

TESTĂRILE PENTRU HIPOACUZIILE CONGENITALE ÎNAINTE DE SARCINĂ ȘI ÎN TIMPUL SARCINII

Testing for congenital deafness before and during pregnancy

Dr. Alexandra Neagu, Prof. Dr. T. Ataman, Dr. Panaiota Dimitriou

Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională O.R.L. „Prof. Dr. D. Hociotă“, București

REZUMAT

Autorii prezintă importanța și utilitatea clinică a testărilor genetice pentru conexina 26 și conexina 30 (cauza cea mai frecventă a hipoacuziilor neurosenzoriale congenitale) înainte de sarcină și în timpul sarcinii, precum și importanța sfatului genetic în familiile care au astfel de cazuri.

Cuvinte cheie: hipoacuzie neurosenzorială congenitală, conexina 26, conexina 30, testare genetică pentru auz, sarcină

ABSTRACT

The authors present clinical importance and usefulness of genetic testing for connexin 26 and connexin 30 (the most common cause of congenital sensorineural hearing loss) before and during pregnancy, and the importance of genetic counseling in families with such cases.

Key words: congenital sensorineural hearing loss, connexin 26, connexin 30, genetic testing for hearing, pregnancy

Ne-am propus să abordăm un subiect delicat, dar care a suscitat mult interes în ultima perioadă și a constituit obiectul multor cercetări, deoarece hipoacuzia este cel mai frecvent defect senzorial întâlnit la naștere. Statisticile arată că, din 1.000 de copii, aproximativ 1,3-2,3 se nasc cu probleme de auz.

Se cunoaște deja foarte bine faptul că ereditatea joacă un rol foarte important în apariția hipoacuziei. Dintre hipoacuziile care apar în copilărie (după Smith & Van Camp, 2007), aproximativ jumătate sunt datorate factorilor genetici, 20-25% factorilor de mediu și 25-30% sunt de cauză necunoscută.

Cea mai mare parte a hipoacuziilor congenitale (aproximativ 70-80%) sunt forme non-sindromice (este afectat doar auzul), iar restul sunt forme sindromice (hipoacuzia se însoțește de afectarea unuia sau mai multor aparate și sisteme).

Genomul uman este format din 46 de cromozomi, 22 de perechi de cromozomi autosomi și 2 cromozomi sexuali, XY – la bărbați și XX – la femei. În plus, există informație genetică și în ADN-ul mitocondrial, care se pare că se moștenește, în cea mai mare parte, de la mamă.

Transmiterea oricărui defect genetic se poate face legat de unul dintre cromozomii autosomi, de unul dintre cromozomii sexuali sau de ADN-ul mitocondrial.

După modalitatea de transmitere, hipoacuziile genetice pot fi clasificate (după Smith & Van Camp, 2007) astfel:

- cu transmitere autosomal dominantă – 18-20%
- cu transmitere autosomal recesivă – 75-80%
- cu transmitere X-linkată – 2%
- prin ADN-ul mitocondrial – 1%

Adresa de corespondență:

Dr. Alexandra Neagu, Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL, Str. Mihai Cioranu, Nr. 21, București

Transmiterea autosomal dominantă este o transmitere de tip vertical. Este afectată o singură genă, dar aceasta se manifestă chiar dacă cea de-a doua genă este normală. Șansele de transmitere la descendenți sunt de 50%.

Transmiterea autosomal recesivă este cea mai frecventă modalitate de transmitere a hipoacuziilor ereditare. Pentru ca descendenții să prezinte boala, trebuie ca ambii părinți să fie purtători ai mutației respective și să moștenească de la fiecare dintre ei o genă cu defect. Este o transmitere de tip orizontal, iar riscul transmiterii la descendenți este de 25%.

Transmiterea X-linkată este legată de gene localizate pe cromozomul X și, de obicei, cei afectați sunt bărbații (deoarece au un singur cromozom X).

Transmiterea prin ADN-ul mitocondrial este o modalitate rară de transmitere și se pare că ADN-ul mitocondrial se moștenește în cea mai mare parte de la mamă.

Locusurile cromozomiale responsabile de diferitele forme de surditate genetică au fost denumite, cu acronimul DFN, după cuvântul englezesc *deafness* (care înseamnă surditate sau hipoacuzie). Acest acronim DFN este urmat de literele A sau B, care reprezintă modalitatea de transmitere (DFNA pentru transmiterea autosomal dominantă, respectiv DFNB pentru transmiterea autosomal recesivă).

Cele mai frecvente mutații responsabile de hipoacuziile ereditare sunt cele legate de locusul DFNB1. Acest locus se găsește pe cromozomul 13q11. Pe acest locus, la distanță mică între ele, se găsesc două gene foarte importante: GJB2 și GJB6 (numele acestor gene este, de fapt, tot o prescurtare de la proteinele pe care le codifică, proteine care se numesc conexine și sunt niște proteine de joncțiune intercelulară de la nivelul urechii interne – *gap junction*).

Gena GJB2 codifică o proteină, numită conexina 26, iar gena GJB6 – conexina 30. Conexinele 26 și 30 sunt responsabile în cohlee de majoritatea joncțiunilor intercelulare, fiind implicate în susținerea celulelor epiteliale ale organului Corti, în celulele bazale și intermediare ale striei vascularis și în fibrocitele tip 1 ale ligamentului spiral din urechea internă (după Ortolano și col., 2008).

Conexina 26 este formată din 6 monomeri care se oligomerizează și formează un hexamer care este localizat pe membrana celulară și are rol în transportul ionilor de potasiu dinspre celulele ciliate spre endolimfă. Acest transport ionic este foarte important pentru transducția senzorială.

Atunci când există mutații ale genelor GJB2 sau GJB6, formarea acestor proteine hexamerice este defectuoasă, având ca urmare imposibilitatea schimbului de ioni de potasiu și deci, hipoacuzia.

Din punct de vedere macrostructural, copiii care prezintă aceste mutații și implicit hipoacuzie, dacă sunt investigați prin rezonanță magnetică nucleară sau computer tomograf, nu prezintă nici un fel de malformații ale urechii interne și nu asociază afectarea altor organe sau sisteme (hipoacuzie non-sindromică).

Cea mai frecventă mutație a genei GJB2, întâlnită în populația europeană, este mutația 35delG, fiind responsabilă de aproximativ 70% din toate mutațiile acestei gene. Frecvența mutației 35delG în rândul purtătorilor sănătoși în populația Europei este de 1:34 (după Gasparini și col., 2000).

Se pare că aproximativ jumătate din toate hipoacuziile genetice se datorează acestei mutații. În alte populații decât cea europeană (cum ar fi la coreeni sau evreii Ashkenazi) au fost întâlnite cu precădere alte mutații decât 35delG, aceasta fiind mult mai rară. Prezența mutației 35delG cu o frecvență atât de mare (1/33-1/34) în rândul populației europene, și mai ales a celei din Bazinul Mediteranean, a dus la ideea unui strămoș comun (Van Laer și col., 2001).

Ca urmare a progresului făcut de genetica moleculară, testările pentru hipoacuzie au devenit o opțiune pentru persoanele cu probleme de auz și familiile lor.

Atitudinea față de testările genetice pentru hipoacuzie variază în funcție de diferențele culturale. În ultimul timp, datorită progresului făcut în recuperarea hipoacuziei prin protezarea convențională sau prin diferitele tipuri de proteze implantabile, specialiștii tind să considere hipoacuzia ca pe o dizabilitate tratabilă. Din această cauză, majoritatea celor cu hipoacuzie pot fi recuperați și integrați în lumea normală auzitoare. În schimb, unele persoane care provin din familii de surdomuți, și care utilizează limbajul semnelor, sunt mândre de această cultură a surdomuților și o consideră o trăsătură definitorie a culturii și a lumii lor (Stern și col., 2002).

Din experiența noastră, în ceea ce privește mentalitățile vis-à-vis de testarea pentru hipoacuzie, am observat o reticență privind utilitatea acestor testări, majoritatea persoanelor (părinți ai copiilor hipoacuzici) neînțelegând importanța acestora pentru sfatul genetic.

Metodele clinice de diagnostic pentru testarea DFNB1 (după Smith și Van Camp, 2005) cuprind:

GJB2 (care codifică conexina 26) poate fi depistată prin:

- analiza secvențială – această testare a întregii regiuni detectează ambele mutații ale GJB2 la aproximativ 98% dintre indivizii cu DFNB1.

- analiza unor mutații specificate – prin acest tip de testare sunt căutate numai anumite mutații și nu e recomandată de obicei.

GJB6 (care codifică conexina 30) – include analiza anumitor mutații – aceasta va detecta cele două mutații largi care includ o porțiune din GJB6 (cunoscute a fi cele mai frecvente mutații GJB6 asociate cu DFNB1).

Pentru ca hipoacuzia să aibă această cauză, trebuie ca la testarea genetică fie să se întâlnească două mutații legate de conexina 26, fie o mutație legată de conexina 26 însoțită de o deleție care să includă o porțiune din GJB6 (conexina 30).

Dacă nu este îndeplinită nici una dintre condițiile de mai sus, și este detectată doar o mutație GJB2 (conexina 26), atunci există două posibilități:

- fie individual este hipoacuzic din altă cauză și printr-o coincidență prezintă o mutație GJB2,
- fie individual este hipoacuzic cu DFNB1, secundar unei mutații noi non-GJB2 în intervalul DFNB1 (Smith & Van Camp, 2008).

Tipurile de testări și clasificarea lor în funcție de utilitatea clinică ar fi:

Testarea diagnostică – se referă la copiii diagnosticați cu hipoacuzii neurosenzoriale non-sindromice idiopatice apărute în prima copilărie (mai ales proveniți din familii fără istoric de hipoacuzie). Această testare poate face diagnosticul diferențial între o hipoacuzie genetică, de una de cauză infecțioasă, traumatică, sau de altă natură și care de multe ori se poate suprapune absolut întâmplător peste cea genetică.

Testarea persoanelor purtătoare (carrier) – în cazul în care un copil hipoacuzic a fost depistat cu dublă mutație pentru conexina 26, părinții acestuia sunt sigur purtători, iar riscul de transmitere la descendenți respectă legile mendeliene – 25% șanse să aibă un copil hipoacuzic, 50% un copil normal auzitor, dar purtător al mutației și 25% un copil sănătos care să nu fie purtător al mutației. Pentru un copil provenit dintr-un asemenea cuplu, testarea ar trebui să se facă imediat după naștere, aceasta fiind importantă pentru intervenția precoce (protezarea auditivă și respectiv reabilitarea auditiv-verbală).

Diagnosticul prenatal – este posibil de realizat, dar după părerea noastră ar fi de preferat să se facă testarea persoanelor potențial purtătoare înainte de sarcină. Având în vedere că hipoacuzia a devenit o deficiență destul de ușor de surmontat, bineînțeles, dacă este depistată precoce, diagnosticul genetic prenatal ar putea fi înlocuit de unul efectuat imediat după naștere, însoțit de o testare pentru auz care ar permite o intervenție precoce la nevoie. Cuplurile în care cei doi parteneri sunt purtători pot fie să-și asume riscul de 25% de a avea un copil hipoacuzic, fie să evite conceperea unui copil în asemenea condiții. Nu suntem adepții unui diagnostic efectuat în sarcină, ce ar putea fi urmat de alegerea efectuării unei întreruperi de sarcină și nici nu există un consens în această privință (din acest motiv nici în țările dezvoltate nu se face testarea prenatală de rutină pentru conexina 26, ea făcându-se doar la cerere și contra cost), dar pentru conformitate menționăm posibilitățile unui diagnostic prenatal.

Este posibilă analiza ADN-ului extras din celulele fetale care se pot recolta diferit în funcție de vârsta gestațională:

- între săptămânile 10-12 de sarcină se poate efectua biopsia vilozităților coriale
- între săptămânile 15-18 de sarcină se poate efectua amniocenteză cu recoltare de lichid amniotic.

Pentru cazurile de fertilizare in vitro există posibilitatea *diagnosticului genetic preimplantare*, care se referă la posibilitatea testării genetice precoce a unui embrion rezultat dintr-o astfel de procedură. Testarea se realizează înainte de implantarea embrionului. Nu am întâlnit în literatura de specialitate studii referitoare la utilizarea diagnosticului genetic preimplantare pentru DFNB1.

Sfatul genetic – se recomandă pentru persoanele cu membrii care au risc de transmitere a hipoacuziei neurosenzoriale congenitale. Considerăm că momentul optim pentru determinarea riscului genetic, a statutului de purtător și a informării în ceea ce privește disponibilitatea testelor prenatale este **înaintea unei sarcini**.

BIBLIOGRAFIE

1. Ataman T. și col. – Audiologie clinică, Editura SITECH 2009
2. Ataman T. și col. – Otologie, Editura Tehnică 2002
3. Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, Gorga MP, Lekowitz DM, Kuehn HJ, Shafer GB, Gobar LS, Hahn FJ, Harris DJ, Kimberling WJ – Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene (GJB2/DFNB1), *Pediatrics* 1999; 103: 546-50.
4. Cordes S, Friedman N, - (2000) Genetic hearing loss
5. Coviello DA, Brambati B, Tului L, Percesepe A, Sironi F, Sahai A, Bertorelli R, Forabosco A – First-trimester prenatal screening for the common 35delG GJB2 mutation causing prelingual deafness, *Prenat Diagn.*, 2004, Aug; 24(8):631-4.

6. **Cryns K., Orzan E., Murgia A., Huygen P L M, Moreno F., del Castillo I., Parker Chamberlin G., Azaiez H., Prasad S., Cucci R A, Leonardi E., Snoeckx R L, Govaerts P J, Van de Heyning P H, Van de Heyning C M, Smith R J H, Van Camp G.** – A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin26) deafness, *Journal of Medical Genetics* 2004; 41:147-154.
7. **Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM** - eds (1995) Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford University Press
8. **Han S-H, Park H-J, Kang E-J, Ryu J-S, Lee A., Yang Y-H, Lee K-R** – Carrier frequency of GJB2 (connexin-26) mutations causing inherited deafness in the Korean population, *J Hum Genet* (2008) 53:1022-1028.
9. **Kelsell D P, Dunlop J., Stevens H.P., Lench N.J., Liang J.N., Parry G., Mueller R.F., Leigh I.M.** – Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness, *Nature* 387, 80-83 (01 May 1997)
10. **Kitamura K, Steel KP,** - eds (2000) Genetics in otorhinolaryngology
11. **Konigsmark BW, Gorlin RJ.** Editors - Genetic and metabolic deafness, Philadelphia, 1976
12. **Mukherjee Monisha, Phadke S.R. , Mittal B.** – Connexin 26 and autosomal recessive non-syndromic hearing loss – *Indian Journal of Human Genetics* July-December 2003, volume 9, Issue 2, 40-49.
13. **Morell R.J., Kim H.J., Hood L., Goforth L., Friderici K., Fisher R., Van Camp G., Berlin C., Oddoux C., Ostrer H., Keats B., Friedman T., San Agustin T., Dumon J.** – Mutations in the Connexin 26 Gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with Non Syndromic Recessive Deafness, *The New England Journal of Medicine*, vol.339:1500-1505, 19 Nov.1998
14. **Ortolano S., Di Pasquale G., Crispino G., Anselmi F., Mammano F., Chiorini J.A.** – Coordinated control of connexin 26 and connexin 30 at the regulatory and functional level in the inner ear, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008 Dec.2; 105(48):18776-81.
15. **Ryan M, Miedzybrodzka Z, Fraser L, Hall M** – Genetic information but not termination: pregnant women's attitudes and willingness to pay for carrier screening for deafness genes – *J Med Genet* 2003;40:e80(<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/40/6/e80>)
16. **Stern SJ, Arnos KS, Murelle L, Oelrich Welch K, Nance WE, Pandya A** - Attitudes of deaf and hard of hearing subjects towards genetic testing and prenatal diagnosis of hearing loss – *J Med Genet* 2002;39:449-453 doi:10.1136/jmg.39.6.449.
17. **Van Camp G and Smith RJH** - (2008) Hereditary Hearing Loss Homepage <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>
18. **Van Camp G, Smith RJH** - (2007) Deafness and hereditary hearing loss overview
19. **Van Laer L, Coucke P, Mueller G, Caethoven G, Flothmann K, Prasad SD, Chamberlin GP, Houseman M, Taylor GR, Van de Heyning CM, Fransen E, Rowland J, Cucci RA, Smith RJH and Van Camp G.** – A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment, *J.Med.Genet.* 2001;38:515-5