

Владимир ТРАЈКОВСКИ

## ГЕНЕТСКИ АСПЕКТИ НА ГЛУВОСТА

### ВОВЕД

За поимот глувост често се користи дефиницијата дека: „глувоста претставува потполн губиток или оштетување на слухот кое го оневозможува социјалниот контакт“ (Zergoern и сор., 1994).

Глувоста претставува голем хендикеп за детето во развој, заради тоа што детето не може да ги прими звучните дразби, гласовните информации, а со тоа не може и да проговори. Оттаму многу е важно да се спречи нејзиното настанување, а ако е вродена, тогаш да се дијагностицира што порано и рано да се отпочне со рехабилитацијата на глувото дете.

Глувоста може да биде **стекнатата (аквирирана)** и **вродена (конгенитална)**. Конгениталната сензонеурална глувост се среќава апроксимативно кај 1:1000-2000 деца и кај половината е со генетско потекло. Околу 75% се наследуваат автосомно рецесивно, каде што се мапирани најмалку десетина генски локуси. (Dallapiccola и сор., 1996) Против причините за стекнатата глувост отолозите и лекарите се борат благодарейќи на подобрените превентивни и терапевтски мерки. Против вродената глувост се бориме преку генетските советувалишта со давање на генетски информации и со зголемено внимание кон потомството на ризичните фамилии.

Постојат два основни типа на оштетување на слухот: спроводен (кондуктивен) тип, кога се оштетени патиштата за спроведување на звучните дразби до внатрешното уво и перцептивен тип кога е оштетен полжавот во внатрешното уво или н. statoacusticus кој ја спроведува дразбата до кората на големиот мозок.

Според некои податоци, наследната глувост се среќава кај 30% од сите причини за глувост. Околу 10% се препознатливи генетски синдроми, 20% фамилијарни облици недоволно етиолошки разјаснети; 30% од глувоста припаѓаат на т.н. криптогена глувост со непозната етиологија, 40% се стекнати (Zergoern и сор., 1994).

Причините за оштетување на слухот можат да бидат генетски и средински. Обете можат да се изразат пренатално и постнатално, а до средински оштетувања може да дојде во текот на породувањето - перинатално.

Целта на овој труд е да направи литературен преглед на синдромите поврзани со глувоста и наглувоста, укажувајќи на значењето на генетското советување како фактор во превентивата на оштетувањето на слухот.

### СИНДРОМИ АСОЦИРАНИ СО ГЛУВОСТА

Општо е прифатено дека наследниот губиток на слухот се јавува помеѓу 1:600 и 1: 2000 од сите деца. Според податоците најдени во каталогот на Mc Kusick MIM (1992) има околу 40 монофакторски ентитети, во кои водечки симптом е глувоста (**таб. 1**). Во тој дел уште поголем е бројот на разни синдроми со мултифакторска генеза кои во својата симптоматологија ја имаат глувоста како битен симптом.

Моногенетските болести што се асоцирани со губиток на слухот се групираат на следниот начин:

- наследна глувост со промени на ушната школка
- наследна глувост со краниофацијални и цервикални малформации
- наследна глувост со промени на очите
- наследна глувост со промени на кожата
- наследна глувост со бубрежна дисфункција
- наследна глувост со невролошки промени
- наследна глувост со метаболни промени
- наследна глувост со дисплазија на коските
- други наследни моногенски болести со глувост
- недиференцирана наследна глувост

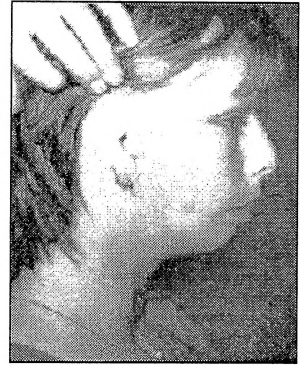
### НАСЛЕДНА ГЛУВОСТ СО КРАНИОФАЦИЈАЛНИ И ЦЕРВИКАЛНИ МАЛФОРМАЦИИ

Глувоста и цервикалните абнормалности се среќаваат кај Goldenhar-овиот и Wildervanck-овиот синдром.

**Goldenhar-овиот синдром** (окуло-аурикуло-вертебрален) клинички се манифестира со: асиметрија на лицето, абнормалност на ушните школки, колобом на горниот очен капак, епibuлбарна дермоидна циста, унилатерална церебрална парализа, аномалии на пршлените (Rollnick, 1987). Досега опишаните случаи главно се спорадични, но не се исклучува и автосомно доминантно наследување (АД) (сл. 1 и 2).



слика 1



слика 2

**Wildervanck-овиот синдром** се карактеризира со: Klippel-Feil-ова аномалија, ретрузија на очите, пареза на VI кранијален нерв, малформации на аурикулите, палатошиза, кифосколиоза. Синдромот има различна експресија, симптомите се варијабилни, дијагнозата тешко се поставува во раниот период на доењето. Диференцијалната дијагноза со Goldenhar-овиот синдром е отежната. Наследувањето е веројатно X- врзано доминантно, бидејќи се опишани девојчиња, а синдромот е летален за машките деца. Има мислења кај некои автори (Rollnick и соp., 1987, Wildervanck, 1966) дека се наследува автосомно рецесивно (АР), АД, дури и мултифакторско.

**Apert-овиот синдром** (acrocefалосиндактилија) ги има следните симптоми: лице со изглед на жаба со издадени очи и плитки очни орбити, хипоплазија на средниот дел од лицето, клунест нос, микрогнатија, шепите се во форма на лажица, оштетувањето на слухот е од кондуктивен тип. Синдромот се наследува АД.

**Crouzon-овиот синдром** (краниофацијална дизостоза) ги има следните симптоми: прерано спојување на коските на черепот (синостоza) со карактеристичен изглед на лицето, издадена долна вилица, заради хипоплазијата на горната, носот е како „папагалски клун“, присутно е механичко оштетување на очниот нерв. Неретко се јавува и ментална ретардација со чести главоболки. Краниосиностоzата се решава со хируршка интервенција (отворање на шевовите на черепот). Начинот на трансмисија е автосомно-доминантен.

**Treacher-Collins-Franceschetti-ев синдром** (мандибулофацијална дизостоза) е еден од најчестите синдроми поврзани со глувост (околу 2% од сите глуви деца). Типичен е изгледот на лицето (сл. 3 и 4): мала мандибула, антимоңголоидно поставени очи со колобом на долниот очен капак, лошо структурирани ушни школки, кондуктивна глувост

(аномалии во средното уво или во надворешниот слушен канал). Се наследува доминантно автосомно.



слика 3



слика 4

**Marshal-ов синдром:** хипоплазија на средниот сегмент на лицето, краток седлест нос со подигнати носници нагоре, што потсетува на куче булдог, оштетување на внатрешното уво кое завршува со глувост, мноштво промени на очите како што се: миопија, вродена или јувенилна катаракта, глауком, трауматска ектопија на леќата, пигментна дистрофија на ретината (сл. 5 и 6). Други симптоми се: лошо насадени заби и често хипохидроза. Наследувањето е АД.



слика 5



слика 6

### ГЛУВОСТА И ЗАБНИ АБНОРМАЛНОСТИ

Во оваа група спаѓаат: дисплазијата на забната глеѓ, хиперплазијата на гингивите со перцептивна глувост (АД), лакримоаурикулоденталниот синдром (АД) и отоденталната дисплазија.

## ГЛУВОСТА И КОЖНИ АБНОРМАЛНОСТИ

Глувоста често ги придружува синдромите на депигментација, како што се: синдромот со атаксија (АД), вителиго, ахалазија и низок раст (АР), парцијален албинизам (X-врзано) и окулокутаниот албинизам. Перцептивната глувост ги придружува синдромите на кутаната депигментација. Етиолошката поврзаност станува појасна кога ќе се потсетиме дека деловите на средното уво и меланоцитите се од иста ембрионална основа.

**Leopard- синдром** чие име потекнува од првите букви на симптомите на болеста напишани на англиски јазик: lentigines (дамки) (сл. 8), ЕКГ промени, хипертелоризам на очите, пулмонална стеноза, абнормалност на гениталиите, ретардација во растот, deafness (глувост). Други симптоми во клиничката слика се: триаглесто лице, птоза на очните капаци, скелетни промени, хипоспадија и крипторхизам кај машките деца и хипоплазија на овариумите кај женските. Менталната ретардација не се исклучува во клиничката слика, а перцептивната глувост е водечки симптом. Се наследува АД со голема пенетрабилност и варијабилна експресија.

**Waardenburg-овиот синдром** е најчест синдром придружен со глувост (кај 3% од глувите деца) се манифестира со: бел прамен на косата, бели трепки и веѓи, хетерохромија на ирисите, хипертелоризам, депигментации по кожата, глувост од перцептивен тип со аномалии на вестибулумот, кохлеата и полукружните канали (сл. 7). Се работи за АД наследување, поретко се јавува спорадично. Се мисли дека промените се последица на ген сместен на 2<sup>от</sup> хромозом во регијата 2q35 или 2q37 (Ishikiriyama, 1989).



слика 7



слика 8

Промените на **ноктите** асоцирани со перцептивна глувост се многубројни: ониходистрофија со кониформни заби (АД), ониходистрофија со трифалангијален палец (АД) и ониходистрофија со глувост (АР). Сите овие се монофакторски синдроми кои ја поврзуваат глувоста со промените на ноктите.

### ГЛУВОСТА И МЕТАБОЛНИ ЗАБОЛУВАЊА

**Pendred-овиот синдром** во Скандинавските земји се јавува со честеност од 1:10000, а во Англија 8:10000. Се работи за вродено, тешко билатерално оштетување на слухот од перцептивен тип и појава на струма во раното детство која оди со блага хипотиреоза што доведува до ментална ретардација. Во патогенезата на струмата се работи за дефект во органификацијата на тироидниот хормон. Се наследува АР. Генот за органификацијата на хормонот се наоѓа на генскиот локус 7q22-31.1. Генот одговорен за Pendred-овиот синдром (PDS ген) е клониран во 1997 година (Kopp, 1999).

**Perrault-овиот синдром** се карактеризира со гонадна дизгенеза со невросензорна глувост, нистагмус, ограничени движења на очните капаи, атаксија, pes equinovarus, низок раст. Се наследува автосомно рецесивно.

### ГЛУВОСТА И НЕВРОЛОШКИ ЗАБОЛУВАЊА

Перцептивната глувост е поврзана со повеќе од десет синдроми, од кои вредно е да се споменат пет облици на атаксија (со хипогонадизам, олигофренија, миоклонична епилепсија, хипотонија, катаракта итн). Сите се наследуваат АР.

**Акустичниот невром** без елементи што би укажале на неврофиброматоза, има симптоми во врска со вестибулумот, перцептивна глувост и симптоми на компресија на кранијален нерв или симптоми на покачен интракранијален притисок.

### ГЛУВОСТА И ОЧНИ АНОМАЛИИ

Синдромот **оптичка атрофија-глувост** често пати е завршеток на многу болести кои започнуваат со дегенерација на ретината, а завршуваат со атрофија на н. opticus и перцептивна глувост.

**Norrie-Warburg-овиот синдром** е X-врсана рецесивна болест, чијшто локус е Xp 11.3- p 11.2, каде што се откриени повеќе делеции.

Основен симптом е псевдоглиомот и обострано големи очи, а по породаувањето се јавува слепило, конвулзии со постепено прогредирачка ментална ретардација. Покасно се развива и перцептивна глувост.

Синдромот **криптофталмија-глувост** е АР болест, каде што очите се прекриени со кожа, обично се мали по големина, недоволно развиени, носните крила се хипопластични, аурикулата и надворешниот слушен канал се неправилно обликувани, прстите се синдактилични. Глувоста е од мешан тип.

### ГЛУВОСТА И БУБРЕЖНИ ЗАБОЛУВАЊА

**Alport-ов синдром** е честа причина за невросензорна глувост, која настанува во раното детство. Болеста започнува со хеморагичен нефритис кој води кон бубрежна инсуфициенција, силна протеинурија, хипофосфатемија, нефрокалциноза и сегментна склероза. Хистолошкиот наод на бубрегот не е специфичен. Најдени се интерстициелни и гломеруларни промени, присуство на пенести клетки. Alport-овиот синдром со водечките симптоми нефритис-глувост е АД болест. Меѓутоа под истото име опишани се шест слични ентитети во Mc Kussick-овиот каталог (1990) што укажува на хетерогеност на синдромот и на различен начин на наследување;

1. класичен јувенилен Alport-ов синдром со глувост (АД)
2. X-врзан јувенилен Alport-ов синдром со глувост
3. X-врзан адултен облик на Alport-ов синдром со глувост
4. X-врзан адултен облик без глувост, чист нефритичен облик
5. автосомен Alport-ов синдром со глувост и тромбоцитопатија (АД)
6. автосомно доминантен јувенилен облик со глувост

Уште десетина бубрежни заболувања се асоцирани со глувоста (инфантилна ренална ацидоза, макротромбоцитопатија, касна ренална ацидоза, бубрежна дисфункција-ихтиоза-глувост). Сите овие се моногенски болести.

### НАСЛЕДНА ГЛУВОСТ СО ДИСПЛАЗИЈА НА КОСКИТЕ

Оваа група заболувања ги опфаќа лицата со заедничко оштетување на слухот и разни аномалии на коскениот систем. Ова е хетерогена група составена најмалку од 23 клинички систематизирани единици, со различен тип на наследување. Оштетувањето на слухот се јавува обично покасно, има прогресивен тек, може да биде од кондуктивен, перцептивен или понекогаш од мешан тип.

**Kniest-овиот синдром** се карактеризира со непропорционален мал раст, со тешка спондило-епо-метафизна дисплазија, деформација на рбетниот столб и зглобовите. Други симптоми се дисплазија на лицето (сплеснато лице), вовлечен корен на носот, егзофталмус, хипертелоризам, кус врат, бразда на непцето. Оштетувањето на слухот е од кондуктивен или перцептивен тип. Промените на очите се: тешка миопија, заматување на рожниците, аблација на ретината, катаракта. Наследувањето веројатно е автосомно доминантно.

**Van der Hoeve** синдромот се манифестира со: патолошка кршливост на долгите коски, сини белки на очите и кондуктивен тип на оштетување на слухот. Овој синдром е всушност Osteogenesis imperfecta тип Lobstein, надополнет со сини склери и оштетување на слухот. Синдромот се јавува заради грешка во изградбата на потпорното ткиво. Коските се нежни, немаат доволно матрикс, лесно се кршливи. Очните белки се сини заради тоа што се тенки и просирни, така што се гледа сината боја на садовницата на окото. Оштетувањето на слухот се јавува кон крајот на детството или покасно и има прогресивен тек. Промените во средното уво се слични на отосклерозата. Во серумот е зголемена концентрацијата на алкална фосфатаза. Наследувањето е АД.

**Mayo-Stickler-овиот синдром** (артро-офталмопатски синдром) ги има следните симптоми: конгенитална и силно изразена миопија, дегенерација на ретината со честа аблација и губиток на видот, дисплазија на коските со рана дегенеративна артропатија, Марфаноиден хабитус. Губитокот на слухот е од перцептивен тип, а наследувањето е автосомно доминантно.

## НАСЛЕДНА ГЛУВОСТ СО АНОМАЛИИ НА НАДВОРЕШНОТО УВО

Постои поврзаност на глувоста со аномалиите на надворешното уво, на ушната школка или слушниот канал. Оштетувањето на слухот е од кондуктивен или мешан тип.

**Escher-Hirt-ов синдром:** хиперплазија и набраност на лобулусот на аурикулата. Спроводен тип на оштетување на слухот, заради аномалии на слушните ковчиња. Наследувањето е АД.

**Fara-Chlupack-Hrivnak-овиот синдромот** е окарактеризиран со: дисплазија на аурикулите, тие се големи или мали, лошо обликувани, ниско поставени. Оштетувањето на слухот е од вроден спроводен тип. Лицето е дизморфично, се среќава птеригиум на вратот, мал раст, ментална ретардација. Се наследува АД.



**Fourman-Fourman синдром:** еднострана или билатерална ушна фистула во пределот на хеликсот, некогаш и на вратот, лошо структурирана аурикула. Прогресивен облик на губитокот на слухот, обично до дваесеттата година, до потполна перцептивна глувост. Начинот на трансмисија е АД.

**Mengel-Königsmark-Berlin-Mc Kusick синдром:** силно изразена дисплазија на аурикулите кои се ниско поставени, дисплазија на лицето, антимоноголоидно поставени очи, мал раст, ментална ретардација, спроводен тип на оштетување на слухот. Се наследува автосомно рецесивно.

### НЕДИФЕРЕНЦИРАНИ ОБЛИЦИ НА НАСЛЕДНАТА ГЛУВОСТ

Оваа група опфаќа најголем дел од моногенетски причинетата глувост, дури 2/3. Не постојат клинички ниту други фенотипски промени врз основа на кои би можело да се определи групата на која ѝ припаѓаат болните со овој тип наследна глувост. Најголем дел се автосомно рецесивни, помалку се автосомно доминантни, а најмалку X-врзани облици.

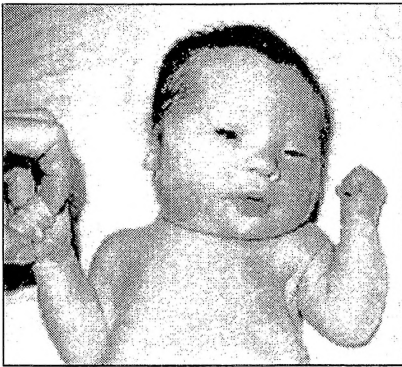
На **автосомно рецесивен тип** треба да се мисли ако родителите се здрави и ако нема податоци за срединско влијание. Губитокот на слухот скоро секогаш е од перцептивен тип. Постои голема разновидност во тежината и во времето на пројавност.

**Автосомно доминантен тип:** кај овој тип постои голема разновидност во клиничката експресија. Облиците можат да бидат тешки, рано пројавни со прогресивен тек, со ниска, средна или висока фреквенција. Сите се од перцептивен тип.

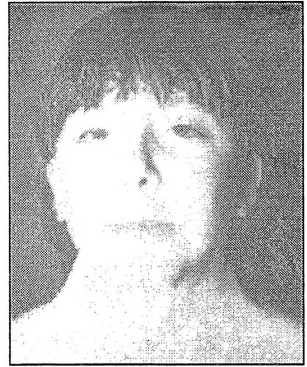
**X-врзаниот тип** во голема мерка ги афицира машките деца, а во многу мал број и женските деца. Главно се работи за перцептивен облик, но можен е и мешан тип на губење на слухот. Времето на пројавност е различно.

### ХРОМОЗОМОПАТИИ И ГЛУВОСТА

Ако се земе предвид широката дистрибуција на гените за слух, тогаш воопшто не е чудно што многу хромозомски абнормалности ја имаат глувоста како симптом. Кај гоносомопатиите, Turner синдромот (сл.10) го придружува блага перцептивна глувост. Глувоста кај автосомопатиите (Down-ов прикажан на сл.9, Edwards-ов и Patau синдром) е придружен симптом, но често, заради менталната ретардација и слабата виталност кај единките со Edwards-ов и Patau синдром, ја оневозможува објективизацијата на тој наод.



слика 9



слика 10

### ЗАКЛУЧОК

За прецизно давање на генетска информација во рамките на генетичкото советување, неопходно е преземање на низа постапки:

- изработка на родословно стебло
- опширна анамнеза за бременоста на мајката, за перинаталниот период на детето, за постпарталниот период
- опширна анамнеза за почетокот и прогресијата на глувоста
- опширна анамнеза за развитокот на говорот
- специјалистички отолошки преглед
- ултразвучна дијагностика и компјутеризирана томографија
- RTG снимања (томограми на внатрешното уво, аудиографија, вестибулографија)
- преглед на крвта и урината
- цитогенетски иследувања.

Многу е важно донесувањето на одлука во случаите кога двајца глуви родители сакаат да имаат потомство. На пример, ако едниот родител е наследно глув со AP болест, а другиот има стекната глувост (заради рubeола на мајката во бременоста), би било трагично да се даде погрешна информација за потомството, зошто во ваков случај постои голема веројатност за раѓање на здраво дете. Пренаталната дијагноза има оправдување само ако глувоста е водечки симптом (на пример, кај некоја метаболна болест). Раната хабилитација и рехабилитација на глувите деца сè уште игра главна улога во превентивата на глувоста.

Табела 1. Наследна глувост како единствен или водечки симптом (позајмено од каталогот Mendelian Inheritance in Man, McKusick, 1992)

Назив на монофакторската глувост	Наследување
Доминантна глувост со ониходистрофија	АД
Глувост со анхидратична ектодермна дисплазија	АД
Кохлеарна глувост со миопија и МР	АР
Глувост со гушавост	АР
Глувост-хипогонадизам синдром	Х-врзано
Глувост и краниофацијален синдром	АД
Глувост и олигодонција	АР
Глувост и оптичка атрофија	АД
Глувост и синдактилија	АД
Глувост и ушни дупчиња	АД
Кондуктивна глувост со малформации на надворешно уво	АР
Кондуктивна глувост, птоза и аномалии на скелетот	АР
Кондуктивна глувост, ушни малформации и пареза на н.VII	АД
Кондуктивна глувост со фиксиран стапес	Х-врзано
Конгенитална глувост и фамилијарна миоклона епилепсија	АР
Конгенитална глувост и срцева болест	АР
Конгенитална глувост со ониходистрофија	АР
Конгенитална глувост со малформирани шаки и стопала	АР
Конгенитална глувост тип I	АР
Конгенитална глувост тип II	АР
Конгенитална глувост, перцептивен тип	Х-врзано
Конгенитална глувост, полудетален тип	АР
Конгенитална глувост со кератопахидермија	АД
Конгенитална глувост со потполн албинизам	АР
Конгенитална глувост со витилиго и ахалазија	АР
Конгенитална глувост, сензоневрален тип	АД
Мешана глувост со ниска фреквенција	АД
Нервна глувост со средна фреквенција	АД
Нервна глувост (високи тонови)	Х-врзано
Нервна глувост со прогресивна невропатија	АР
Нервна конгенитална глувост од среден степен	АР
Нервна глувост со ран почеток	АР
Нервна глувост, прогресивна, детски облик	АР
Нервна глувост со атипичен атопичен дерматитис	АР
Невросензорна глувост со хипофизен цуцест раст	АР
Прогресивна глувост	Х-врзано
Прогресивна глувост, нервна, со висок тон	АД
Прогресивна глувост со низок тон	АД
Сензоневрална глувост со имперфориран анус, хипопластични палци	Х-врзано
Сензоневрална глувост со периферна невропатија и болести на артериите	АД
Сензоневрална глувост и албинизам	Х-врзано
Наследна глувост предизвикана со Streptomycin	АД

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baraitser, M., Winter, R. *A colour atlas of clinical genetics*, Wolfe medical Publ., London, 1988, p.90-96.
2. Dallapiccola, B., Mingarelli, R., Gennarelli, M., Novelli, G., Genetic aspects of deafness, *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 1996, 16 (2): 79-90
3. Кичић, М., Крајинчанић, Б. *Медицинска генетика*, Дефектолошки факултет, Београд, 1994.
4. Корп, Р., Pendred's syndrome: identification of the genetic defect a century after its recognition, *Thyroid*, 1999, 9 (1): 65-69.
5. McKusick V.A., *Mendelian inheritance in man*, X<sup>th</sup> edition, vol I, Baltimore & London, 1992.
6. Rollnick, B.R., Kaye, C.I., Nagatoshi, K., et al. *Okuloauriculovertebral dysplasia and variants*. *Am J Med Genet*, 1987, 26: 361-375.
7. Wildervanck, I.S., Hoeksema, K.E., Penning, I. Radiological examination of the inner ear of deaf- mutes presenting the cervico-okulo-acusticus syndrome. *Acta otolaryngologica*, Stockholm, 1966, 61: 445-453.
8. Zergolern, L., i sur. *Medicinska genetika 2*, Školska knjiga, Zagreb, 1994.

**Клучни зборови:** глувост, генетски.

## SUMMARY

Vladimir TRAJKOVSKI

### GENETIC ASPECTS OF DEAFNESS

*Key words: deafness, genetic.*

The deafness means a total losing sense of hearing or hearing`s damage which make impossible the social contact. It can be aquired and congenital. The statistics data show that from all factors that cause the deafness about 10% are well know genetic syndroms, 20% are familiar forms etiological insufficiently explain; to the group so called criptogen deafness belong about 30% with unknown etiology and about 40% are aquired. The hearing`s damage is caused by genetic and enviromental reasons. Monogenetic diseases followed by losing a hearing are grouped in ten main groups.

In the genetic counselings today giving genetic informations and paying attention more to posterity of risky families, including the early rehabilitation of deaf children still plays main role in preventives of deafness.