

OTOZOMAL DOMİNANT SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBI (+)

AUTOSOMAL DOMINANT SENSORINEURAL HEARING LOSS

**Dr. Haluk ÖZKARAKAŞ (*), Dr. Ömer AYDIN (*), Dr. Önder AKDENİZ (*),
Dr. Markus PFISTER (**), Dr. Leyla KANSU (*)**

ÖZET: Çocukluk çağında rastlanan ağır işitme kayıplarının % 30 - 60'ı genetik geçişlidir. Genetik geçişli işitme kayıpları transmisyon şekli, başlangıç yaşları, işitme kaybının derecesi, odyogram tipleri ve kromozom analizleri ile ayırt edilebilmektedir. Herediter işitme kayıpları sendromik ve nonsendromik olarak iki gruba ayrılabilir. Nonsendromik işitme kayıpları otozomal resesif, otozomal dominant, X-kromozuna bağlı veya mitokondrial geçişli olabilir. Bu çalışmada nonsendromik otozomal dominant geçişli iki aile incelendi. Nonsendromik otozomal dominant sensorinöral işitme kaybı olan olgulara ait odyogramların şeklinde özellik saptanmadı. Bulgularımız, aile üyeleri arasında işitme kaybına ait herhangi bir belirti (işitme engelliler okuluna gitme, işaret dili ile iletişim, işitme cihazı kullanma) saptandığında en az üç jenerasyonu kapsayan bir soy ağacı çizilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Sensorinöral işitme kaybı, nonsendromik otozomal dominant işitme kaybı

SUMMARY: Thirty to sixty percent of hearing loss cases seen in childhood are genetically inherited. Genetically inherited hearing loss cases can be differentiated by their transmission forms, starting ages, degree of hearing loss, audiogram types and chromosome analyzes. Hereditary hearing loss can be defined as either nonsyndromic. Nonsyndromic hearing loss may be autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked or mitochondrial transmission. In this study, two families with nonsyndromic autosomal dominant sensorineural hearing losses were evaluated. Audiogram shapes of non-syndromic autosomal dominant sensorineural hearing loss were not specific. Our findings suggest that any evidence of hearing loss (school-for-the-deaf attendance, signed communication, hearing aid use) in between family members should be recorded in a pedigree at least three generations.

Key Words: Sensorineural hearing loss, nonsyndromic autosomal dominant hearing loss.

GİRİŞ

Çocukluk çağında rastlanan ağır işitme kayıplarının % 30 - 60'ı genetik geçişlidir. Herediter işitme kayıpları sendromik ve nonsendromik olarak başlıca iki gruba ayrılabilir. Genetik işitme kayıplarının çoğunluğu (% 70) diğer anomali veya sendromlarla birlikte bulunmazlar (1,3,7). Konigsmark ve Gorlin'e göre asosiy anomali ile birlikte bulunmayan en az 16 tip herediter işitme kaybı tanımlanmıştır (3).

Nance ve Sweeney 50'den fazla genetik geçişli hastalıktan bahsetmişlerdir (8). Bu hastalıklar transmisyon şekli, başlangıç yaşları, işitme kaybının derecesi, odyogram tipleri ve kromozom analizleri ile ayırt edilebilmektedir. DNA analizleri sonuçlarında ise günümüze kadar nonsendromik otozomal dominant geçişe ait 30 adet lokus tanımlanmıştır (DFNA1 - DFNA30) (5). Değişik çalışmalara ait raporlarda konjenital sensorinöral işitme kaybı (SNİK) olgularının % 40-43,5 kadarının otozomal resesif geçişli olduğu, % 6-10 kadarının otozomal dominant, % 0.5 kadarının ise X kromozomu ile taşındığı bildirilmiştir (3,4). Yakın zamanlarda mitokondrial kalıtıma bağlı, oldukça nadir görülen ve aminoglikozid ototoksisitesine duyarlılığın söz konusu olduğu işitme kayıpları tanımlanmıştır (1,2,10). Konjenital SNİK olgularının %

(*) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı - İZMİR

(**) Tübingen Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı.

(+) Bu çalışma 24. Ulusal Otorinolarenoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresi'nde sunulmuştur (23-27 Eylül 1997, ANTALYA).

30'unda çevresel faktörlerin etkisi bulunduğu % 20 olguda da geçişin idiyopatik olduğu bildirilmiştir (4). Bu raporda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalına işitme kaybı yakınması ile başvuran olgulardan yola çıkarak, nonsendromik otozomal dominant OD-SNİK olduğu saptanan iki aile sunulmuş ve nonsendromik otozomal dominant SNİK literatür eşliğinde tartışılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Tüm odyometrik analizler Interacoustics Clinical Audiometer Model AC 40 odyometri cihazı ve tarama odyometri cihazı ile, impedansmetrik testler Interacoustics Clinical Impedance Audiometer AZ 26 cihazı ile, klasik odometrik testlere kooper olamayacak olan aile bireylerinin de Nihon Kohden Neuro-pack Evertrace FQW 110 - 2- 150 veya Hortmann BERA cihazı ile işitme düzeyleri değerlendirilmeye alındı.

Birinci ailenin ilk iki kuşağını oluşturan halen hayatta olmayan altı bireyinin işitme durumları hakkında çocukları, aynı zamanda ailenin III. kuşağını oluşturan üç üyesinden sözel olarak, geri kalan 42 aile bireyi hakkında da kendileri, eş ve/veya ebeveynlerinden detaylı hastalık ve aile anamnezi alındı. Bir kişi görüşmeyi kabul etmedi.

İkinci ailenin altı kuşağını oluşturan 83 kişinin ilk iki kuşağına ait sekiz bireyi hakkında çocukları olan üçüncü kuşak üyelerinden detaylı bilgi alınmaya çalışıldı. Yedi aile bireyi ile görüşülemedi veya görüşmeyi kabul etmedi. İşitme kaybı bulunduğu belirtilen 23 aile üyesinin 18'inin saf-ses işitme eşikleri belirlendi ve impedansmetrik testleri yapıldı.

Birinci aileden iki, ikinci aileden dört hastaya bitermal kalorik testleri yapıldı ve Hortmann Neurotometry cihazı ile ENG kayıtları alındı. Bu kişilerin temporal kemik değerlendirmesi aksial planda çekilen bilgisayarlı tomografi kesitleri ile gerçekleştirildi.

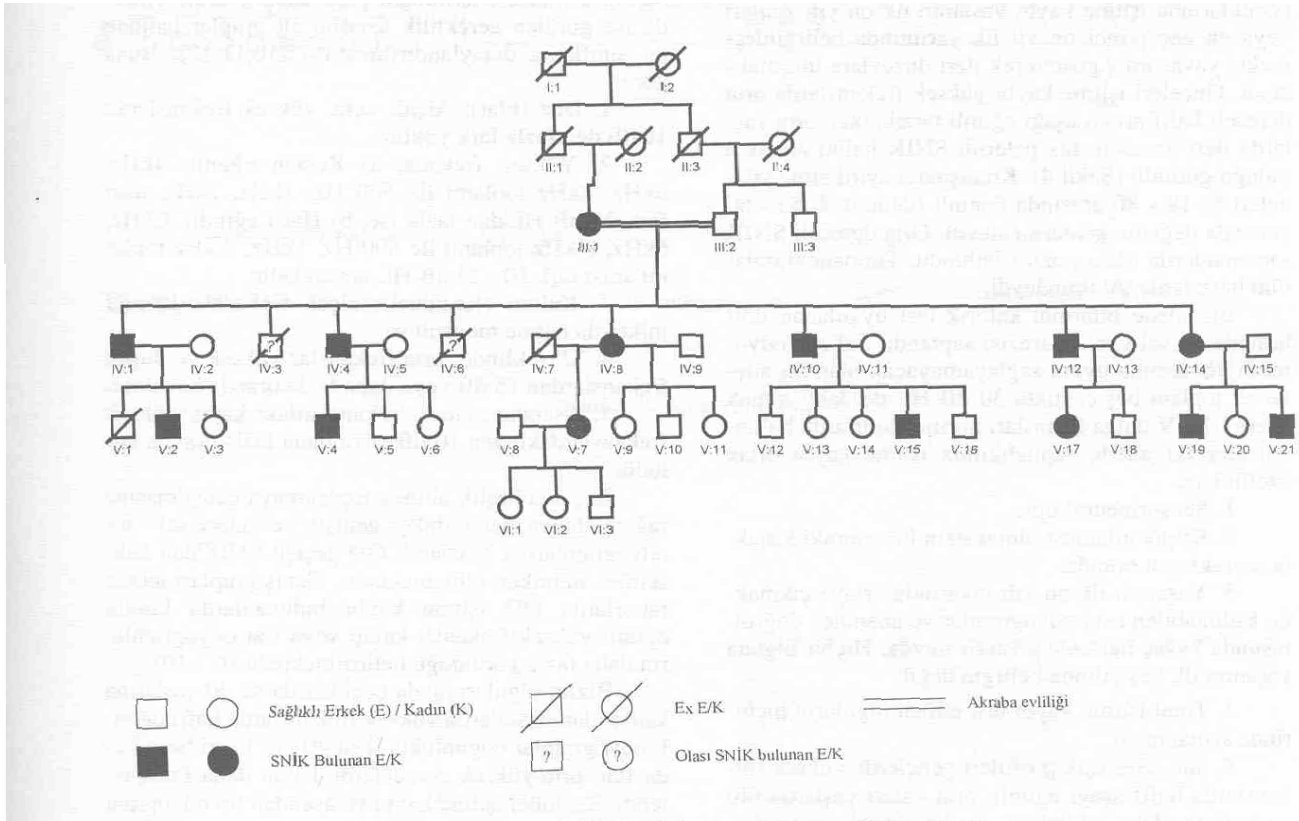
Anamnezi alınan tüm aile bireylerinin (işitme kaybı bulunmadığını ifade eden) hava yolu eşikleri Beltone Model Audio SCOUT cihaz ile tarama odyometrisi tarzında görüşme mekanında ölçüldü. Gerek görülen olgulardan standart yöntemle odyometrik test istendi.

Veri kayıtları İzmir H.E.A.R. database system programı ile, aile soyağaçları Cyrillic 2.1 programı ile oluşturuldu.

BULGULAR

Aile I: (Şekil I)

Üçüncü kuşağı oluşturan ebeveynlerin babaları kardeş (II:1, II: 3) ve aile içindeki tek akraba evliliği. Annede (III: 1) işitme kaybı 9-10 yaşlardan beri belir-



Şekil 1: Birinci ailenin soy ağacı.

giniş. Bu evlilikten doğan 2'si kız 8 çocuğun ikisi (IV: 3, IV: 6) 2.5-3 yaşlarında farklı zamanlarda suda boğularak ex olmuş. Öldüklerinde yaşlarına göre daha az olmakla beraber tek tek kelimeler söylemekteymiş. Yaşayan altı kardeşin hepsinde 9-12 yaşlarında belirginleşen, yavaş artış gösteren, 25-30 yaşlarda sabitleşen SNİK saptandı. Saf-ses eşik paternleri erken dönemlerde yüksek frekanslara doğru hafif eğimli - orta derecede, ileri yaşlarda ise yüksek frekanslarda hafif aşağı eğim gösteren orta - ileri derecede SNİK göstermekteydi (Sekil 2). Konuşmayı ayırt etme oranları hastalarda % 65 -85 arasında değişim göstermekteydi. Tüm olgularda 'A' tipi timpanogram ve Metz testi pozitif bulundu. Hastaların çoğu işitme cihazı kullanmakta ve yarar görmekteydiler.

Biternal kalorik test yapılan iki hastanın birinde sağa diğerinde sola yön üstünlüğü saptandı. Temporal kemik bilgisayarlı tomografilerinde iç kulak oluşumlarında patolojik görünüm saptanmadı.

Aile 2: (Şekil 3)

Birinci kuşağa ait olan büyükbabada işitme kaybı bulunmaktaymış (I:1, olası SNİK olarak değerlendirilmiştir). Bu evlilikten olan altı çocuğun ikisinde (II: 3, II: 5) işitme kaybının çocukluk yaşlarından beri bulunmakta olduğu ailenin III. kuşağını oluşturan tüm bireylerce onaylandı. III. kuşağı oluşturan ve SNİK bulunan kardeşler ile onların hastalık bulunan çocuklarında işitme kaybı yaşamın ilk on yılı sonları veya en geç ikinci on yıl ilk yarımında belirginleşmekte yavaş artış göstererek ileri düzeylere ulaşmaktaydı. Önceleri işitme kaybı yüksek frekanslarda orta dereceli hafif artan, aşağı eğimli tarzda iken orta yaşlarda ileri dereceli düz paternli SNİK halini almakta olduğu görüldü (Şekil 4). Konuşmayı ayırt etme yüzdeleri % 18-80 arasında önemli bölümü % 55 - 60 arasında değişim göstermekteydi. Orta dereceli SNİK saptananlarda Metz pozitif bulundu. Timpanogramlar tüm hastalarda 'A' tipindeydi.

Bu ailede biternal kalorik test uygulanan dört hastada da sol kanal parezisi saptandı. Saf-ses odyometri yöntemine uyum sağlayamayacak olan iki aileye ait toplam beş çocukta 30 dB HL de dahil olmak üzere I-III-V dalga latansları normal sınırlarda bulundu. Her iki ailede saptadığımız işitme kaybı ortak özellikleri;

1. Sensörineural tipte,
2. Kuşak atlaması olmaksızın bir sonraki kuşakta seyrekleşen oranda,
3. Yaşamın ilk on yılı civarında ortaya çıkmakta. Bulunabilen eski odyogramlar ve anamnez doğrultusunda yavaş ilerleme gösterir tarzda. Hiçbir olguda yaşamın ilk beş yılında belirgin değil,
4. Total işitme kaybı test edilen olguların hiçbirinde saptanmadı,
5. Saf - Ses eşik profilleri gençlerde yüksek frekanslarda hafif aşağı eğimli, orta - ileri yaşlarda (40 ve üstü) ise daha şiddetli ve düz karakterde saptandı,

6. Hiçbir bireyde (hasta, sağlıklı) SNİK dışında özel ek patolojik bulgu saptanmadı.

7. Metz'in pozitif oluşu koklear patoloji düşündürdü,

8. Hastalarda vestibüler semptomla rastlanmadı, kanal parezisi saptanan olgularda dahi Romberg, Unterberger testleri özellik arzetmiyordu.

9. Rasgele seçilmiş dört hastada temporal kemik BT'si olağan görünümdeydi.

TARTIŞMA:

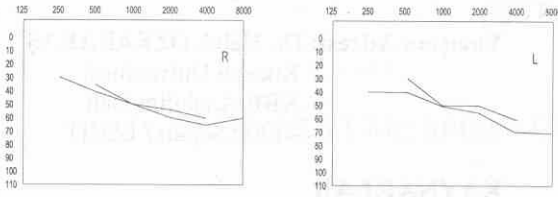
Asosiye anomalileri bulunmaksızın OD-SNİK bulunan aileler ilk kez 1922 yılında Albrecht tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra izleyen raporlarda başlangıçta etkilenen frekanslar, SNİK'nın başlangıç yaşı, hastalığın progresyon hızı ve tinnitus bulunması gibi kriterlerde ortak bir noktaya ulaşılamadığı gözlemlendi. Vestibüler bulguların ise karmaşayı en azda tutabilmek için oldukça az göz önüne alınmış olduğu görülmektedir. Konigsmark ve Gorlin bir organizasyona gitme gerekliliğini düşünerek 1976 yılı öncesinde ilgili konu hakkındaki tüm literatürü gözden geçirip ailevi işitme kayıplarının kapsamlı bir değerlendirmesini yapmışlardır.

Asosiye anomalileri bulundurmayan, otozomal dominant bilateral SNİK, hastalığın erken dönemdeki odyometrik profile dayanarak beş alt grup altında toplanılması önerilmiştir (10). Daha sonraki yıllarda ise görülen gereklilik üzerine alt gruplar halinde bu sınıflama detaylandırılmıştır (7,10,11,12). Buna göre:

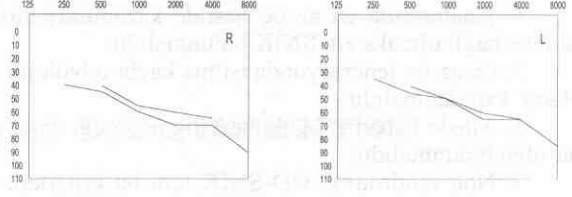
1. Düz (Flat); Alçak, orta, yüksek frekanslarda 10 dB'den fazla fark yoktur.
2. Yüksek frekans; a) Keskin eğimli; 4kHz, 6kHz, 8kHz toplamı ile 500 Hz, 1kHz, 2kHz arası fark 25 dB HL'dan fazla ise, b) Hafif eğimli; 4 kHz, 6kHz, 8 kHz toplamı ile 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz toplamı arası fark 10 - 24 dB HL arasındadır.
3. Kalıntı (Rezidüel); alçak frekanslarda eser miktarda işitme mevcuttur.
4. 'U' şeklinde; orta frekanslar yüksek ve düşük frekanslardan 15 dB veya daha fazla oranda bozuktur.
5. Asendan; alçak frekanslardaki kayıp yüksek frekanslardakinden 10 dB veya daha fazla oranda kötür.

Beş ana başlık altında toplanmaya çalışılmasına rağmen halen alan oldukça geniştir ve sadece saf - ses odyogramlarına bakılarak OD geçişli SNİK'dan bahsetmek mümkün olmamaktadır. Geniş grupları içeren raporlarda OD işitme kaybı bulunanlarda keskin eğimli yüksek frekanslı kayıp veya flat odyogramların daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (6,7,10).

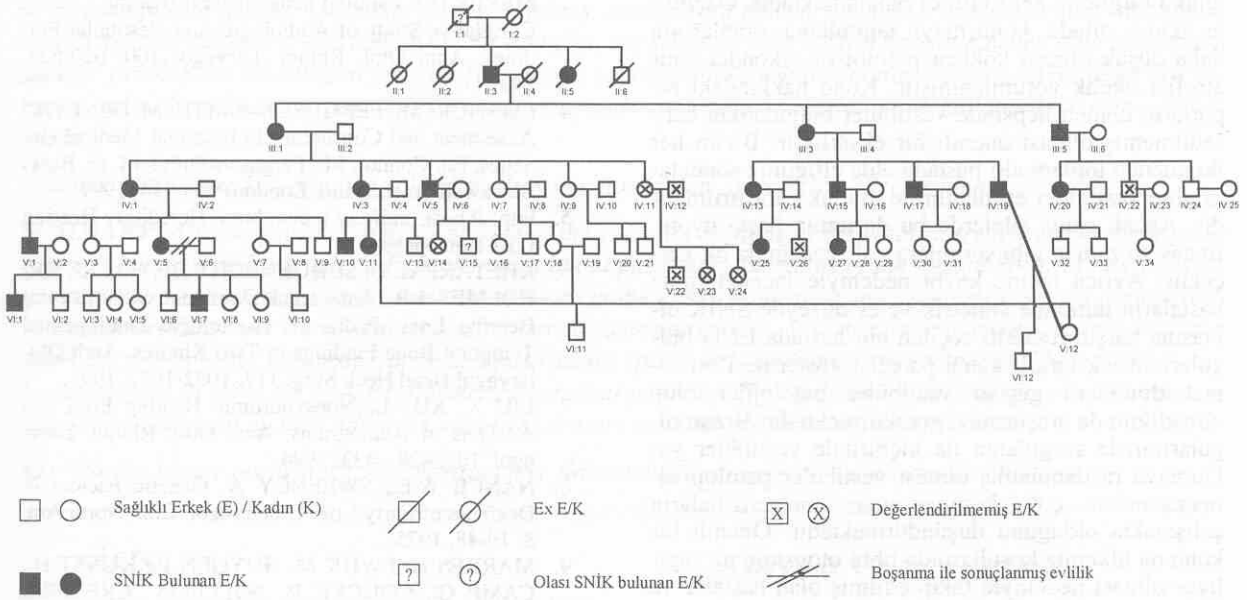
Bizim olgularımızda çocuklarda ve 40 yaşlarına kadar olan hastalarda yüksek frekanslarda hafif eğimli odyogramlar çoğunlukta iken 40 yaş üzeri hastalarda flat, orta-yüksek derecelerde kayıp daha fazla izlendi. Rezidüel işitme kaybı ve asendan tip odyogram çalışmamıza dahil olan hiçbir hastada görmedik.



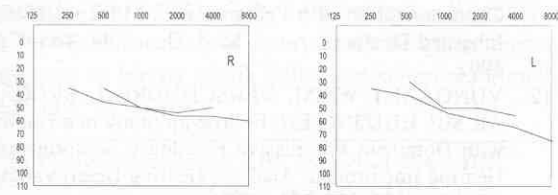
Şekil 2a: V:2, 22y E. Sağ Kulak 50dB, Sol kulak 47 dB.



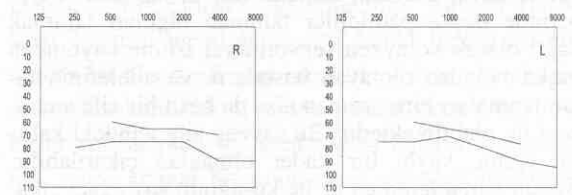
Şekil 2b: III: 1, 68y, K. Sağ Kulak 57dB, Sol Kulak: 53 dB



Şekil 3: İkinci ailenin soyağacı



Şekil 4a: V:27, 14y, K. Sağlık Kulak 50, Sol Kulak 57dB.



Şekil 4b:IV:III:5, 65y, E. Sağ Kulak 80 dB, Sol Kulak 77dB.

OD işitme kaybı odyometrik karakteristikleri yanında bazı kriterlerin de bir araya gelmesi ile düşünülebilir:

1. Anamnezde en az üç nesilde kazanılmış bir nedene bağlı olmaksızın SNİK bulunmalıdır.

2. En az iki jenerasyonda işitme kaybı odyolojik olarak kanıtlanmalıdır.

3. Ailede babadan oğula hastalığın geçtiği en az bir olgu bulunmalıdır.

4. Non sendromik, OD-SNİK için bu kriterlere ek olarak karakteristik başkaca bir bulgu olmamalıdır (9).

Bizim değerlendirmemize konu olan her iki ailede de bu kriterler tümüyle yerine getirilmektedir. Kabaca değerlendirildiğinde ailelerde işitme eşikleri profili benzerlik göstermekteyken, ikinci ailede işitme kaybı daha ileri düzeylere ulaşmaktadır. Rekrütman varlığı patolojinin koklear kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Ancak işitme kaybının derecesi ve şekli tek başına OD-SNİK'nın değerlendirmesinde bu günkü bilgilerle ayırt ettirici olamamaktadır. Özellikle ikinci ailede konuşmayı tanımlama oranlarının daha düşük olması koklear patolojiye sekonder sinir atrofisi olarak yorumlanmıştır. Konu hakkındaki raporların hemen hepsinde vestibüler bulgulardan bahsedilmemiş olması önemli bir eksikliklerdir. Bizim her iki aileden toplam altı hastada elde ettiğimiz sonuçlara göre vestibüler etkilenim de mutlaka araştırılmalıdır. Ancak geniş ailelerde bu durumun başta uyum, finans ve zaman gibi sorunlara yol açacağı da bir gerçektir. Ayrıca işitme kaybı nedeniyle incelediğimiz hastaların tümünde simetrik ve eş düzeyde SNİK olmasına karşın tesadüfi seçilen altı hastada ENG bulgularının tek taraflı kanal parezisi göstermesi otozomal dominant geçişli vestibüler patolojiler olup olmadığını da araştırmayı gerektirmektedir. Bizim olgularımızda sorgulama ile hiçbirinde vestibüler yakınmaya rastlanmamış olması vestibüler patoloji olmamasından çok kompensatuar mekanizmaların çalışmakta olduğunu düşündürmektedir. Önemli bir konu da ülkemiz koşullarında tıbbi otopsinin az yapıyor olması nedeniyle takip edilmiş olan hastalar ve ileride başvuracak hastalardan histopatolojik özelliklerini öğrenebilme olanağımızın kısıtlılığıdır. Kalıtsal işitme kayıplarında multidisipliner çalışmalarla moleküler düzeydeki sorunu saptayıp genetik danışmanlığa yönelmek hastalıklı geni taşıyan ailelerin sağlıklı çocuklara sahip olmasını sağlayacaktır. Çalışmamızın ikinci bölümünü oluşturan kromozom analizleri çok merkezli, ortak bir çalışma çerçevesinde devam etmekte olup yakın bir gelecekte sunulacaktır.

Sonuç olarak yoğun KBB polikliniklerine azımsanmayacak oranlarda ailelerinin diğer üyelerinde de işitme kaybı bulunan hastalar başvurmaktadır. Beraberinde başka patolojiler bulunan olguları tanımak bağlı olarak kolayken sensörinoral işitme kaybından başka bulgusu olmayan hastaların ve ailelerinin tanımlanmaları biraz zaman alsa da basit bir aile anamnezi ile olabilmektedir. Bu sayede aile içindeki kalıtsal işitme kaybı bir kader olmaktan çıkarılabilir. Bunun için ailenin en az üç kuşağının soy ağacı çıkarılmalı, bu bireylere ulaşılmalıdır. Günümüzde büyük

bir hızla ilerlemekte olan gen teknolojisi sayesinde kalıtsal işitme kaybı olan ailelerde sağlıklı işiten bireylere sahip olmak çok uzak görünmemektedir.

Yazışma Adresi: Dr. Haluk ÖZKARAKAŞ

Kocaeli Üniversitesi

KBB Anabilim Dalı

41900 Sopalı/İZMİT

KAYNAKLAR

1. APAYDIN F, LEAL SM, IBER M., KANDOĞAN T, UWE B, CURA O, ZENNER HP: Nonsendromik Genetik İşitme Kaybı. Türk O.R.L. arşivi 33: 151-154,1995.
2. BKHETARPAL U, SCHUKNECHT HF, GACEK RR, HOLMES LB: Autosomal Dominant Sensorineural Hearing Loss: Pedigrees, Audiologic Findings, and Temporal Bone Findings in Two Kinreds. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 117: 1032-1042, 1991,
3. CHAN KH, EELKEMA EA, FURMAN JMR, KAMERER DB: Familial Sensorineural Hearing Loss: A Correlative Study of Audiologic, and Vestibular Findings. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol 100: 620-625, 1991.
4. CONNOR. M., FERGUSON-SMITH, M. GENETIC: Assesment and Consueling in Essential Medical Genetics, Ed: Connor, M., Ferguson-Smith, M. (5. Baskı Blackwell Science Ltd. London) 103-114, 1997.
5. <http://hear.unife.it/index.html>. Hereditary Hearing Loss Homepage.
6. KHETARPAL U, SCHUKNECHT HF, GACEK RR, HOLMES LB: Autosomal Dominant Sensorineural Hearing Loss: Pedigress, Audiologic Finding, and Temporal Bone Findings in Two Kindres. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 117: 1032-1042,1991.
7. LIU X, XU L: Nonsyndromic Hearing Loss. An Analysis of Audiograms. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 103:428-433,1994.
8. NANCE W.E., SWEENCY A: Genetic Factors in Deafness of Early Life. Otolaryngol. Clin. North Am, 8: 19-48, 1975.
9. MARRES H, EVVIJK M, HUYGEN P., KUNST H., CAMP G., COUCKE P., VVILLEMS., CREMERS C.: Inherited Nonsyndromic Hearing Loss. An Audi-ovestibular Study in a Large Family With Autosomal Dominant Progressive Hearing Loss Related to DFNA2. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 123: 573-577, 1997.
10. PREZANT TR, AGAPIAN JV, BOHLMAN MC, ÖZTAŞ S: Mitochondrial Ribosomal RNA Mutation Associated with Both Antibiotic-Induced and Nonsyndromic Deafness. Nature Genetics 4: 289-293, 1993.
11. PREZANT TR, SHOHAT M, JABER L, PRESSMAN S, FISCHER-GOLDSIAN F: Biochemical Characterization of a Pedigree with Mitochondrially Inherited Deafness. Am J. Med. Genet. 44: 465-472; 1992.
12. VIJNGAART WSIM, VERSCHUURE J, BROCCAR MP, HUIZING EH: Follow-up Study in a Family with Dominant Progressive Pereditary Sensorineural Hearing Impairment. Analysis Hearing Deterioration. Audiology 24: 233-240, 1985.