

Kuulmislangu *osteogenesis imperfecta* haigetel. Haigusjuht. Kirjanduse ülevaade

Evgenia Chetverikova¹, Maret Lepplaan², Priit Kasenõmm^{1,3}

29 aasta vanune naispatsient pöördus erakorralisena TÜ Kliinikumi kõrvakliinikusse seoses mõlemapoolse äkk-kuulmisnõrkusega. Patsiendi ülevaatuse järel oli esmaseks diagnoosiks idiopaatiline äkk-kuulmislangu, mida iseloomustab teadmata põhjusega ägeda kuluga sisekõrvakahjustus (neurosensoorne kuulmislangu). Patsiendi anamneesis puudusid viited teistele sisekõrva kahjustust põhjustavatele teguritele, nagu hiljutine peatrauma, kõrvaoperatsioon või ototoksiliste ravimite kasutamine. Järgnevalt tehtud puhastoonaudiomeetrial ilmnis, et patsiendil on tegemist hoopis kahepoolse konduktiivset tüüpi kuulmislangu. Ägeda algusega konduktiivset tüüpi kuulmislangu on enamasti ühepoolne ning selle põhjuseks on sagedamini väliskuulmekäigu vaikummistus või kõrvapõletik. Need häired välistas normaalne otoskoopiline leid. Äge kahepoolne konduktiivne kuulmislangu on kliinilises praktikas väga erandlik. Anamneesi täpsustamisel selgus, et patsiendi põhihaiguseks on *osteogenesis imperfecta* (OI), mis tõenäoliselt tingiski sedalaadi kuulmishäire.

Teadaolevalt on praegu Eestis 32 perekonda, kus esineb OI. Haruldase esinemise ja kuulmislangu fenotüübi mitmekesisuse tõttu on OI-haigetel kuulmislangu uuring, ravimine ja diagnoosimine keeruline. Artiklis on juhitud tähelepanu OI-haigetel sageli esinevale kuulmislangu eripärale ning kirjeldatud võimalikke ravimeetodeid.

Heas üldseisundis 29aastane naispatsient pöördus 2017. aasta märtsis erakorraliselt Tartu Ülikooli Kliinikumi kõrvakliinikusse seoses äkk-kuulmislangu. Kuulmislangu eelnes paari viimase nädala jooksul subfebriilne palavik, nohu ja köha. Patsient eitas peatraumat.

Patsiendi põhiliseks kaebuseks oli ägedalt tekkinud mõlemapoolne kuulmislangu. Kuulmislangu ei kaasnenud kõrvavalu ega eritist kõrvast. Kuulmislangu kaasnes pearinglus, mis väljendus tasakaalutuse tundena trepist alla minekul. Vahetult pärast kuulmisfunktsiooni halvenemist esinesid mõne päeva jooksul hetked, kus haigutamisel ja rahuolekus kuulmisfunktsioon (subjektiivselt) normaliseerus. Patsiendil oli tinnitus juba aastaid enne äkk-kuulmislangu, paremas kõrvas rohkem kui vasakus.

Põhihaiguseks on patsiendil *osteogenesis imperfecta* IV tüüp. Haigus diagnoositi lapsepõlves. Anamneesis oli 10 luumurdu, mis kahel korral olid vajanud ka operatiivset ravi. Perekonnas on sama haigus isal ja vanaisal.

Objektiivselt olid otomikroskoopial kuulmekiled intaktsed. Tümpanomeetrial leiti, et tümpanogramm olid mõlemal pool A-tüüpi, mis vastab normile. Audiogrammil ilmnis mõlemal pool konduktiivne kuulmislangu kuni 70 dB (vt joonis 1). Rinne test oli mõlemal pool negatiivne, Weberi testil heli ei lateraliseerunud. Ipsilateraalsed *stapes*-refleksid ei vallandunud maksimaalse testsignaali juures. Muus osas oli kõrvanina-kurgu-leid normis.

Patsiendil tehtud kompuutertomograafilisel uuringul olid keskkõrv ja kuulmeluud intaktsed.

Tsentraalse häire välistamiseks tehti peajast magnetresonantstomograafiline natiivuuring, kus nähtus, et ajukude oli koldeleiuta ning VII ja VIII kranaalnärvi kompressiooni ei ilmnunud. Lisaks esinesid ajuatroofia tunnused.

Raviks määrati patsiendile mõlemale poole sobitatud RIC (*Receiver-in-Canal*) tüüpi kuuldeaparaat. Patsient jäi kõrvakirurgi jälgimisele, et otsustada operatiivse ravi – stapedoplastika – vajaduse üle.

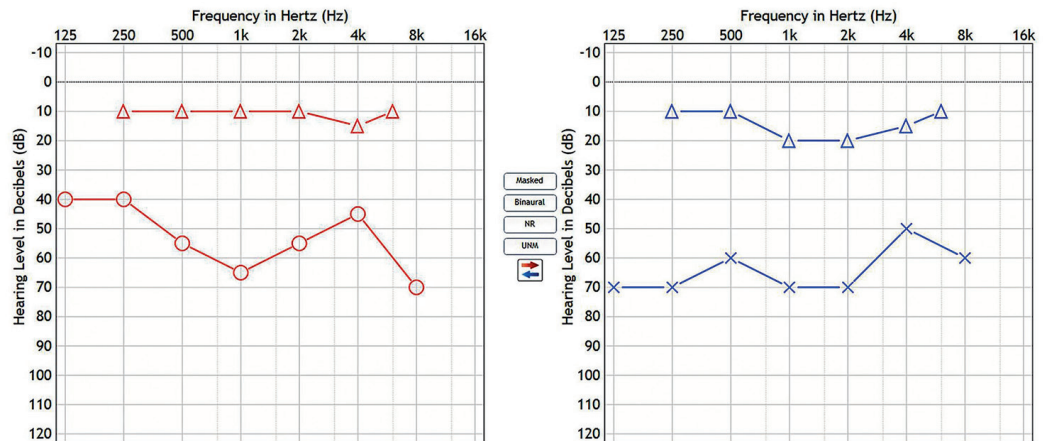
Eesti Arst 2017;
96(10):611–614

Saabunud toimetusse:
24.08.2017
Avaldamiseks vastu võetud:
14.09.2017
Avaldatud internetis:
27.11.2017

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkond,
² Ida-Tallinna Keskaigla kõrva-, nina- ja kurguhaiguste keskus,
³ Tartu Ülikooli Kliinikumi kõrvakliinik

Kirjavahetajaautor:
Evgenia Chetverikova
evgenia.chetverikova@gmail.com

Võtmesõnad:
äkk-kuulmislangu,
osteogenesis imperfecta



Joonis 1. Audiogramm. Leid vasemal (punane) vastab parema kõrva kuulmisele, paremal (sinine) vasaku kõrva kuulmisele. Ilmnes bilateraalne konduktiivne kuulmislangus mõlemas kõrvas kuni 70 dB. Horisontaalsel teljel on helisagedus hertsides (Hz); vertikaalsel teljel on tooni intentsiivsus detsibellides (dB). „Δ” vastab luuhelijuhitvuse lävele; „o” vasakul ja „x” paremal õhu kaudu helijuhitvuse lävele.

KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Osteogenesis imperfecta (OI) on pärilik haigus, mille korral on tegemist sidekoe moodustumise defektiga, mis väljendub luukoe vähenenud massis ja tugevuses. Haiguse kliinilisele pildile on iseloomulik sage luumurdude esinemine, luukoe deformatsioonid, kasvuanomaaliad, siniste skleerade esinemine ning kuulmislanguse teke. Haiguse esinemissagedus on 1 / 20 000 (1).

Sillence ja kaasautorid eristasid algul kliinilise pildi, radioloogiliste ja geneetiliste kriteeriumite alusel 4 OI tüüpi (2). Sagedamini on OI põhjuseks mutatsioon geenis COL1A1 ja COL1A2, mis kodeerivad I tüüpi kollageeni sünteesi. Tänapäeval on teada 7 geeni, mille mutatsiooni tagajärjel võib tekkida I tüüpi kollageeni tootmise defekt (3, 4). Kuigi kuulmislangus esineb sagedamini COL1A1 geeni mutatsioonidega patsientidel, ei ole leitud kindlat seost geenimutatsiooni tüübi ja kuulmislanguse vahel. Ühesugused geenimutatsioonid avalduvad OI-haigetel perekonnasiseselt erineva kuulmislanguse fenotüübina (5).

Kuulmislangus on OI diagnoosiga patsientidel sage sümptom. Kuulmislanguse levimus ulatub OI-haigetel erinevate uuringute andmetel kuni 62%-ni (6). OI korral esinev kuulmislangus on tavaliselt mõlemapoolne ning tekib teise kuni neljanda elukümneni ajal (7). Alguses tekib konduktiivne kuulmislangus, millele hiljem võib lisanduda teo kahjustusest tingitud neurosensoorne kuulmishäire komponent.

Isoleeritud neurosensoorset kuulmislangust esineb harva (6).

Kuulmislanguse etioloogia OI-haigetel ei ole seni kindlalt teada, kuid histopatoloogiliste uuringute alusel on toodud välja kolm võimalikku põhjust. Tõenäolisemaks patogeneetiliseks mehhanismiks on otoskleroosiga sarnase protsessi vahendatud konduktiivse, sega- või neurosensoorse kuulmislanguse teke (8). Teiseks võimalikuks mehhanismiks on *stapes'*e säärte murd või atroofia luukoe tugevuse vähenemise foonil (8). Kolmandaks võimalikuks mehhanismiks on primaarne neuraalne degeneratsioon teos (8).

OI ja otoskleroos on üksteisest raskesti eristatavad: mõlemale haigusele on iseloomulikud sarnased histoloogilised ja radioloogilised tunnused (9). Nende haiguste patogeneetilise sarnasuse kohta on teaduskirjanduses vastakaid arvamusi, kuigi biokeemiliste uuringutega on näidatud erinevat valkude ja ensüümide kontsentratsiooni nende kahe haiguse puhul (10). Otoskleroosist võib OI-d eristada morfoloogiliselt histopatoloogilise leiu alusel, kuna OI korral on kahjustatud luulise labürindi kolm kihti (endost, endokondriaalne kiht ja periost), otoskleroosi puhul aga piirdub kahjustus endokondriaalse kihiga (10). Kompuutertomograafilisel (KT) ja magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul on mõlemale haigusele omased luukoe demineraliseerumise tunnused. OI on generaliseeritud luumoodustumise häire, otoskleroosi levik aga piirdub temporaalluu

haaratusega. OI korral esineb kuulmislanguse esmaavaldumine varasemas eas võrreldes otoskleroosiga (9).

OI-haigetel esineb luukoe hapruse tõttu sagedamini *stapes*'e sääрте murde, ka kergeimate traumade korral.

OI-haigetel esineva kuulmislanguse uurimise algoritm ei erine tavalisest kuulmislanguse käsitlusest. Vajalik on põhjalik anamnees ja täiendavate testide (audiomeetria, ipsi- ja kontralateraalsed *stapes*-refleksid, tümpanomeetria) tegemine. Radioloogilistest uuringutest on vaja tea KT ja MRT. KT- ja MRT-uuringul visualiseeruvad OI-patsientidel otokapsli demineraliseerumise tunnused (9).

Diferentsiaaldiagnostiliselt OI korral esineva kuulmislanguse puhul tulevad peale otoskleroosi kõne alla Pageti tõbi, otosüüfilis, Camurati-Engelmanni sündroom. Kõigile nimetatud haigustele on omased luukoe demineraliseerumise tunnused KT- ja MRT-uuringul.

Pageti tõbi ehk *osteitis deformans* on generaliseeritud luukoehaigus, mis haarab eelkõige luustiku aksiaalset osa. Temporaalluu *pars petrosa* haaratusega kaasnevad tavapäraselt muutused koljus (10). KT-uuringul esinevad difuusse demineraliseerumise tunnused terve temporaalluu ulatuses (9).

Otosüüfilis avaldub KT-uuringul luukoe nn koitatud efektina, mistõttu võib see sarnaneda OI ja otoskleroosi korral esineva demineraliseeritud luukoega (10, 11). Süüfilise süsteemsed nähud aitavad eristada haigust OI-st.

Camurati-Engelmanni sündroom ehk progressiivne diafüüsi düsplaasia on pärilik haigus, mis võib esmaselt avalduda lapsepõlves (12). Sündroomi korral on lisaks toruluudele kahjustatud ka kolju, mis viib neurosensoorse, konkutiivse või segatüüpi kuulmislanguse, näonärvi pareesi ja nägemisnärvi atroofiani (12). Sündroomi eristamiseks OI-st on vajalikud toruluude radioloogilised uuringud, kus tavapäraselt ilmneb luude diafüüsi laienemine (12).

Kuulmislanguse ravi OI-patsientidel sõltub kuulmislanguse astmest ja etioloogiast.

OI põhjustatud kuulmeluude kahjustus võib viia konkutiivse kuulmislanguseni, mis on tingitud kuulmeluude murrust või *stapes*'e plaadi fiksatsioonist (13). Kirurgiline ravi (stapedoplastika) on tavapäraselt võimalik,

kuid sellise ravi tulemused on OI-haigetel kehvemad kui otoskleroosiga haigetel (13).

Postoperatiivsete tüsistuste suurem risk on tingitud OI-haigetel esinevatest anatoomilistest iseärasustest. Stapedotoomia teostamist raskendab *stapes*'e plaadi paksenemine ja kõrge vaskulariseeritus OI-haigetel (13). Viimase tõttu esineb suurem veritsusrisk (13). Lisaks on nendel patsientidel põhihaigusest tingituna *stapes*'e plaat oluliselt hapram ning see võib operatsiooni käigus murduda ja põhjustada sisekõrva kahjustuse (13).

Kuuldeaparaatide sobitamine OI-haigetele ei erine OI diagnoosita patsientidele kuuldeaparaadi sobitamisest (13). Kuuldeaparaadid aitavad neurosensoorse, konkutiivse ja segatüüpi kuulmislanguse korral. Kuna kuuldeaparaadid võimendavad kõrva tulevat heli, on kuulmislanguse aste nende sobitamisel tähtsam kui kuulmislanguse tekkepõhjus.

Sisekõrva väljendunud kahjustuse korral on kuni 11%-l OI diagnoosiga patsientidel kuulmislangus, mille puhul on kuuldeaparaatide efekt piiratud (13). Sellisel juhul võimaldab kuulmise kvaliteeti parandada sisekõrva- ehk kohleaarimplantaat. Apparaat implanteeritakse sisekõrva, et võimaldada kuulmisnärvi otsest elektrilist stimulatsiooni. Sisekõrvaimplantaatide paigaldamise tüsistused OI-haigetel on tingitud luukoe hõrenemisest ja kõrgest vaskulariseeritusest. Elektroodide implanteerimise järel on demineraliseeritud otokapsliga patsientidel oht näonärvi elektrilise stimulatsiooni tekkeks, kuna hõrenenud luukude ei isoleeri elektrilist impulssi (14).

Luukuulmisimplantaadid on konkutiivse kuulmislanguse ja ühepoolse kuulmislanguse ravimeetodiks. Nende apparaatide paigaldamise eelduseks on vähemalt üks funktsioneeriv sisekõrv. Samuti on nende funktsioneerimise eelduseks titaaniumist implantaatide osseointegreerumine (13). Kuna OI-patsientidel tekib sageli mõlemapoolne neurosensoorne kuulmislangus, on nende seas luukuulmisimplantaatide kandidaate väga vähe.

KOKKUVÕTE

- OI puhul on tegemist väga haruldase haigusega, mille esinemissagedus on 1 / 20 000.
- Kuulmislangus on OI diagnoosiga patsientidel sage sümptom, esinedes neist kuni 62%-l.

- Kuulmislanguise iseloom muutub ajas ehk alguses ilmneb konkreetne kuulmislanguis, millele hiljem lisandub teo kahjustuse korral neurosensoorne komponent või tekib segatüüpi kuulmislanguis.
- Kuna kuulmislanguis on enamikul juhtudel tingitud otoskleroosiga sarnasest protsessist, on stapedoplastika ravi valikmeetod.
- Kirurgilise ravi korral on vaja arvestada anatoomilisi iseärasusi.
- Kirjeldatud haigusjuhu eripäraks on audiogrammil esinev mõlemapoolne konkreetne kuulmislanguis.

There are 32 families with history of OI in Estonia. OI is a hereditary disease, which is characterized by a generalized connective tissue dysfunction and has a variable clinical presentation, including features such as increased susceptibility to bone fractures, skeletal deformities, blue sclera and hearing loss. Due to the low OI prevalence and its variability in hearing loss pattern it might be difficult to examine, treat and diagnose hearing impairment in people with OI. The purpose of this article is to draw attention to the hearing impairment often occurring in OI patients and to describe treatment possibilities. Early diagnosis of OI is of the utmost importance since hearing loss usually begins as a conductive hearing loss with later development of a sensorineural component due to damage to the inner ear. Surgical treatment – stapedoplasty – is usually possible, but there are several anatomical implications that should be considered before surgery.

¹ University of Tartu, Faculty of Medicine, ² East-Tallinn Central Hospital, Ear-Nose-Throat Center, ³ Tartu University Hospital Ear Clinic

Correspondence to: Evgenia Chetverikova evgenia.chetverikova@gmail.com

Keywords: sudden hearing loss, *Osteogenesis Imperfecta*

SUMMARY

Hearing loss in patients with *Osteogenesis Imperfecta*. A case report and a literature overview

Evgenia Chetverikova¹, Maret Lepplaan², Priit Kasenõmm^{1,3}

A 29-year-old female presented with sudden bilateral hearing loss. After initial examination the most likely diagnosis was idiopathic sudden hearing loss which usually occurs due to impairment of the inner ear with an unknown etiology. There was no history of previous head trauma, ear-surgery or use of ototoxic drugs. Pure tone audiometry demonstrated bilateral conductive hearing loss. Acute conductive hearing loss most often starts by affecting one ear and is usually caused by cerumen occlusion of the external auditory canal or otitis. However, as there were no significant changes at otoscopic observation these reasons were excluded. Acute bilateral conductive hearing loss is very rare in clinical practice. Absence of acoustic reflexes implies an impairment of ossicular chain movement. The most common reason for conductive hearing loss present with normal otoscopic view is otosclerosis. In this case, otosclerosis was excluded as it usually presents in 40-year-old women and is characterized by slowly progressive course. Our patient reported that she had been diagnosed with *Osteogenesis imperfecta* (OI). Hearing loss is a significant clinical feature in many patients with OI.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Maasaku K, Zhytnik L, Reimand T, Kõks S, Märtson A. *Osteogenesis imperfecta* – haruldane haigus ja selle käsitlemine. Kogemused Eestis. Eesti Arst 2015;94(lisa 5):22–7.
2. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in *osteogenesis imperfecta*. J Med Genet 1979;16:101–16.
3. Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, Giunta C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive *osteogenesis imperfecta*. Am J Hum Genet 2011;88:362–71.
4. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive *osteogenesis imperfecta*. Cell Tissue Res 2010;339:59–70.
5. Swinnen FKR, Couckie PJ, De Paepe AM, et al. *Osteogenesis imperfecta*: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. Orphanet J Rare Dis 2011;6:88.
6. Pillion JP, Shapiro J. Audiological findings in *osteogenesis imperfecta*. J Am Aca Audiol 2008;19:595–601.
7. da Silva AP, Feliciano T, Figueirinhas R, Almeida e Sousa C. *Osteogenesis Imperfecta* and hearing loss - description of three case reports. Acta Otorrinolaringol Esp 2013;64:423–7.
8. Santos F, McCall AA, Chien W, Merchant S. Otopathology in *Osteogenesis Imperfecta*. Otol Neurotol 2012;33:1562–6.
9. Swinnen FKR, Couckie PJ, De Paepe AM, Symoens S, Malfait F, Gentile FV. *Osteogenesis imperfecta* of the temporal bone: CT and MR imaging in Van der Hoeve-de Kleyn syndrome. Am J Neuroradiol 2004;25:1106–9.
10. Heimert TL, Lin DDM, Yousem DM. Case 48: *osteogenesis imperfecta* of the temporal bone. Radiology 2002;224:166–70.
11. Fayad JN, Linthicum FH Jr. Temporal bone histopathology case of the month: otosyphilis. Am J Otol 1999;20:259–60.
12. Huygen PLM, Cremers CWRJ, Verhagen WIM, Joosten FBM. Camurati-Engelmann disease presenting as “juvenile otosclerosis”. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996;37:129–41.
13. Pillion JP, Vernick D, Shapiro J. Hearing loss in *Osteogenesis Imperfecta*: characteristics and treatment considerations. Genet Res Int 2011, doi:10.4061/2011/983942.
14. Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, et al. Cochlear implantation in a patient with *osteogenesis imperfecta*. Auris Nasus Larynx 2013;40:510–3.