *J Med Genet* 2004; 41:147-54.
11. Pandya A, Arnos KS, Xia XJ, et al. – Frequency and distribution of GJB2 (connexin 26) and GJB6 (connexin 30) mutations in a large North American repository of deaf probands. *Genet Med* 2003;5:295-303.
12. Nance WE, Kearsy MJ. – Relevance of connexin deafness (DFNB1) to human evolution. *Am J Hum Genet* 2004;74:1081-7.
13. 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.
14. Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, Melchionda S, Petersen M, Brondum-Nielsen K, Metspalu A, Oitmaa E, Pisano M, Fortina P, Zelante L, Estivill X. – 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
15. <http://hereditaryhearingloss.org/>
16. Smith RJH, Van Camp G. – Pendred syndrome. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (databaseonline). Available from <http://www.genetests.org/> (accessed July 15, 2004).
17. Schimmenti LA, Martinez A, Fox M, et al. – Genetic testing as part of the early hearing detection and intervention (EHDI) process. *Genet Med* 2004;6:521-5.
18. Nance WE. – The genetics of deafness. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9:109-19. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, Pelias MZ, Rhead WJ, Ross SI, Wethers DL, Elsas LJ. US newborn screening guidelines, II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Genetics Networks (CORN). *J Pediatr* 2000;137:S1-S46.