

Jarosław Waligóra^{1,2,3}, Lech Korniszewski⁵,
Małgorzata Mueller-Malesińska¹, Agnieszka Pollak¹, Rafał Płoski⁴,
Agata Skórka⁵, Henryk Skarżyński¹

¹Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Warszawa

²II Katedra Pediatrii Klinika Patologii Noworodka, Akademia Medyczna, Warszawa

³Stodium Medycyny Molekularnej Stypendium Fundacji Kronenberga

⁴Międzyzakładowa Pracownia Genetyki Molekularnej Człowieka, Akademia Medyczna, Warszawa

⁵II Katedra Pediatrii Klinika Diabetologii i Wad Wrodzonych, Akademia Medyczna, Warszawa

Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedosłuchu genetycznie uwarunkowanego stosowany w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie

Algorithm of diagnostic procedure in the case of genetically caused hearing
loss applied in Institute of Physiology and Pathology of Hearing in Warsaw

Słowa kluczowe: niedosłuch, genetyka, algorytm postępowania.

Key words: hearing loss, genetics, algorithm.

Streszczenie

Postępowanie diagnostyczne i poradnictwo genetyczne wśród pacjentów z niedosłuchem staje się w ostatnich latach coraz trudniejsze głównie w związku z odkryciami w zakresie genetyki molekularnej. W naszej pracy proponujemy państwu algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedosłuchu genetycznie uwarunkowanego. Jednym z najważniejszych kroków w tym postępowaniu jest badanie fizykalne ukierunkowane na cechy zespołów genetycznie uwarunkowanych. W ostatnich latach w tym procesie coraz ważniejsze są również badania molekularne szczególnie genu GJB2.

Summary

The diagnostic procedure and genetic counseling among patients with hearing loss become each year more and more complex with new discoveries in particular in the field of molecular genetics. In our work we present an algorithm for the diagnostic procedure in the case of a suspicion of genetically caused hearing loss. One of constituent elements of this procedure is physical examination focused on the features of genetic syndromes. In recent years this process has been supported largely by molecular examination, in particular of GJB2 gene.

Czynniki genetyczne są najczęstszą przyczyną powstawania niedosłuchu. W ostatnich latach odkryto wiele genów odpowiedzialnych za powstawanie niedosłuchu. Mimo tego w praktyce klinicznej najczęściej nie prowadzi się postępowania diagnostycznego zmierzającego do ustalenia przyczyny. Dokładna diagnoza jest konieczna do udzielenia porady genetycznej pacjentowi i jego rodzinie. Celem badań było opracowanie algorytmu postępowania diagnostycznego, u pacjentów z podejrzeniem niedosłuchu genetycznie uwarunkowanego, który powinien pomóc w ustaleniu prawidłowej diagnozy.

U każdego pacjenta, u którego stwierdzono niedosłuch, powinna być podjęta próba ustalenia przyczyny niedosłuchu. Niedosłuch genetycznie uwarunkowany dzielony jest na dwie grupy: niedosłuch izolowany stanowiący ok. 70% wszystkich przypadków i niedosłuch syndromiczny związany z innymi objawami (stanowiący ok. 30%).

Postępowanie diagnostyczne powinno obejmować następujące etapy:

1. Dokładna diagnostyka audiologiczna.
2. Wywiad w kierunku czynników ryzyka.
3. Wywiad rodzinny.
4. Badanie fizykalne ze szczególnym uwzględnieniem cech dysmorfii.
5. Badania dodatkowe.
6. Badania molekularne.
7. Udzielenie porady genetycznej.

Pierwszym etapem diagnostyki pacjenta z niedosłuchem jest dokładna analiza badań audiologicznych. Należy ocenić typ niedosłuchu, stopień jego nasilenia, symetrię, czas wystąpienia oraz zmienność w czasie. Charakter niedosłuchu najczęściej nie pozwala na przewidzenie typu zmian na poziomie molekularnym. Jednak w niektórych przypadkach może ukierunkować poszukiwania defektu molekularnego.

Kolejnym etapem jest bardzo dokładne zebranie informacji na temat innych czynników ryzyka. W wywiadzie należy uwzględnić informacje na temat wcześniactwa, infekcji wewnątrzmacicznych, takich jak cytomegalia, różyczka oraz przyjmowanie leków ototoksycznych.

Niezmiernie ważne jest dokładne zebranie wywiadu rodzinnego dotyczącego zarówno niedosłuchu, jak i innych współistniejących chorób, w szczególności chorób skóry, tarczycy, zaburzeń rytmu serca, zaburzeń widzenia. Zbieranie wywiadu powinno w każdym przypadku być zakończone narysowaniem rodowodu i na jego podstawie próbą ustalenia typu dziedziczenia. Niedosłuch może być dziedziczony zarówno jako cecha autosomalna dominująca, recesywna, jak i sprzężona z chromosomem X. Znane są również przypadki dziedziczenia mitochondrialnego. Takie postępowanie znacznie ułatwi prowadzenie dalszych badań.

Kolejny etap diagnostyki jest związany z badaniem fizykalnym ukierunkowanym na poszukiwanie cech dysmorfii charakterystycznych dla zespołów genetycznie uwarunkowanych, których jednym z elementów jest niedosłuch [Gorlin (i in.) 2001]. Dotychczas opisano ponad 400 zespołów genetycznie uwarunkowanych z niedosłuchem. Postawienie takiej diagnozy może być trudne ze względu na następujące czynniki:

- większość zespołów występuje bardzo rzadko,
- heterogenność, jeden fenotyp może być powodowany przez mutacje w różnych genach,
- plejotropia, mutacje w obrębie tego samego genu mogą powodować różny obraz fenotypowy,
- niespecyficzność poszczególnych defektów,
- zmienność ekspresji,
- zależność fenotypu od wieku,
- w większości przypadków brak specyficznych i czułych testów.

W badaniu fizykalnym, które powinno być przeprowadzone przez genetyka klinicznego mającego doświadczenie w diagnostyce zespołów genetycznie uwarunkowanych z niedosłuchem, w szczególności należy zwrócić uwagę na to, że w niektórych przypadkach niezbędne są dodatkowe badania, takie jak USG jamy brzusznej, badanie hormonów tarczycy oraz test z nadchloranem potasu, EKG, badanie dna oka [Jones 1997].

Kolejnym etapem diagnostyki są badania molekularne lub cytogenetyczne. W przypadkach niedosłuchu związanego z zespołami genetycznymi, gdy znany jest defekt molekularny, można wykonać badanie potwierdzające kliniczne rozpoznanie. Badania molekularne odgrywają coraz ważniejszą rolę w diagnostyce niedosłuchu izolowanego. Do praktyki klinicznej włączono na razie badania mutacji w obrębie genu GJB2 kodującego koneksynę 26 [Wiszniewski (i in.) 2001]. Mutacje w obrębie tego genu odpowiadają za ok. 20-35% wszystkich przypadków niedosłuchu izolowanego [Gabriel (i in.) 2001]. W niektórych przypadkach rodzinnych możliwe może być ustalenie diagnozy na podstawie przeprowadzonej analizy sprzężeń.

Ostatnim jednak niezmiernie ważnym etapem diagnostyki pacjentów z niedosłuchem genetycznie uwarunkowanym jest udzielenie porady genetycznej i wydanie pacjentowi wyników badań oraz porady na piśmie.

Ustalenie przyczyny niedosłuchu jest ważną częścią postępowania w przypadku wystąpienia niedosłuchu. Daje ono możliwość udzielenia precyzyjnej porady genetycznej, a niekiedy także wykrycia współistniejących anomalii.

Bibliografia

- Cassidy S. B., Allanson J. E. [2001]. *Management of Genetic Syndromes*. USA: Wiley-Liss.
- Gabriel H., Kupsch P., Sudendey J., Winterhager E., Jahnke K., Lautermann J. [2001]. Mutations in the connexin 26/GJB2 gene are the most common event in non-syndromic hearing loss among the German population. „Hum. Mutat.” 17(6), 521-2.
- Gorlin R. J., Cohen M. M., Hannekam R. C. M. [2001]. *Syndromes of the Head and Neck* 4th edition. USA: Oxford University Press.
- Jones K. L. [1997]. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* 5th edition. USA: W.B. Saunders Company.
- Wiszniewski W., Sobieszczanska-Radoszewska L., Nowakowska-Szyrwinska E., Obersztyn E., Bal J. [2001]. High frequency of GJB2 gene mutations in Polish patients with prelingualnonsyndromic deafness. „Genet. Test” 5(2), 147-8.