

İŞİTME KAYBININ GENETİK ÖZELLİKLERİ

Mustafa Tekin* ❖ Şükrü Cin**

ÖZET

Geçtiğimiz yıllarda sendromik olmayan işitme kaybının etiolojisinde 70'ten fazla lokus ve 20'den fazla gen ortaya çıkarılmıştır. Günümüzde bazı toplumlarda çocukluk çağında görülen bütün genetik nedenli sağırlığın %30-40'ından connexin 26 (GJB2)'daki mutasyonların sorumlu olduğu bulunmuştur. Bu derlemede sendromik ve sendromik olmayan sağırılık genlerindeki gelişmeler özetlenmekte ve sağırlıkla birlikte olan bazı sendromların klinik özellikleri sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Connexin 26, Genetik, Sağırılık, Sendrom

SUMMARY

Genetic Characteristics of Hearing Loss

More than 70 loci and 20 genes have been identified in the etiology of non-syndromic hereditary hearing loss during recent years. Mutations in connexin 26 (GJB2) are now noted to be responsible for 30-40% of all childhood genetic deafness in some populations. In this review we summarize advances in identification of genes for syndromic and non-syndromic forms of deafness and provide a summary for the clinical features of some relatively common syndromes associated with deafness.

Key Words: Connexin 26, Genetics, Deafness, Syndrome

Genel olarak işitme kaybının sıklığı 1000 canlı doğumda bir olarak saptanmıştır. Bu rakamın yaklaşık yarısı genetik nedenlere ve diğer yarısı çevresel nedenlere bağlıdır (1). Temelinde kolayca saptanabilecek genetik nedenler olmayan olgular için erken doğum, farmakolojik ototoksosite, doğum öncesi geçirilmiş kızamıkçık veya sitomegalovirus gibi infeksiyonlar veya doğum sonrası sepsis ya da menenjit geçirilmesi neden olarak sayılabilir (2).

Genetik temeli kesin olarak belirlenmiş olgular sendromik ve sendromik olmayan olarak ikiye ayrılır. İşitme kaybına başka hiçbir patolojik organ veya laboratuvar bulgusunun eşlik etmediği durumda sendromik olmayan işitme kaybı söz konusudur. Genetik nedenli işitme kayıplarının yaklaşık %70' i bu gruba girmektedir. Geriye kalan %30'luk grupta işitme kaybı dışında bulgular olmakta ve bu bulgular toplu olarak değerlendirildi-

ğinde bir sendrom tanısı konabilmektedir (1). Bugüne değin bulguları arasında işitme kaybı olan yüzlerce sendrom tanımlanmıştır (3). Bunların büyük kısmı klasik Mendel tipi kalıtım biçimlerine uymakta bir kısmı ise mitokondrial kalıtım göstermektedir. Sendromik olmayan grupta da benzer biçimde Mendel tipi kalıtım biçimlerinden birisine veya mitokondrial kalıtıma uyan geçiş biçimleri tanımlanmıştır. Otozomal resesif kalıtım sendromik olmayan grupta yaklaşık %80 görülmektedir. Otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtım biçimleri sırayla %15-20 ve %1-2 olguda saptanır. Mitokondrial kalıtımın sendromik olmayan işitme kaybı içindeki yeri etnik gruplara göre değişmekle birlikte %1 ile 20 arasındadır (1).

SENDROMİK İŞİTME KAYBI

Sendromik işitme kaybının sık görülen örnekleri Tablo 1'de görülmektedir. Aşağıdaki bölümde bu sendromlar kısaca özetlenecektir.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yrd. Doç. Dr.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Prof. Dr.

PENDRED SENDROMU: Pendred sendromunun en belirgin klinik bulgusu doğuştan işitme kaybına eşlik eden guatrdir. Ancak bütün olgularda guatr bulunmayabilir. Hastaların yaklaşık yarısında hipotiroidi de saptanır (4). Guatr olsun veya olmasın hastaların çoğunda radyolojik görüntüleme yöntemleriyle saptanabilecek Mondini malformasyonu veya genişlemiş vestibüler kanallar gibi iç kulak anomalileri eşlik eder (5). İçindeki mutasyonlar Pendred sendromuna neden olan "PDS" geni 7. kromozomun uzun kolunda (7q31) bulunmaktadır. Bu genin ürettiği proteine "pendrin" ismi verilmiştir. Bu proteinin fonksiyonu geçtiğimiz günlerde iyon/klor taşıyıcılığı olarak belirlenmiştir (6).

USHER SENDROMU: Sensorinöral işitme kaybı ile birlikte retinitis pigmentosa bulunması Usher sendromunun bulgusudur. Klinik olarak 3 tipi vardır: Tip 1'de ileri derecede doğuştan işitme kaybına vestibüler fonksiyon bozukluğuna bağlı denge bozuklukları eşlik eder. Tip 2'de vestibüler fonksiyon bozukluğu yoktur ve sağırlığın şiddeti daha azdır. Tip 3'te ise sağırlık ilerleyicidir, vestibüler fonksiyon bozukluğu eşlik edebilir veya etmeyebilir (7). Usher sendromu genetik olarak da heterojendir. Bugüne değin değişik ailelerde 10 farklı gen bölgesi saptanmıştır. Bu lokalizasyonlarda altı farklı gendeki mutasyonlar ortaya çıkarılmıştır: MYO7A (USH1B) (8), USH1C (9,10), USH1D (11,12), USH1F (13,14), USH2A (8) ve USH3 (15).

BRANKIOOTORENAL SENDROM (BOR): Bu otozomal dominant sendrom brankial sinüs ve fistüller, basit ve belirgin dış kulaklar, iç kulakta Mondini malformasyonu ve basit üriner sistem malformasyonundan renal ageneze kadar değişen üriner sistem patolojileri ile karakterizedir (16). Sendromun geni 8q13 kromozomal bölgesinde bulunan EYA1 (drosophila 'eyeless')dir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda yaklaşık % 30 hastada bu gende mutasyonlar bildirilmiştir (1). Bu gene bağlantı göstermeyen bir grup ailede ikinci bir gen bölgesine bağlantı saptanmıştır (17).

WAARDENBURG SENDROMU: Bu otozomal dominant geçişli sendrom yüksek penetrans göstermesine rağmen aynı aile içinde bile klinik bulgular değişik olabilmektedir. Klinik olarak dört tipi vardır. Tip 1'de sağırlık, iki iç kantal arasındaki mesafenin artması (distopia kantom), saçlar, gözler ve deride pigmentasyon değişiklikleri ile birliktedir. Tip 2'de distopia kantom yoktur, diğer bulgular aynıdır. Tip 3'te Tip 1 bulgularına ek olarak ekstremitelerde kontraktürleri vardır. Tip 4'te ise Tip 1 bulgularına ek olarak Hirschprung hastalığı vardır. Bu tiplerin genleri ile ilgili bilgiler Tablo 2 'de görülmektedir (18).

TREACHER-COLLINS SENDROMU: Hastaların yaklaşık yarısında otozomal dominant kalıtıma uyan aile öyküsü varken yarısı sporadiktir. Yüzde simetrik olarak zigomatik kemiklerin az gelişmesi, palpebral fissürlerin aşağı çekikliği, mikrognati,

Tablo 1: Sendromik işitme kaybı için örnekler. Lokus sayıları bugüne kadar benzer klinik bulgulara sahip olduğu için aynı tanıyı alan değişik hastalarda genetik çalışmalarla saptanan gen bölgelerinin sayısını göstermektedir.

Sendrom	Kalıtım Biçimi	Sağırlar arasında oranı (%)	Lokus sayısı
Pendred	OR*	5.0	1
Usher	OR*	4.4	10
Brankio-oto-renal	OD*	2.0	2
Waardenburg	OD*	1.4	5
Alport	OD/XR*	1.0	3
Treacher-Collins	OD*	~1.0	1
Stapes fiksasyonu	XR*	0.5	1
Jervell, Lange-Nielsen	OR*	0.25	2
TOPLAM		30	100-150

*: OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif; XR: X'e bağlı resesif.
Kaynak 29'dan özetlenmiştir.

Tablo 2: Waardenburg sendromu (WS) alt tiplerinin genetik özellikleri

Tip	Kromozom	Gen	Fonksiyon
WS1	2q35	PAX3	MITF Aktivasyonu
WS2	3P14.1	MITF	Tirozinaz Aktivasyonu
WS3	2q35	PAX3	Aynı
WS4	13q22, 20q13	ENDRB, EDN3, SOX10	Reseptör-Ligand

Kaynak 29'dan özetlenmiştir.

kulakların ileri derecede küçük olmasından belirgin olmasına kadar değişen kulak anomalileri vardır. Bu sendrom, 5q32-33 kromozomal bölgesinde bulunan TCOF1 genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. Bugüne kadar taranan hastaların yaklaşık %60'ında bu gende mutasyonlar saptanmıştır. Genin görevi nükleolus ve sitoplazma arasında molekül taşınmasında aracılıktır (1).

UZUN QT SENDROMU: Bu sendrom EKG'de QT mesafesinin uzaması, senkop, ani ölüm gibi klinik bulgulara yol açmakta ve sağırlıkla birlikte görüldüğünde Jervell ve Lange- Nielsen sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu otozomal resesif geçişli sendroma kalpte ve iç kulakta görev alan potasyum kanallarını kodlayan iki gendeki mutasyonlar neden olmaktadır (KVLQT1-11p15.5; KCNE1-21q22.1). Aynı genlerdeki dominant kalıtılan mutasyonlar sağırlığa eşlik etmeyen uzun QT sendromuna neden olmaktadır (Romano-Ward Sendromu) (19).

SENDROMİK OLMAYAN SAĞIRLIK

İşitme kaybına başka hiçbir klinik ya da laboratuvar bulgusu eşlik etmiyorsa bu durum sendromik olmayan sağırlık olarak adlandırılır. Bugüne

değın Mendel tipi kalıtım biçimlerinden birine veya mitokondriyal kalıtıma uyan 50'den fazla gen bölgesi saptanmıştır. Tablo 3'te bu bölgeler özetlenmektedir (20).

Sendromik olmayan sağırlık gen bölgeleri "DFN" olarak kısaltılır. Bu üç harften sonra 'A' geliyorsa bu otozomal dominant, 'B' geliyorsa otozomal resesif kalıtımı gösterir. X'e bağlı olanda ise 'A' veya 'B' gelmez. Bugüne değın bulunmuş sendromik olmayan sağırlık genleri Tablo 4'te görülmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi aynı gendeki mutasyonlar hem dominant hem de resesif kalıtılan sendromik olmayan sağırlığa neden olabilir (örneğin MYO7A ve Cx26 genleri). Ayrıca bazı genlerdeki mutasyonlar hem sendromik hem de sendromik olmayan sağırlık nedeni olabilir (MYO7A: Usher sendromu; PDS: Pendred sendromu).

Sendromik olmayan sağırlık nedeni olan genler içinde en önemli yeri "connexin 26 (GJB2)-Cx26" tutmaktadır. Akdeniz çevresi, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika kökenli otozomal resesif doğuştan sağırlık olgularının yaklaşık yarısı Cx 26 genindeki bir mutasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (21-23). 13q11.12 kromozomal bölgesinde bulunan Cx26 bir "gap junction" proteindir. Bugüne

Tablo 3: Sendromik olmayan sağırlık gen bölgeleri

Kalıtım	Lokus Sayısı	Kromozom
OD	27	1-8, 10-15, 17, 19, 22
OR	20	2-4, 9-11, 13-15, 17-19, 21, 22
XR	5	Xp, Xq
Mitokondriyal	2	A1555G, T7445C

Kaynak 29'dan özetlenmiştir.

Tablo 4: Bulunmuş sendromik olmayan sağırılık genleri

Dominant	Resesif	X'e bağlı Resesif
DFNA 1: DIAPH1	DFNB1: GJB2 (Cx26)	DFN1: DDF
DFNA 2: GJB3 (Cx31)/KCNQ4	DFNB2: MYO7A	DFN3: POU3F4
DFNA 3: GJB2 (Cx26)/GJB6 (Cx30)	DFNB3: MYO15	
DFNA 5: DFNA5	DFNB4: PDS	
DFNA 8-12: TECTA	DFNB8: TMPRSS3	
DFNA 9: COCH	DFNB9: OTOF	
DFNA 10: EYA4	DFNB10: TMPRSS3	
DFNA 11: MYO7A	DFNB12: CDH23	
DFNA 13: COL11A2	DFNB21: TECTA	
DFNA 15: POU4F3	DFNB29: CLDN14	
DFNA 17: MYH9		
DFNA 22: MYO6		
DFNA 39: DSPP		

Kaynak 29'dan özetlenmiştir.

kadar bu gen içinde 90'dan fazla mutasyon bildirilmesine rağmen yalnızca bir mutasyon (35delG) bir çok ırkta yaklaşık % 60-70 oranında saptanmaktadır. Türk kökenli 11 sağırılık ailesinden 7'sinde 35delG mutasyonu varlığı gösterilmiştir (24). Bu mutasyonun taşıyıcılığı Avrupa kökenlilerde %2 ile 4 arasındadır (21). Sağlıklı Türk toplumunda ise bizim çalışmamızda %1.8 olarak bulunmuştur (24). Başka bir mutasyonun (167delT) Ashkenazi Yahudilerinde taşıyıcılık sıklığı %3-4'tür (25). Bu mutasyona sağlıklı Türk toplumundan alınan geniş bir örnek grubunda rastlanmamıştır (24). Cx26 genindeki bazı mutasyonlar otozomal dominant kalıtılan sendromik olmayan sağırılık nedeni de olabilir (26).

SAĞIRLIK VE MITOKONDRIYAL MUTASYONLAR

Değişik mitokondriyal mutasyonlar sendromik sağırılık yapabilir. Kearns-Sayre Sendromu, ME-

LAS, MERRF, diabetes mellitus ve sağırılık (tRNA A3243G mutasyonu) bunlara örnek olarak verilebilir (27).

Başlıca iki mitokondriyal mutasyon aynı zamanda sendromik olmayan sağırılık da yapar: 12S rRNA:A1555G ve tRNA: A7445G. A1555G mutasyonu aminoglikozit kullanımı ile ortaya çıkan işitme kaybına da neden olabilir. Bu tip işitme kaybı herhangi bir aminoglikozit kullanımı ile ortaya çıkabilir ve bazı ırklarda önemli bir sağlık sorunudur (28). Türk toplumunda tarafımızdan yapılan bir araştırmada A1555G mutasyonu işitme engelliler arasında %1.8 bulunmuştur (30).

Teşekkür:

Bu çalışma Türkiye Bilimler Akademisi tarafından desteklenmiştir (MT/TÜBA/GEBİF/2001-2-19).

KAYNAKLAR

1. Kalatzis V, Petit C. The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1589-97
2. Willems PJ. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2000;342:1101-9
3. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
4. Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, Grossman A, Jan H, Britton K, Kendall-Taylor P, Trembath R. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 595-8
5. Reardon W, O Mahoney CF, Trembath R, Jan H, Phelps PD. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of pendred syndrome, and mutation of the PDS gene. *QJM* 2000; 93: 99-104
6. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karnishki LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet* 1999; 21: 440-3.
7. Smith RJH, Berlin CI, Hejtmancik JF, Keats BJB, Kimberling WJ, Lewis RA, Möller CG, Pelias MZ, Tranebjaerg L. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. *Am J Med Genet* 1994; 50: 32-38
8. Keats BJB, Corey DP. The Usher syndromes. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 1999; 89: 158-166
9. Bitner-Glindzicz M, Lindley KJ, Rutland P, Blaydon D, Smith VV, Milla PJ, Hussain K, Furth-Lavi J, Cosgrove KE, Shepherd RM, Barnes PD, O'Brien RE, Farndon PA, Sowden J, Liu XZ, Scanlan MJ, Malcolm S, Dunne MJ, Aynsley-Green A, Glaser B.A recessive contiguous gene deletion causing infantile hyperinsulinism, enteropathy and deafness identifies the Usher type 1C gene. *Nat Genet* 2000; 26: 56-60
10. Verpy E, Leibovici M, Zwaenepoel I, Liu XZ, Gal A, Salem N, Mansour A, Blanchard S, Kobayashi I, Keats BJ, Slim R, Petit C.. A defect in harmonin, a PDZ domain-containing protein expressed in the inner ear sensory hair cells, underlies Usher syndrome type 1C. *Nat Genet* 2000; 26:51-55
11. Bork JM, Peters LM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed ZM, Ness SL, Polomeno R, Ramesh A, Schloss M, Srisailpathy CR, Wayne S, Bellman S, Desmukh D, Ahmed Z, Khan SN, Kaloustian VM, Li XC, Lalwani A, Riazuddin S, Bitner-Glindzicz M, Nance WE, Liu XZ, Wistow G, Smith RJ, Griffith AJ, Wilcox ER, Friedman TB, Morell RJ. Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene CDH23. *Am J Hum Genet* 2001; 68:26-37
12. Bolz H, von Brederlow B, Ramirez A, Bryda EC, Kutsche K, Nothwang HG, Seeliger M, del C-Salcedo Cabrera M, Vila MC, Molina OP, Gal A, Kubisch C. Mutation of CDH23, encoding a new member of the cadherin gene family, causes Usher syndrome type 1D. *Nat Genet* 2001; 27:108-112
13. Ahmed ZM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed Z, Khan S, Griffith AJ, Morell RJ, Friedman TB, Riazuddin S, Wilcox ER. Mutations of the protocadherin gene PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Am J Hum Genet* 2001; 69:25-34
14. Alagramam KN, Yuan H, Kuehn MH, Murcia CL, Wayne S, Srisailpathy CR, Lowry RB, Knaus R, Van Laer L, Bernier FP, Schwartz S, Lee C, Morton CC, Mullins RF, Ramesh A, Van Camp G, Hagemen GS, Woychik RP, Smith RJ. Mutations in the novel protocadherin PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Hum Mol Genet* 2001; 10:1709-18
15. Joensuu T, Hamalainen R, Yuan B, Johnson C, Tegelberg S, Gasparini P, Zelante L, Pirvola U, Pakarinen L, Lehesjoki AE, la Chapelle Ad, Sankila EM.. Mutations in a novel gene with transmembrane domains underlie usher syndrome type 3. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 673-84
16. Kumar S, Deffenbacher K, Marres HA, Cremers CW, Kimberling WJ. Genomewide search and genetic localization of a second gene associated with autosomal dominant branchio-oto-renal syndrome: clinical and genetic implications. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1715-1720
17. Misra M, Nolph KD. Renal failure and deafness: branchio-oto-renal syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 334-7
18. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 656-65
19. Wang Q, Bowles NE, Towbin JA. The molecular basis of long QT syndrome and prospects for therapy. *Mol Med Today* 1998; 4:382-8
20. Hereditary hearing loss home page. <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>
21. Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, Melchionda S, Petersen M, Brondum-Nielsen K, Metspalu A, Oit-

- maa E, Pisano M, Fortina P, Zelante L, Estivill X. 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
22. Cohn ES, Kelley PM. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB2), the most common cause of childhood hearing loss. *Am J Med Genet* 1999; 89: 130-6
23. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ. Carrier rates in the mid-western United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. *JAMA* 1999; 281: 2211-6
24. Tekin M, Akar N, Cin S, Blanton SH, Xia XJ, Liu XZ, Nance WE, Pandya A. Connexin 26 (GJB2) mutations in the Turkish population: implications for the origin and high frequency of the 35delG mutation in Caucasians. *Hum Genet* 2001; 108: 385-9
25. Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, Van Camp G, Berlin CI, Oddoux C, Ostrer H, Keats B, Friedman TB. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 1998; 339: 1500-5
26. Tekin M, Arnos KS, Xia XJ, Oelrich MK, Liu XZ, Nance WE, Pandya A. W44C mutation in the connexin 26 gene associated with dominant non-syndromic deafness. *Clin Genet* 2001; 59: 269-73
27. Pandya A, Xia XJ, Erdenetungalag R, Amendola M, Landa B, Radnaabazar J, Dangaasuren B, Van Tuyle G, Nance WE. Heterogenous point mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) precursor coexisting with the A1555G mutation in deaf students from Mongolia. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1803-6
28. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 99-109
29. Tekin M, Arnos K, Pandya A. Advances in hereditary deafness. *Lancet* 2001; 358:1082-90
30. Tekin M, Duman T, Boğoçlu G, İncesulu A, Çomak E, Fitoz S, Yılmaz E, İlhan İ, Akar N, *Eur J Pediatr*, baskıda.