

# Cauzele genetice ale hipoacuziei la copil

## *Genetic causes of hearing loss at children*

Dr. Dragoș PALADE<sup>1</sup>, Dr. Miorița TOADER<sup>2</sup>, Dr. Corneliu TOADER<sup>3</sup>, Dr. Alina OPREA<sup>2</sup>,  
Dr. Mircea DRĂGHICI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Copii „Grigore Alexandrescu”, București

<sup>3</sup>Institutul Național de Neurologie și Boli Neurovasculare, București

<sup>4</sup>Dentirad Hospital, Ploiești

### REZUMAT

Hipoacuzia reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu o incidență de aproximativ 1 la 1.000 de nou-născuți. Cauzele care determină hipoacuzia sunt multiple, putând fi cauze genetice și cauze non-genetice. Dintre hipoacuziile copilului, 50% sunt determinate de cauze genetice, o importanță semnificativă acordându-se genei GJB2 (conexina 26) ce este responsabilă de mai mult de jumătate dintre cauzele de hipoacuzie determinate de factori genetici. Autorii expun o trecere în revistă a principalelor cauze genetice pentru hipoacuzia în populația pediatrică.

**Cuvinte cheie:** copil, hipoacuzie, cauze genetice

### ABSTRACT

Hearing loss is a major public health problem, with an incidence of about 1 in 1,000 newborns. The causes which determine the loss of hearing are multiple and can be of genetic or non-genetic causes. Among child hearing loss, 50% are caused by genetic causes. A significant importance is given to the GJB2 (connexin 26) gene which is responsible for more than half of causes of hearing loss determined by genetic factors. The authors expose an overview of the main significant genetic factors for the hearing loss at pediatric population.

**Keywords:** child, hearing loss, genetic causes

## INTRODUCERE

Hipoacuzia reprezintă cel mai frecvent defect senzorial. Hipoacuziile pot fi clasificate după mai multe criterii, cum ar fi: tipul și gradul hipoacuziei, modalitatea de transmitere, momentul instalării. În funcție de cauză, pot fi hipoacuzii

genetice – aproximativ 50%, hipoacuzii cauzate de factori de mediu – 20-25% și hipoacuzii a căror cauză nu este cunoscută – 25-30% (1).

Cele mai frecvente cauze sunt cele genetice. 75-80% sunt moștenite pe cale recesivă, 18-20% pe cale dominantă, 1-2% pe cale X-linkată și mai puțin de 1% pe cale mitocondrială (2,3).

Adresă de corespondență:

Dr. Miorița Toader, Spitalul de Copii „Grigore Alexandrescu”, Bd. Iancu de Hunedoara nr. 30-32, București  
E-mail: toadermiorita@yahoo.com

După alți autori, cauzele ce pot determina hipoacuzie sunt clasificate astfel: 50% cauze de mediu sau interacțiune mediu-genetică, 50% cauze genetice, dintre care: 30% hipoacuzie sindromică și 70% hipoacuzie nonsindromică (2).

## TIPURI DE HIPOACUZIE

### Hipoacuzia sindromică

Hipoacuzia sindromică apare în contextul unui sindrom care este însoțit de malformații și afecțiuni specifice. De cele mai multe ori hipoacuzia se asociază cu anomalii auriculare, oculare, tulburări metabolice, malformații musculoscheletale, renale și nervoase. 30% dintre copiii hipoacuzici se încadrează în această categorie. (4,5)

Pacienții cu hipoacuzie sindromică (în proporție de aproximativ 30% dintre hipoacuziile de cauză genetică), prezintă asociat și alte probleme de sănătate, prezentate în Tabelul 1.

### Hipoacuziile non-sindromice

Reprezintă 70% dintre cazurile de hipoacuzie genetică. În această situație pacientul prezintă doar hipoacuzie (5,6). Pot avea transmitere

autozomal dominantă, autozomal recesivă, X-linkată, mitocondrială (7).

*Transmiterea pe cale dominantă* determină hipoacuzie prin prezența mutației unei singure gene. Hipoacuzia apare în fiecare generație și există un istoric familial pozitiv pentru hipoacuzie. Riscul de a transmite generațiilor următoare este de 50% (6).

*Transmiterea pe cale recesivă* necesită prezența mutației în ambele copii ale genelor. Nu există un istoric familial pozitiv de hipoacuzie, iar părinții sunt purtători sănătoși (8).

*Transmiterea pe cale X-linkată* are un pattern special. În familiile afectate doar băieții dezvoltă boala, iar fetele transmit mai departe, fiind purtătoare asimptomatice (9).

*Transmiterea pe cale mitocondrială* reprezintă un tip particular de transmitere. Boala este transmisă doar pe cale maternă. O femeie afectată va avea toți copiii bolnavi. Bărbații nu transmit boala generațiilor următoare (10).

## MUTAȚII GENETICE

Locusurile cromozomiale responsabile de diferitele forme de surditate genetică (vezi Tabelul 2) au fost denumite cu acronimul DFN,

**TABELUL 1.** Cauze genetice sindromice pentru hipoacuzia pediatrică (5)

Numele sindromului	Alte simptome (în afara hipoacuziei)
Alport	Disfuncții renale, anomalii oculare
Sindromul Pendred	Criteriile de diagnostic includ hipoacuzia neurosenzorială, congenitală, nonprogresivă, severă spre profundă în majoritatea cazurilor, poate să fie și tardivă și progresivă, dilatație vestibulară bilaterală a apeductului vestibular, tiroidă mărită de volum.
Sindromul Usher tip 3	Criteriile de diagnostic presupun hipoacuzie neurosenzorială postlinguală, retinită pigmentară cu debut tardiv Scăderea acuității vizuale progresivă și orbire progresivă (retinopatie pigmentară)
Jervell Lange Nielsen	Aritmii cu prelungirea intervalului Q-T și episoade sincopale
Stickler (artro-oftalmopatia progresivă ereditară)	Miopie progresivă ce evoluează spre orbire, degenerare vitroretineană, artropatii, anomalii ale corpurilor vertebrale, despicături de palat, prolaps de valvă mitrală
Neorofibromatoza tip 2	Tumori ale nervului vestibulo-auditiv
BOR (Branhio-Oto-Renal)	Presupune anomalii ale derivațiilor branhiiale, chisturi în regiunea gâtului, otoanomalii, malformații renale. Criteriile de diagnostic includ hipoacuzie (98%), chisturi preauriculare (85%), branhiiale (70%), renale (40%) și anomalii ale urechii externe (30%)
Waardenburg tip I	Criteriile majore de diagnostic includ dystopia canthorum, hipoacuzie congenitală, iriși heterocromi și o rudă de gradul I afectată. 60% dintre copiii afectați au hipoacuzie congenitală și în 90% din cazuri este bilaterală
Norrie	Simptome oculare (pseudotumora de retină, cataractă, hiperplazie retiniană), tulburări psihice cu sau fără retard mental
Treacher Collins	Anomalii craniofaciale (fante palpebrale oblice, coloboma, 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

după denumirea în limba engleză, care înseamnă surditate sau hipoacuzie (5). 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 (4,5).

Cele mai frecvente mutații responsabile de hipoacuziile ereditare sunt cele legate de DFNB1, care se găsește pe cromozomul 13q11 (11). 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, 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 (12).

Conexinele 26 și 30 sunt responsabile în cohlee de majoritatea joncțiunilor intercelulare, fiind implicate în susținerea celulelor epiteliale ale organului Corti. Atunci când există mutații ale genelor GJB2 sau GJB6, formarea acestor proteine este defectuoasă, având drept consecință imposibilitatea schimbului de ioni de potasiu și, deci, hipoacuzia (5,7,13).

Alte gene raportate ca fiind importante pentru hipoacuzia autosomal recesivă la populația vest-europeană sunt: TMC1, OTOF și CDH23 (12,13). La pacienții cu hipoacuzie progresivă și un posibil mod de transmitere autosomal recesiv trebuie luate în considerare mutațiile

genei TMPRSS3. Vârsta de debut și rata progresiei hipoacuziei sunt variabile. Hipoacuzia nonsindromică autosomal recesivă DFNB8/10 este cauzată de mutațiile genei TMPRSS3 (14). Un studiu al Universității din Nijmegen arată că mutațiile acestei gene se pot clasifica în minore și severe și se asociază cu DFNB8 (hipoacuzie postlinguală cauzată de prezența unei mutații minore și a uneia severe) sau DFNB10 (hipoacuzie prelinguală, cauzată de prezența a două mutații severe).

Cea mai frecventă mutație a genei GJB2, întâlnită în populația europeană, este mutația 35delG, fiind responsabilă de aproximativ 70% dintre toate mutațiile acestei gene. Frecvența mutației 35delG în rândul purtătorilor sănătoși în populația Europei este de 1:34, din această cauză mutațiile acestei gene fiind responsabile de aproximativ jumătate din toate hipoacuziile genetice nonsindromice (5,15).

## TESTE GENETICE

Testarea genetică este un proces complex prin care se compară secvența unei gene particulare a persoanei investigate cu secvența stabilită ca normală-standard pentru gena respectivă. Prin această comparare se pot identifica mutațiile ce determină oprirea sau funcționarea defectuoasă a genei. O persoană poate fi testată doar pentru genele care au fost descoperite și la care a fost stabilită secvența normală (17).

**TABELUL 2.** Tipuri comune de hipoacuzii nonsindromice ereditare (16)

Locus	Gena	Fenotipul auditiv
DFN3	POU3F4	Hipoacuzia este consecința blocării scăriței, procesul fiind similar celei din otoscleroză, hipoacuzia este progresivă
DFNA1	DIAPH1	Hipoacuzia debutează în prima decadă de viață Începe cu frecvențe joase și evoluează spre o hipoacuzie
DFNA2	KCNQ4	Hipoacuzia la frecvențe înalte este bilaterală și debutează în prima decadă de viață. Ulterior sunt afectate toate frecvențele.
DFNA 6/14/38	WFS1	Hipoacuzia debutează precoce, fiind afectate frecvențele joase; aproximativ 75% dintre familiile purtătoare sunt purtătoare de mutații al capătului C-terminal al wolframinei.
DFNA10	EYA4	Hipoacuzia progresivă debutează în a doua decadă de viață
DFNA13	COL11A2	Hipoacuzie congenitală care afectează frecvențele medii progresaază odată cu vârsta.
DFNA15	POU4F3	Hipoacuzia bilaterală progresivă debutează în a doua decadă de viață
DFNB1	GJB2, GJB6	Hipoacuzia variază de la forme moderate la profunde. Cel mai comun genotip 35delG/35delG este asociat cu hipoacuzie profundă în 90% dintre cazuri, surditatea severă este întâlnită în 60% dintre copii care sunt heterozigoți purtători al unei allele 35delG și oricare dintre alelele GJB2 cauzatoare
DFNB4	SLC26A4	DFNB4 și Pendred sunt alelice. DFNB4 este asociată cu dilatarea apeductului vestibular și poate fi unilaterală sau bilaterală. Debutul poate fi congenital (prelingual) sau progresiv (postlingual).
mtDNA 1555A > G	12S rRNA	Hipoacuzia variază de la moderată la profundă și de obicei este simetrică, sunt afectate preferențial frecvențele înalte, pierderea acută a auzului poate fi precipitate de terapia cu aminoglicozide.
DFNA20/26	ACTG1	Hipoacuzia progresivă neurosenzorială bilaterală debutează în a doua decadă de viață.

Testele genetice au aplicații diverse și variate. Criteriile majore pentru aplicarea lor sunt stabilirea diagnosticului/etiologiei, determinarea riscului de recurență, determinarea statusului de purtător (heterozigot), diagnosticarea prenatală, stabilirea managementului medical ulterior (17).

Cea mai studiată dintre genele descoperite este gena pentru conexina 26, situată pe cromozomul 13. Clasic, se investighează doar prezența sau absența acestei mutații. Totuși, lipsa acestei mutații nu exclude prezența altei mutații în genă. Acest lucru poate fi identificat prin secvențiere (18). Alături de acestea, la nivel mondial mai sunt studiate și alte gene implicate, în număr de peste 65, în dezvoltarea aparatului auditiv, de exemplu: în menținerea homeostaziei ionice (conexina 31 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) (19,20).

## SFATUL GENETIC

Famiile copiilor cu hipoacuzie trebuie să ia în considerare sfatul genetic care permite aflarea riscului de apariție a bolii la sarcinile ulterioare. Geneticianul poate, de asemenea, să aducă o contribuție importantă la evaluarea și investigarea suplimentară a pacientului cu hipoacuzie, stabilindu-se un diagnostic de certitudine (5,21,22).

## BIBLIOGRAFIE

1. <http://hereditaryhearingloss.org/>
2. **Israel J.** An introduction to deafness: a manual for genetic counselors. Washington, DC: Gallaudet Research Institute, Gallaudet University, 1995
3. **Madell J.R., Flezer C., Alexiades G., et al.** Pediatric Audiology Diagnosis, Technology, and Management, Thieme Medical Pub., 2008
4. **Kitamura K., Steel K.P.**, Genetics in otorhinolaryngology
5. **Haddad J.** Hearing Loss Chapter 629. In Kliegman M.R., Stanton B., Geme St., Schor N., Behrman R.E. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Ed., Saunders, 2011: 2187-2199
6. **Gasparini P., Rabionet R., Barbujani G., Melchionda S., Petersen M., Brondum-Nielsen K., Metspalu A., 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
7. **Gorlin R.J., Toriello H.V., Cohen M.M.** (eds) (1995) Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford University Press
8. **Smith R.J.H., Van Camp G.** Pendred syndrome. GeneReviews at GeneTests; Medical Genetics Information Resource (databaseonline). Available from <http://www.geneclinics.org>
9. **Van Camp G., Smith R.J.H.** 2008, Hereditary Hearing Loss Homepage <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>
10. **Van Camp G., Smith R.J.H.**, 2007, Deafness and hereditary hearing loss overview.
11. **Van Laer L., Coucke P., Mueller G., Caethoven G., Flothmann K., Prasad S.D., et al.** A common founder for the 35 del G GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment, *J Med Genet* 2001; 38:515-5.
12. **Amos K.S., Oelrich M.K.** Genetic counseling for deafness. In: Keats B.J.B., Fay R., Popper A. (eds) Genetics and Auditory Disorders, Springer Verlag, New York, 2002:297-312
13. 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
14. **Ataman T. și col.** Audiologie clinică, Editura Sitech 2009
15. **Ataman T. și col.** Otologie, Editura Tehnică, 2002
16. **Smith R.J.H., Bale J.F. Jr, White K.R.** Sensorineural hearing loss in children, *Lancet* 365:879-890, 2005.
17. **Cordes S., Friedman N.** Genetic hearing loss, 2000
18. **Cyns K., Orzan E., Murgia A., Huygen P.L.M., del Castillo I., et al.** A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness. *J Med Genet* 2004; 41:147-54.
19. **Erbe C.B., Harris K.C., Runge-Samuelson C.L., Flanary V.A., Wackim P.A.** Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2004;114:607-11
20. **Ortolano S., Di Pasquale G., Crispino G., et al.** 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
21. **Pandya A., Amos K.S., Xia X.J., et al.** Frequency and distribution of GJB2 (connexin26) and GJB6 (connexin 30) mutations in a large North American repository of deaf probands. *Genet Med* 2003; 5:295-303.
22. **Schimmenti L.A., 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.