

Pärilik ehk geneetiline kuulmislangus

Rita Teek^{1,2}, Elve Raukas², Eneli Oitmaa³, Katrin Kruustük⁴, Riina Žordania⁵, Kairit Joost⁵, Mart Kull¹, Katrin Õunap^{2,6} – ¹TÜ kõrvakliinik, ²TÜ Kliinikumi ühendlabor, ³Asper Biotech, ⁴TÜ Kliinikumi kõrvakliinik, ⁵Tallinna Lastehaigla, ⁶TÜ lastekliinik

kuulmislangus, geneetika, GJB2 geen, mutatsioonid, DNA diagnostika

Kuulmislangus on kõige enam levinud sensoorne haigus kogu maailmas. Varajase ehk kõne-eelse kuulmislanguse esinemissagedus arvatakse olevat 1–2 juhtu 1000 lapse kohta ning pooltel juhtudel on see pärilik. Geneetiline kuulmislangus jagatakse sündroomseks vormiks, mille korral kuulmislangus on seotud teiste elundite anomaaliatega, ja mittesündroomseks ehk isoleeritud vormiks. Kuni 80%-l kaasasündinud päriliku kuulmislangusega patsientidel on tavaliselt tegemist isoleeritud kuulmislangusega. Kõne-eelse kuulmislanguse pärandub enamikul juhtudest autosoom-retsessiivsel (AR) teel ning on kõige sagedamini tingitud mutatsioonist GJB2 (konneksiin 26) geenis, mille 35delG mutatsiooni kandluse sageduse kohta on erinevates maades tehtud mitmeid uuringuid. Väga oluline on imikute kuulmislanguse õigeaegne diagnostika, sh molekulaargeneetiline diagnostika, mille alusel saab võimalikult varakult alustada lapse rehabilitatsiooniga tema hilisema parema keelelise arengu huvides.

Kuulmislangus on kõige sagedasem pärilik sensoorne haigus. Ligikaudu 70 miljonit inimest kogu maailmas kannatab kuulmise languse all, mis häirib oluliselt nende suhtlusvõimet ja vähendab tunduvalt toimetulekut iseseisvas elus. Varajase ehk kõne-eelse kuulmislanguse esinemissagedus arvatakse olevat ligikaudu 1–2 juhtu 1000 lapse kohta (1–3). Ligikaudu 50–60%-l juhtudest on varajase algusega kuulmislangus pärilik ehk geneetiline ja 40–50% juhtudest on tegemist omandatud kuulmislangusega (4). Omandatud kuulmislangus võib olla põhjustatud kas enneaegsusest, vastsündinute

hüpoksiast, pre- või postnataalsetest infektsioonidest, ototoksilistest ravimitest, traumadest ja müra (vt tabel 1). Lapseeas on omandatud kuulmislangus kõige sagedamini põhjustatud erinevatest infektsioonidest, täiskasvanueas aga on kuulmislangus sagedamini tekkinud müra tõttu, samuti ototoksilistest ravimitest. Kaasasündinud kuulmislanguse esinemissagedus on viimasel ajal kasvanud, samas näiteks meningiidist põhjustatud omandatud kuulmislanguse juhud harvenevad, seda eelkõige haiguste korral kasutatava antibiootikumravi ja ennetavate vaktsinatsiooniprogrammide tõttu (4).

Tabel 1. Omandatud kuulmislanguse põhjused

Emal raseduse kulg	Teratogeeneid Emal ravimid Infektsioonid Tsütomegaloviirus Toksoplasmoos Punetised
Tüsistunud perinataalne periood	Sügav enneaegsus (sünnikaal alla 1500 g) Loote hüpoksia Pikaleveninud sünnitus loote väljendunud distressiga (hapnikupuudusega) Sünnitrauma Madal Apgari hinne (0–4 palli) Neonataalne ikterus (hüperbilirubineemia tõttu tehtud verevahetus) Neonataalsed infektsioonid
Läbipõetud infektsioonhaigused Ototoksilised ravimid	Meningiit Aminoglükosiidid Plaatina derivaadid
Kokkupuude kahjulike teguritega Traumad	Müra

Tabel 2. Sagedasemini esinevad kuulmislangusega sündroomid

Pärilikkuse tüüp/ Sündroom	Esinemissagedus (%) kuulmislangusega lastel	Kuulmislanguse iseloomustus	Peamised sümptomid
Autosoom-dominantne			
Waardenburgi sündroom	2–5	sensorineuraalne, erinev raskusaste	naha pigmentatsiooni anomaaliad, valge juuksesalk, iiriste heterokroomia
BORi (<i>branchio-oto-renal</i>) sündroom	~2	sensorineuraalne, konkreetne, segatüüpi	näsakesed ja fistulid kõrva ees ja kaelal, väliskõrva anomaaliad, neerupatoloogia
Stickleri sündroom		progresseeruv, sensorineuraalne, konkreetne, segatüüpi	näo keskjoone anomaaliad, müopia, reetina haaratus, liigespatoloogia
II tüüpi neurofibromatoos		progresseeruv	vestibulaarne kasvaja, suurenenud risk kasvajate tekkele, harvem <i>cafe-au-lait</i> -laigud
Autosoom-retsessiivne			
Usheri sündroom	3–8	sensorineuraalne, väga raske	pigmentretiniit, tasakaaluhäired
Pendredi sündroom	kuni 5	sensorineuraalne, raske	struuma teismelise- või täiskasvanueas, vestibulaarse akvadukti laiendumine, Mondini malformatsioon, positiivne perkloriidi test
Jervelli ja Lange-Nielsen'i sündroom		kaasasündinud, väga raske	EKGs pikenenud QT-aeg, teadvuskaotuse hood, äkksurma oht
X-liiteline			
Alporti sündroom		progresseeruv, sensorineuraalne	progresseeruv glomerulonefriit, silmapatoloogia

Pärilik ehk geneetiline kuulmislangus

Inimesel on ligikaudu 30 000–50 000 geeni ning geenide koguarvust umbes 1% (s.o 300–500 geeni) arvatakse vajalik ja seotud olevat normaalse kuulmisprotsessiga (4). Geneetiline ehk pärilik kuulmislangus jagatakse sündroomseks ja mittesündroomseks vormiks. Sündroomse vormi korral esineb patsiendil lisaks kuulmislangusele väliskõrva nähtav anomaalia või teiste elundisüsteemide patoloogia, kus elundite haaratus põhjustab erinevaid meditsiinilisi probleeme. Mittesündroomse ehk isoleeritud vormi korral ei esine kuulmislangusega patsiendil väliselt nähtavaid arenguanomaaliaid ega teiste elundisüsteemide patoloogiat. Pärilikku kuulmislangust põhjustavate geenide lokaliseerimine ja identifitseerimine algas 1990. aastate alguses, esimesena tehti 1992. aastal kindlaks DFNA1 (*autosomal-dominant deafness locus 1*) lookus (5). 1997. aastal uuriti välja esimesed autosoom-retsessiivse (AR) kuulmislangusega seotud geenid (6). Tänapäeval on identifitseeritud ligikaudu 120 päriliku kuulmislangusega seoses olevat eraldi asetsevat geeni: umbes 80 geeni, mis on seotud sündroomse kuulmislangusega, ja 41 geeni mittesündroomse ehk isoleeritud kuulmis-

languse põhjustajana. Kokkuvõtteks on aga identifitseeritud vaid 1/3 kõikidest kuulmislangusega seotud geenidest (4, 7).

Kaasasündinud päriliku kuulmislangusega patsientidest on 50–80%-l juhtudest tavaliselt tegemist isoleeritud kuulmislangusega (nn mittesündroomne pärilik kurtus). Ülejäänud juhtudel on tegemist sündroomse päriliku kuulmislangusega, sagedasemad neist on Stickleri, Usheri, Alporti, Waardenburgi, Pendredi, Norrie või BORi (*branchio-oto-renal*) sündroomid (8, 9). Sagedamini esinevate sündroomide ülevaade on toodud tabelis 2. Geneetilisi sündroomse, mille korral esineb ühe sümptomi ka kuulmislangus, on kirjeldatud aga kokku juba üle 500 (10). Nii mittesündroomse kuulmislanguse erinevate mutatsioonide kui ka sündroomse kuulmislangusega seotud sündroomide esinemissagedus on erinevates rahvastikurühmades erinev.

Kõne-eelne kuulmislangus pärandub 75–80%-l juhtudest autosoom-retsessiivsel (AR) teel, 10–20%-l juhtudest autosoom-dominantselt (AD), 1–5%-l X-liiteliselt (XL) ja 0–20%-l emapoolselt mitokondriaalselt (4). Eespool toodud loetelu protsentuaalne jaotus võib sõltuvalt uuritavast rahvastikurühmast

varieeruda, sest mittesündroomne pärlilik kuulmislangus on kõige sagedamini põhjustatud kõrva teo (*cochlea*) patoloogiast, mis põhjustab enamasti sensorineuraalset tüüpi kuulmislangust (SNHL) (8).

Mittesündroomne kuulmislangus

Mittesündroomne kuulmislangus on geneetilisel väga heterogeenne: erinevates inimese kromosoomides on kindlaks tehtud juba üle 90 erineva lookuse. Praeguseks on inimese genoomis välja selgitatud vähemalt 51 lookust AD, 40 lookust ARi ja 6 lookust XLi kuulmislanguse vormi jaoks (11). Tuuma DNAs on identifitseeritud 38 geeni, millest 15 põhjustavad ADd, 15 geeni ARi, 6 geeni nii ADd kui ka ARi tüüpi kuulmislangust ja 2 XLi pärliliku kuulmislangusega seoses olevat geeni; samuti on identifitseeritud 3 mitokondriaalset geeni (4). Eristamaks suurt hulka mittesündroomset kuulmislangust põhjustavaid geenilookusi, tähistatakse AD lookuseid vastavalt DFNAga, AR lookusi DFNBga ja XL lookusi DFNIga (12). AR-tüüpi kuulmislanguse juhud on kuni 50%-l põhjustatud ühe geeni – GJB2 ehk konneksiin 26 geeni mutatsioonidest (4). Järgnevalt on toodud lühiülevaade sagedasematest mittesündroomse kuulmislangusega seotud geenidest ja mutatsioonidest.

GJB2 (konneksiin 26) geen

Vaatamata suurele AR-tüüpi pärliliku kuulmislangust põhjustavate geenide arvule on enamus AR mittesündroomse kuulmislanguse juhtudest (58–88%) kindlaks tehtud kromosomaalses regioonis 13q11–12 asuvas DFNB1 lookuses ning on tingitud mutatsioonist GJB2 geenis (MIM 121011), mis kodeerib *gap junction protein*'i – nn tühimikku ühendavat valku – konneksiin 26 (13–18). Konneksiin 26 osaleb rakkude omavahelises kommunikatsioonis. Konneksiinid on membraane läbivad proteiinid, mis võimaldavad ionide ja väikeste molekulide kiiret transporti rakkude vahel: konneksiinid ekspresseeruvad paljudes erinevates rakkudes ning kudedes. Kirjanduse andmetel on teada 20 erinevat tüüpi konneksiini, mis omakorda jagatakse molekulmassi ja omaduste alusel nelja

homoloogilisse rühma: α , β , γ ja mittespetsiifiline rühm (19). Kuulmislangusega on seotud α - ja β -konneksiini geenid. Mittesündroomse kuulmislangusega seostatakse kõige enam konneksiin 26 geenis esinevaid mutatsioone. Kuid on teada ka konneksiini geenide mutatsioone, kus esineb seos kuulmislanguse, naha ja neuroloogiliste haiguste vahel (19).

Konneksiin 26 geeni poolt produtseeritud valk – *gap junction protein* – osaleb sisekõrvas teos (*cochlea*'s) kaaliumiioonide homeostaasi säilitamisel, kus karvarakkudes toimub helisignaali muutmine närviimpulsiks. Samuti on näidatud, et konneksiin 26 valgud osalevad ka epidermises keratinotsüütide kasvu ja diferentseerumise koordineerimises, mis selgitab ka kuulmislangusega GJB2 mutatsioonidega patsientidel kirjeldatud nahamuutusi (3).

35delG mutatsioon GJB2 geenis

35delG mutatsioon konneksiin 26 geenis on Euroopas erinevatel rahvastikel kõige sagedamini esinev pärliliku kuulmislangust põhjustav mutatsioon. Lisaks Kesk- ja Põhja-Euroopa rahvastikele on 35delG mutatsiooni sagedasti leitud ka Põhja-Ameerikas. Kirjanduse andmetel võib 35delG mutatsiooni osakaal olla kuni 70% GJB2 geenis leitavatest mutatsioonidest alleelidest (5). Selle mutatsiooni kandluse sageduse kohta on erinevates maades tehtud mitmeid uuringuid. Lõuna-Euroopas on saadud kandjate sageduseks keskmiselt 1 : 35 ning Kesk- ja Põhja-Euroopas 1 : 79 (18). Vahe-mere maades on leitud 35delG kandjate sagedus suurem kui mutatsioonil $\Delta F508$ (tsüstilist fibroosi põhjustav mutatsioon) CFTR geenis (6). Gasparini ja kaasautorite töös (18) uuriti ka 35delG mutatsiooni kandjate esinemissagedust Eestis, kus see leiti olevat 1 : 22,5 (töös uuriti ainult 113 isikut). Eestis leitud mutatsiooni 35delG kandjate sagedus on erinevate Euroopa rahvaste seas suurim.

M34T mutatsioon GJB2 geenis

Esmalt kirjeldati M34T kui AD mutatsiooni (20), hiljem kui ARi mutatsiooni (21). Samas on teada ka

juhtumid, kus uuringurühmas kuulmislangusega patsientide vanematel, kes olid normaalse kuulmisega, esinesid GJB2 mutatsioonid 35delG/M34T (22). Praeguseks on välja kujunenud olukord, kus osa autorite arvates ei põhjusta mutatsioon M34T kuulmislangust ja selle genotüübiga patsientidel soovitatakse kuulmislanguse tekitajatena otsida teisi põhjuseid (23). Samas on teiste autorite arvates sellest mutatsioonist põhjustatud kuulmislangus enamasti kerge, teinekord ka keskmine (3).

GJB2 geeni mutatsioonide epidemioloogia

GJB2 geeni mutatsioonidest põhjustatud kuulmislanguse osakaal kõikide kuulmislanguse põhjuste hulgas on nii Euroopa erinevate rahvaste hulgas kui ka mujal maailmas väga erinev: Euroopa rahvastest on see väiksem Hollandis (~4,2%) ja Saksamaal (alates 6,4%), suurem Itaalias ning Prantsusmaal (~40%), Slovakkias on GJB2 geeni mutatsioonide osa kuulmislangusega patsientide hulgas koguni 45,6%. Omaanis ei ole leitud ühtegi GJB2 mutatsiooni kandjat, samuti on GJB2 geeni mutatsioonide kandjate arv väiksem Jaapanis, Koreas, Hiinas ja Indias, kus uuringute tulemusena leiti küll GJB2 mutatsioonide kandjaid 8–18%, kuid sealhulgas ei esinenud 35delG mutatsiooni, mis samas on valgel rassist kõige sagedasem kuulmislangusega seondud mutatsioon. Kindlasti tuleb arvestada ka sellega, et kahjuks on osa uuringuid tehtud väikese arvu patsientidega, samuti on erinevate uuringute korral tihti peale erinevad nii patsientide valiku kriteeriumid kui ka mutatsioonide skriiningu meetodid (6).

D13S1830 mutatsioon GJB6 geenis

Kuulmislangusega patsientidel esineb sageli mutatsioon vaid ühes GJB2 geeni alleelis. GJB2 geeni heterosügootsete mutatsioonidega patsientide seas esineb uuringute andmetel kuni 40%-l mutatsioon GJB6 geenis. GJB6 geenis asuva D13S1830 mutatsiooni esinemissagedus on erinevates rahvastikurühmades jällegi erinev: rohkem esineb seda Hispaanias, Prantsusmaal, Inglismaal, Iisraelis ja Brasiilias (31,6–71,4%-l GJB2 heterosügootsetel kuulmislangusega patsientidel), väiksem esinemis-

sagedus on leitud Ameerikas, Austraalias ja Belgias (6,9–15,9%); Itaalias aga ei ole GJB6 geenis D13S1830 mutatsiooni leitud (24).

Mitokondriaalsed mutatsioonid

Mitokondriaalsed mutatsioonid päranduvad edasi emaliini pidi. Mitokondriaalsetest mutatsioonidest põhjustatud kuulmislangus on keskmine kuni väga raske; aminoglükosiidide ototoksilisuse korral tekib tugev või väga tugev mõlemapoolne kuulmislangus. Mitokondriaalsete mutatsioonidega patsientidel võib kuulmislangus tekkida varases lapseas pärast aminoglükosiidide manustamist, kuid sagedane on ka hilise algusega kuulmislangus. Mitokondriaalse mutatsiooni A1555G tõttu tekkinud kuulmislangus on just seotud aminoglükosiidide ototoksilisusega (gentamütsiin, tobramütsiin, amikatsiin, kanamütsiin ja streptomütsiin). Kuulmislangus tekib sellise mutatsiooniga patsientidel aminoglükosiidide manustamise järel ja kuulmislanguse väljakujunemine ning tugevuse aste ei sõltu ravimi annusest ega manustamise kordadest: mutatsiooniga patsientidel piisab kuulmislanguse tekkeks vaid ühekordsest aminoglükosiidi annusest (25).

Genotüübi/fenotüübi korrelatsioon

Kirjanduse andmetel on bialleelsete GJB2 mutatsioonidega seotud kuulmislanguse tugevuse aste erinev, kuid kõige sagedamini on patsientidel siiski kirjeldatud väga raske kõne-eelse kuulmislanguse esinemist (kuni 50%-l juhtudest). Samas on kirjeldatud nii perekondadevaheliselt kui ka perekonnasiseselt erinevat kuulmislanguse astet ja progresseerumist: 50%-l patsientidest esineb väga raske, 30%-l raske, 20%-l keskmine ja vaid 2%-l kerge kuulmislangus (26).

Praegusel ajal on uuringute põhisuunaks erinevate genotüüpide ja fenotüüpide omavahelise seose leidmine. Nii on leitud, et 35delG mutatsiooniga GJB2 geenis kaasneb sageli väga raske kuulmislangus. Konneksiin 26 geenis asuv mutatsioon R143W ja konneksiin 30 geenis (GJB6) asuv mutatsioon D13S1830 annavad aga märkimisväärselt raskema kuulmislanguse kui 35delG

homosügootidel (3, 27). Ameerikas korraldatud uuringu tulemusel leiti GJB2 mutatsioonid 22,2%-l kurtidel patsientidel, samas rühmas leiti aga lisaks GJB2/GJB6 genotüübiga patsiente 2,57%. Seetõttu soovivad autorid kuulmislangusega patsientidele teha lisaks GJB2 geeni uuringule ka GJB6 geeni uuring (27). Teise uuringu käigus testiti kuulmislangusega patsiente esmalt GJB2 mutatsioonide suhtes ning patsiente, kellel ei selgunud esmase uuringu käigus kuulmislanguse põhjust, testiti GJB6 geeni deletsiooni ja ka emapoolse pärilikkusega mitokondriaalse mutatsiooni A1555G suhtes (28).

Kuulmislanguse varajase diagnostika tähtsus

Kuulmislangus on ebasoodne nii lapse kõne kui ka üldisele arengule. Arvestades kuulmislanguse esinemissagedust ja sotsioloogilist mõju, on kuulmislangus oluline tervishoiuprobleem (29). Kuulmislanguse suure esinemissageduse ja selle mõju tõttu indiviidi arengule on üha enam hakatud tähelepanu pöörama kuulmislanguse varajasele diagnostikale. Siinkohal on oluline koht vastsündinute skriiningprogrammidel ja skriiningtesti korduvalt mitteläbinud imikutele teostataval varajasel molekulaargeneetilisel diagnostikal, mis aitab juba esimesel eluaastal identifitseerida võimalikke pärilikku kuulmislangust põhjustavate geenidefektide – kõige sagedamini just mutatsiooni 35delG – olemasolu. Kuulmislanguse põhjuse teadmine annab vanematele võimaluse saada põhjalikumat informatsiooni lapse kuulmislanguse rehabilitatsiooni võimaluste ja prognoosi kohta (30). Kuulmislanguse põhjuse kindlakstegemine annab vanematele parema ettekujutuse lapse probleemi olemusest, samuti saab perega rääkida kordusriskist ning tulevikus on kuulmislanguse põhjuse teadmine abiks meditsiiniliste ja ka hariduslike valikute tegemisel (12).

Leides kuulmislangusega lapsel mittesündroomset kuulmislangust põhjustava mutatsiooni, säätame patsienti edasistest uuringutest, samuti sündroomse kuulmislanguse diagnostikaks kuluvat aega, pingutusi

ja ka materiaalseid vahendeid (31). Kuulmislanguse varajase diagnoosiga lapsed saavad kohe/varem alustada rehabilitatsiooniga ja uuringute kohaselt on selle rühma lapsed mõne aasta möödudes parema keelelise arenguga kui need, kellel kuulmislangus diagnoositi hiljem (32).

Mittesündroomse ehk isoleeritud vormi korral ei esine kuulmislangusega patsiendil väliselt nähtavaid arenguanomaaliaid ega teiste elundisüsteemide patoloogiat. Seega ei ole isoleeritud kuulmislangust põhjustavate geenide mutatsioonidega (sagedamini GJB2 geeni mutatsioonid) patsientidel suurenenud komorbiidsuse esinemise risk. Samas on näiteks teada, et kaasasündinud tsütomegaloviirusest põhjustatud kuulmislangusega lastel on raskusi nii lugemisel kui ka matemaatikas, 44%-l neist on Stanfordi võimekustesti (*Stanford Achievement Test*) tulemused kehvemad kui kurtide seas keskmiselt. Mitmete sündroomsete kuulmislanguse vormide korral esineb ka kognitiivne mahajäämus (33). Kinnitades aga molekulaardiagnostiliselt patsiendil kuulmislangust põhjustava mutatsiooni olemasolu, välistab see patsiendil suure tõenäosusega teiste meditsiiniliste probleemide (eriti arengus mahajäämuse) esinemise. Seetõttu on GJB2 geeni mutatsioonidega, eriti mutatsiooniga 35delG patsiendid, ka head teoimplantatsiooni kandidaadid, sest nende muutustega patsientidel on implantatsioonijärgse rehabilitatsiooni tulemused paremad. Eriti soovitatakse patsiente geneetiliselt testida enne varajast teoimplantatsiooni (33).

Kokkuvõte

Kuulmislanguse geneetika on äärmiselt heterogeenne. Molekulaarsete uuringutega on kindlaks tehtud, et erinevates lookustes asuvad mutatsioonid võivad põhjustada kliiniliselt samatüübilist ja ühesuguse raskusastmega kuulmislangust, kuid samas üks mutatsioon mõlemas lookuses võib anda erineva fenotüübi. Enamik geneetilise kuulmislanguse juhtudest on põhjustatud mutatsioonidest ühes lookuses, samas on viimasel ajal tunduvalt suurenenud kirjeldatud juhtude hulk, kus kuulmislangus on põhjustatud erinevates lookustes

Tabel 3. Päriliku mittesündroomse ehk isoleeritud kuulmislanguse geenidiagnostika võimalused

Kurtuse DNA diagnostika APEX-meetodil		
Põhimutatsiooni uuring		
Kurtuse DNA uuring: 8 geenis 201 mutatsiooni	GJB2 geen	35delG mutatsioon
	GJB2 geen	106 mutatsiooni
	SLC26A4 ehk Pendrini geen	77 mutatsiooni
	GJB3 ehk konneksiin 31geen	5 mutatsiooni
	GJB6 ehk konneksiin 30 geen	3 mutatsiooni
	GJA1 ehk konneksiin 43 geen	2 mutatsiooni
	SLC26A5 ehk Prestini geen	1 mutatsioon
	Mitokondriaalne DNA	5 mutatsiooni

asuvatest retsessiivsetest mutatsioonidest (7). Ühes kromosoomis on sageli kindlaks tehtud nii AD kui AR lookuseid (34).

Kuigi on välja selgitatud üle 40 mittesündroomse kuulmislangusega seotud AR lookuse, kasutatakse kliinilistes testides peamiselt GJB2, SLC26A4 ja GJB6 geenide ning lisaks mitokondriaalset A1555G mutatsiooni määramist. Kliinilistest testidest on omakorda enam levinud GJB2 geenis asuva mutatsiooni 35delG analüüs, mis annab kuulmislanguse põhjuse ~30%-l kuulmislangusega patsientidel (35).

Kuulmislanguse DNA diagnostika Eestis

Alates 2000. aastast on Eestis võimalik kuulmislangusega patsientidele teha DNA analüüs konneksiin 26 geenis mutatsiooni 35delG suhtes; 2005. aastast DNA analüüsi 8 erinevas geenis paikneva 201

mutatsiooni suhtes APEX- (*arrayed primer extension*, praimerekstensioon oligonukleotiidmaatriksil) meetodil (vt tabelid 3 ja 4). Mõlemad uuringud toimuvad TÜ Kliinikumi ühendlabori molekulaardiagnostika keskuses.

TÜ Kliinikumi kõrvkliiniku, lastekliiniku ning ühendlabori meditsiinigeneetika ja molekulaardiagnostika keskuste koostööna korraldatakse uurimistöö, mille eesmärgiks on välja selgitada Eesti lastel esineva kaasasündinud või varajase algusega kuulmislanguse geneetilised põhjused. Selle uuringu korraldamiseks on olemas TÜ arsti-teaduskonna eetikakomitee luba.

Patsientidele on võimalik teostada päriliku kuulmislangust põhjustavate geenide uuringut APEX-meetodil 201 erineva mutatsiooni suhtes 8 erinevas geenis ja mitokondriaalses DNAs. Genotüpiseerimise käigus on eelkõige eesmärgiks uurida sagedasema

Tabel 4. Päriliku sündroomse kuulmislanguse geenidiagnostika võimalused

Pärilikkuse tüüp	Sündroom	Geen	Leitud mutatsioonide %	Kus tehakse
Autosoom-dominantne				
	Waardenburgi sündroom, II tüüp, *MIM 193510	MITF	10	välismaal
	BOR (<i>branchio-oto-renal</i>) sündroom, MIM 113650	EYA1	40	välismaal
	Stickleri sündroom, II tüüp, MIM 604841	COL11A1	70–80	välismaal
	Neurofibromatoos, II tüüp, MIM 101000	NF2	75	välismaal
Autosoom-retsessiivne				
	Usheri sündroom, I, II, III tüüp. Kokku 13 alatüüpi	palju erinevaid genee	ei ole teada	Eestis kiibiuring
	Pendredi sündroom, MIM 274600	SLC26A4	50	
	Jervelli ja Lange-Nielsen sündroom, MIM 220400	KCNQ1 KCNE1	ei ole teada	välismaal
X-liiteline				
	Alporti sündroom, 6 tüüpi, 85% X-liiteline	COL4A5 COL4A3, COL4A4	80 15	välismaal välismaal

*MIM – *Mendelian Inheritance in Man*, inimese geenide ja geneetiliste haiguste andmebaas Internetis (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

pärilikku kuulmislangust põhjustava GJB2 geenis esineva 35delG mutatsiooni esinemissagedust kuulmislangusega laste hulgas. Samas otsitakse Eesti rahvastikus ka teisi kuulmislangust põhjustavaid geenidefekte. Soovitakse kirjeldada kliiniliselt isoleeritud päriliku kuulmislangusega patsientide fenotüüpi, kes on homosügootid GJB2 geenis asuva mutatsiooni suhtes või kellel esinevad uuritavates geenides teised geenimutatsioonid. Fenotüüpiseerimise eesmärgiks on ka üles leida

päriliku sündroomse kuulmislangusega patsiendid. Plaanis on korraldada erinevates Eesti regioonides elavate vastsündinute sõeluuring GJB2 geenis esineva 35delG mutatsiooni suhtes, et välja selgitada selle mutatsiooni kandjate esinemissagedus kogu Eestis ja Eesti eri piirkondades.

Varajase algusega kuulmislangusega lapsed on võimalik kohe saata geneetiku konsultatsioonile ja neile saab teha geneetilisi uuringuid. Kõik uuringud tehakse ETF teadusgrandi GARLA 6808 raames tasuta.

Kirjandus

1. Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, et al. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet* 1993;46:486–91.
2. Cryns K, Orzan E, Murgia A, et al. A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness. *J Med Genet* 2004;41:147–54.
3. Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005;77(6):945–57.
4. Finsterer J, Fellingner J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:621–47.
5. Bitner-Glindzicz M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. *Br Med Bull* 2002;63:73–94.
6. Petersen MB, Willems PJ. Non-syndromic, autosomal-recessive deafness. *Clin Genet* 2006;69:371–92.
7. Nance WE. The genetics of deafness. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9:109–19.
8. Petersen MB. Non-syndromic autosomal-dominant deafness. *Clin Genet* 2002;62:1–13.
9. Gasparini P. Genetics of hearing loss. *Gene Technology Forum*. Tartu; 2003.
10. Winter R, Baraitser M. London Medical Database; 2006.
11. Van Laer L, Cryns K, Smith RJ, et al. Nonsyndromic hearing loss. *Ear Hear* 2003;24(4):275–88.
12. Tekin M, Arnos KS, Pandya A. Advances in hereditary deafness. *Lancet* 2001;29;358(9287):1082–90.
13. Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, et al. A non-syndrome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nat Genet* 1994;6(1):24–8.
14. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, et al. Connexin-26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 1997;6:1605–9.
15. Estivill X, Fortina P, Surray S, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998;351:394–8.
16. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet* 1998;62:792–9.
17. Scott DA, Kraft ML, Carmi R, et al. Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Hum Mutat* 1998;11(5):387–94.
18. Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, 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.
19. Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ. Hereditary hearing loss and its syndromes. New York: Oxford University Press; 2004. pp 59–63.
20. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997;387(6628):80–3.
21. Wilcox SA, Saunders K, Osborn AH, et al. High frequency hearing loss correlated with mutations in the GJB2 gene. *Hum Genet* 2000;106(4):399–405.
22. Marlin S, Garabedian EN, Roger G, et al. Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children: pitfalls for genetic counselling. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(8):927–33.
23. Feldmann D, Denoyelle F, Loundon N, et al. Clinical evidence of the nonpathogenic nature of the M34T variant in the connexin 26 gene. *Eur J Hum Genet* 2004;12(4):279–84.
24. Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, et al. Prevalence and evolutionary origins of del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2003;73:1452–8.
25. Pandya A. Nonsyndromic hearing loss, mitochondrial. *Gene Reviews*; 2004.
26. Smith RJH, Hone S. Genetic screening for deafness. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:315–29.
27. 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(4):295–303.

28. Yaeger D, McCallum J, Lewis K, et al. Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. *Am J Med Genet* 2006;140A:827–36.
29. Zaputovic S, Stimac T, Prpic I, et al. Molecular analysis in diagnostic procedure of hearing impairment in newborns. *Croat Med J* 2005;46(5):797–800.
30. Piatto VB, Oliveira CA, Alexandrino F, et al. Prospects for genetic hearing loss screening: 35delG mutation tracking in a newborn population. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(2):139–42.
31. 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(6):521–5.
32. Moeller MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics* 2000;106(3):E43.
33. Green GE, Scott DA, McDonald JM, et al. Performance of cochlear implant recipients with GJB2-related deafness. *Am J Med Genet* 2002;109(3):167–70.
34. Smith RJH, Green GE, Van Camp G. Deafness and hereditary hearing loss overview. *Gene Reviews*; 2005.
35. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counseling. *Lancet* 1999;17;353(9161):1298–303.

Summary

Congenital or genetic hearing impairment

Hearing impairment is the most common sensory disorder worldwide. Approximately one to two children per 1000 are born with hearing loss. In 50–60% of cases of congenital hearing impairment impaired hearing is hereditary (HIH) and in 40–50% of cases hearing loss is acquired. The relative incidence of congenital hearing impairment is increasing, since acquired impaired hearing due to meningitis is decreasing as a consequence of antibiotic therapy and vaccination programmes. In up to 80% of cases of congenital hearing impairment, prelingual hearing loss occurs as the only trait (nonsyndromic). Prelingual hearing loss is transmitted via an autosomal recessive trait (75–80%), an autosomal dominant trait (10–20%), is X-linked (1–5%), or mitochondrial (0–20%), depending on the study population.

Of the 30,000–50,000 human genes, 1%, i.e. 300–500 genes, are estimated to be necessary for hearing. Today, approximately 120 independent genes for HIH, approximately 80 for syndromic and 41 for nonsyndromic HIH, have been identified, which is about one-third of the total.

However, nonsyndromic HIH represents extreme genetic heterogeneity, as over 90 loci have been

mapped to various human chromosomes. To date, 38 of the responsible nuclear genes (15 causing autosomal dominant HIH, 15 autosomal recessive HIH, 6 both autosomal dominant and recessive HIH, and 2 causing X-linked HIH) and 3 of the mitochondrial genes have been identified.

Despite the high number of identified loci for autosomal recessive nonsyndromic HIH, the majority of cases (58–88%) are linked to DFNB1 on the chromosome 13q12 and are due to mutations in the GJB2 gene (MIM 121011), which encodes the gap junction protein connexin 26. The 35delG mutation in the GJB2 gene is the commonest mutation in Caucasian populations. Its carrier frequency is 1 per 35 in Southern Europe and 1 per 79 in Central and Northern Europe. Mutation analysis of 35delG mutation in the GJB2 gene is available as a genetic diagnostic test. Unlike several forms of congenital deafness, GJB2-related deafness has no known comorbidity. Knowing the mutation status at the outset in a child with hearing impairment will save the time, effort and cost involved in performing different investigations.

rita.teek@kliinikum.ee