

# Halláscsökkenést okozó etiológiai tényezők cochlearis implantáción átesett gyermekekben

Kecskeméti Nóra dr.<sup>1,2</sup> ■ Gáborján Anita dr.<sup>1</sup> ■ Szőnyi Magdolna dr.<sup>1</sup>  
Küstel Marianna dr.<sup>1</sup> ■ Baranyi Ildikó<sup>1</sup> ■ Molnár Mária Judit dr.<sup>2</sup>  
Tamás László dr.<sup>1</sup> ■ Gál Anikó dr.\*<sup>2</sup> ■ Szirmai Ágnes dr.\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

**Bevezetés:** Veleszületett halláscsökkenés 1000 újszülöttről 1–3 esetben fordul elő. A gyermekkori súlyos fokú perceptoros halláscsökkenés hátterében számos ok szerepelhet. Az esetek döntő százalékában genetikai eredet valószínűsíthető, de emellett lehet fertőzés, fejlődési rendellenesség és egyéb szerzett megbetegedések is.

**Célkitűzés:** Célunk volt a Semmelweis Egyetem Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinikáján a 18 év alatti, cochlearis implantáción átesett betegek között az etiológiai tényezők előfordulási arányának felmérése.

**Módszer és eredmények:** A halláscsökkenés okát betegeink 62,9%-ában meg tudtuk határozni. A leggyakoribb etiológia a *gap junction protein β-2* gén c.35delG patogén mutációja, mely a vizsgált populációban 38,8%-os allélfrekvenciát mutatott. Emellett az infektív eredet (10,1%), a meningitishez, illetve a cytomegalovírusfertőzéshez társuló halláscsökkenés fordult elő nagyobb százalékban. Betegeink 79,7%-a részesült a beszédfejlődés lezáródását megelőzően műtéti rehabilitációban, a veleszületett halláscsökkenett gyermekek 11,2%-a azonban továbbra is későn diagnosztizált eset volt.

**Következtetés:** Eredményeink alapján elmondható, hogy a gyermekkori súlyos fokú halláscsökkenés esetén fontos a genetikai eredet tisztázása. Az időben megkezdett rehabilitáció a gyermek egész életére hatással van, késői implantáció esetén a gyermek beszédfejlődése jelentősen elmarad. A késői implantációk magas aránya a 2015-ben bevezetett új újszülöttkori hallásszűrés-protokollal, valamint az orvoskollégák megfelelő tájékoztatásával és a betegeknek a megfelelő centrumba történő irányításával várhatóan csökkenthető.

Orv Hetil. 2019; 160(21): 822–828.

**Kulcsszavak:** cochlearis implantáció, etiológiai tényezők, gyermekkori halláscsökkenés, súlyos fokú sensorineuralis halláscsökkenés

## Etiological factors of sensorineural hearing loss in children after cochlear implantation

**Introduction:** Congenital sensorineural hearing loss is one of the most common sensory defects affecting 1–3 children per 1000 newborns. There are a lot of causes which result in congenital hearing loss, the most common is the genetic origin, but infection, cochlear malformation or other acquired causes can be reasons as well.

**Aim:** The aim of this study was to establish the etiological factors of congenital profound sensorineural hearing loss in children who underwent cochlear implantation.

**Results:** Our results show that the origin of the hearing loss was discovered in 62.9% of our patients. The most common etiological factor was the c.35delG mutation of the *gap junction protein β-2* gene, the allele frequency was 38.7% in our cohort. Infection constituted to 10.1%, and meningitis and cytomegalovirus infection were the second most common cause. 79.9% of our patients received sufficient hearing rehabilitation before the end of the speech development's period (6 years old), but 11.2% of our cases were still diagnosed late.

\*A szerzők egyenlőnek tekintendő társ utolsó szerzők

**Conclusions:** Based on our data we can state that genetic evaluation is crucial in the diagnostic process of congenital profound sensorineural hearing loss. Sufficient hearing rehabilitation affects the whole life of the child, and by late cochlear implantation the speech development falls behind. We can decrease the ratio of the late implantation with the new protocol of newborn hearing screening, and with sufficient information provided to the colleagues, so the children may be referred to the proper center for rehabilitation without delay.

**Keywords:** cochlear implantation, etiological factors, children, profound sensorineural hearing loss

Kecskeméti N, Gáborján A, Szőnyi M, Küstel M, Baranyi I, Molnár MJ, Tamás L, Gál A, Szirmai Á. [Etiological factors of sensorineural hearing loss in children after cochlear implantation]. *Orv Hetil.* 2019; 160(21): 822–828.

(Beérkezett: 2018. december 28.; elfogadva: 2019. január 24.)

### Rövidítések

ASSR = (auditory steady-state response) auditoros steady state vizsgálat; BERA = (brainstem evoked response audiometry) agytörzsi kiváltott válasz audiometriával; cCMV = congenitalis cytomegalovírus; CMV = cytomegalovírus; DNS = dezoxiribonukleinsav; *GJB2* = (gap junction beta-2) réskapcsolat-béta-2; HRCT = (high-resolution computed tomography) nagy felbontású számítógépes tomográfia; KSH = Központi Statisztikai Hivatal; MELAS = mitokondriális encephalopathia, laktáta-cidózis, stroke-szerű tünetek együttes előfordulása; MR = (magnetic resonance) mágneses rezonancia; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; NGS = (next generation sequencing) új generációs szekvenálás

Veleszületett, súlyos fokú, kétoldali sensorineuralis halláscsökkenés az újszülötteknél 1–3 ezrelékben fordul elő [1]. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai szerint 2017-ben Magyarországon 91 600 gyermek született [2], így a statisztika szerint 95–214 súlyos fokú halláscsökkenett gyermek látta meg a napvilágot. Súlyos fokú halláscsökkenés esetén a gyermek beszédfejlődése megfelelő rehabilitáció nélkül nem indul meg, a beszédfejlődés lezáródása után – mely 3–6 éves korra tehető – a teljes beszédértés és beszédprodukciónak kialakulása már nem várható [3, 4]. A 2015-ben az Emberi Erőforrások Minisztériuma által kiadott 2015/9-es (2015. május 27.) új szakmai irányelv szerint az újszülöttkori halláscsökkenést minden esetben szűrő agytörzsi kiváltott válasz audiometriával (BERA) kell elvégezni [5]. Ez egy objektív vizsgálómódszer, mely a hang által kiváltott agytörzsi potenciálok regisztrálásán alapul. Ennek köszönhetően a halláscsökkenés – legyen az belsőfül- vagy hallóideg-, illetve agytörzsi eredetű – a legkorábbi időpontban felismerésre kerülhet, és a megfelelő rehabilitáció, hallókészülék vagy cochlearis implantáció idejében biztosítható. A súlyos fokú perceptoros halláscsökkenés csecsemőkorban multifaktoriális kórkép; etiológiai faktorként szerepelhet fertőzés (cytomegalovírus [CMV], *Toxoplasma gondii*, herpes simplex, rubeola [6–8]), fejlődési rendellenesség (például Mondini-dysplasia), iatrogén ártalom (ototoxicus antibiotikum) [9], alacsony születési súly [9], az esetek 50%-ában azonban genetikai eredet való-

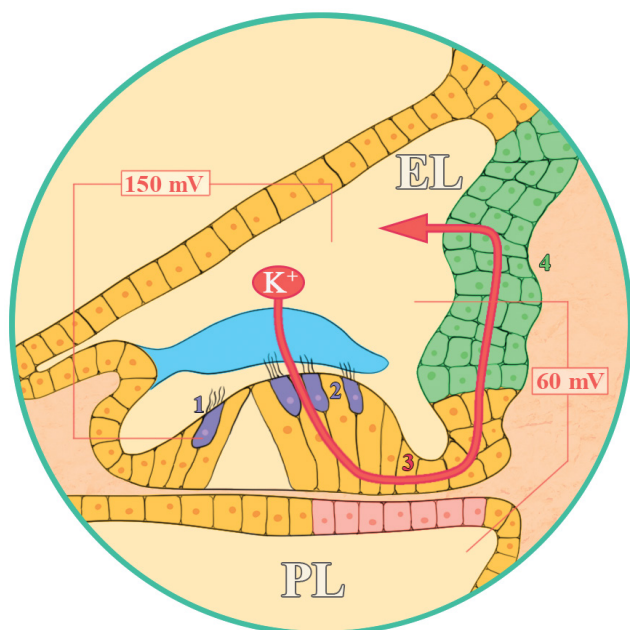
színűsíthető [1]. A veleszületett genetikai eredetű halláscsökkenések 70%-a úgynevezett nem szindrómás halláscsökkenés, ekkor a halláscsökkenésen kívül egyéb tünet nem áll fenn. A nem szindrómás halláscsökkenések diagnosztikájában nagyon fontos a 'gap junction  $\beta$ -2' (*GJB2*-) gén szekvenanciaanalízise, mely gén a genetikai eredetű halláscsökkenések 40%-áért felelős [10]. Ez a vizsgálat 2018-ban a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által finanszírozott, elérhető genetikai vizsgálat volt Magyarországon.

A *GJB2*-gén a connexin-26 fehérjét kódolja, mely a belső fülben a kálium ( $K^+$ -)ion recirkulációjáért felelős fehérje.

A hallás fiziológiájában a mechanoelektromos transzdukcióban alapvető fontosságú az endolympha magas  $K^+$ -ion-koncentrációja és az ebből következő endocochlearis potenciál. Az endocochlearis potenciál az a hajtóerő, amely a szőrsejtek depolarizációjáért felelős. A szőrsejtek és az endolympha közötti közel 150 mV-os potenciálkülönbség hatására áramlanak a  $K^+$ -ionok az intracelluláris tér irányába, ami a szőrsejtek depolarizációját idézi elő. A  $K^+$ -ion ezt követően a perilympha irányába áramlik tovább, majd onnan visszacirkulál az endolymphába. A  $K^+$ -ion endolymphába való visszajuttatásában a connexin-26 fehérjének döntő szerepe van [11]. A connexin-26 fehérjéből felépülő réskapcsolatrendszeren keresztül a kálium a basalis membrán támasztősejtjein keresztül a cochlea lateralis fala irányába áramlik, majd innen választódik ki ismét az endolymphába (*1. ábra*). Amennyiben a connexin-26 fehérje vagy a transzportban szerepet játszó egyéb fehérjék károsodnak, úgy a káliumrecirkulációban akadály lép fel, az endocochlearis potenciál kiegyenlítődik, és klinikailag halláscsökkenés alakul ki.

Tekintettel arra, hogy a halláscsökkenés hátterében eddig több mint 200 gént azonosítottak [12], Európában és világszerte is terjed az újgenerációs szekvenálás alkalmazása (NGS), melynek során egyetlen vizsgálattal génpanelek formájában egyszerre több gént is vizsgálni lehet, ezzel biztosítva a ritkább genetikai okok feltérképezését [13].

Etiológiától függetlenül a súlyos fokú sensorineuralis halláscsökkenés legmegbízhatóbb rehabilitációs eszköze

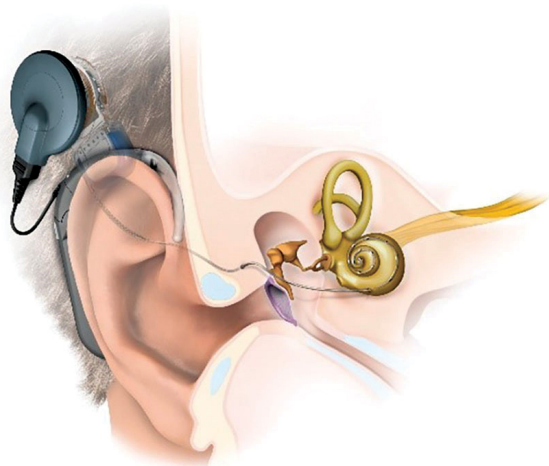


1. ábra

A káliumrecirkuláció a cochleában. A magas endocochlearis potenciál következtében a  $K^+$  az endolymphából a szőrsejtekbe kerül (1, 2), ahol depolarizációt idéz elő. Ezt követően a kálium a basalis membrán felé távozik, és a támasztősejtekben (3), valamint a cochlea lateralis falában (4) elhelyezkedő connexin-26 fehérjéből álló réskapcsolatokon keresztül a stria vascularisba jut, ahonnan ismételt az endolymphába választódik ki

EL = endolympha; PL = perilympha

a cochlearis implantáció [14]. A cochlearis implantátum egy műtétrel beültethető készülék, a belső egység elektrodája a belső fül csiga részében helyezkedik el. Külső egysége a fül mögött a bőrön keresztül mágnessel rögzül a belső egységhez. A külső egység beszédprocesszor részével a hangokat megfelelő elektromos jelekké alakítja



2. ábra

A cochlearis implantátum felépítése. A külső egység fülre akasztható részén helyezkedik el a beszédprocesszor és a mikrofon, a belső egységhez a bőrön keresztül mágnessel rögzül. A belső egység elektrodája a csigába vezetve a nervus cochlearis afferens rostjait közvetlenül ingerli (az ábrát a MedEl cég hozzájárulásával publikáljuk)

át, azokat a belső egységhez juttatja, a jelek pedig az elektrodán keresztül a hallóideget közvetlenül ingerlik, így biztosítva a hallást (2. ábra). A cochlearis implantátum a belsőfül-eredetű halláscsökkenésben eredményes rehabilitációs módszer.

## Célkitűzés

Célul tűztük ki a Semmelweis Egyetem Fül-, Orr-, Gégsészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinikájának veleszületett súlyos fokú sensorineuralis halláscsökkenéssel diagnosztizált, cochlearis implantáción átesett betegek körében felmérni az etiológiai tényezők előfordulási arányát.

## Módszer

Veleszületett halláscsökkenés gyanúja esetén részletes fül-orr-gégsészeti vizsgálatot követően szubjektív és objektív hallásvizsgálati módszereket használtunk. Tympanometriával a középfül nyomásviszonyait (TymStar készülék; Grason-Stadler, Inc., Eden Prairie, MN, Amerikai Egyesült Államok [USA]), otoacusticus emisszióval a belsőfül-funkciót (Titan készülék; Interacoustics, Middelfart, Dánia), szűrő BERA-, majd klinikai BERA- és ASSR- (auditory steady-state response) vizsgálattal (Eclipse készülék; Interacoustics) a központi idegrendszer működését vizsgáltuk spontán alvásban vagy rövid narkózisban. A vizsgálatokat a gyártók előírása szerint végeztük. Amennyiben a gyermek együttműködése megfelelő volt, szubjektív hallásküszöb-vizsgálatot is végeztünk. Hároméves kor alatt a reakciók vizuális megerősítésével, 3–6 éves korban játékaudiometriával, 6 éves kor felett pedig fejhallgatóval végzett tisztahang-küszöb-audiometriai vizsgálatot is végzünk szurdopedagógus bevonásával.

A genetikai eredet meghatározásához a gyermektől és elsőfokú rokonától vért vettünk. A DNS-t vérből izoláltuk, és a *GJB2*-gént Sanger-féle szekvenálással vizsgáltuk. Egy esetben felmerült mitokondriális mutáció lehetősége, mely miatt a mitokondriális genom vizsgálatát is elvégeztük ebben az esetben. A szülők minden genetikai vizsgálat esetén írásos beleegyező nyilatkozatot tölthettek ki.

A fejlődési rendellenesség kizárására, amennyiben egyéb ok nem igazolódott, valamint a preoperatív műtéti tervezéshez belsőfül-HRCT-vizsgálatot kértünk. Cochlearis, illetve középfül-rendellenesség, valamint felmerülő hallóideg-aplasia esetén koponya-MR-vizsgálattal egészítettük ki a diagnosztikai sort.

A statisztikai analízishez deskriptív statisztikai módszereket használtunk. Az elemzést SigmaPlot szoftver (Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA) segítségével végeztük.

Vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Kutatás-Értékelési Bizottsága hagyta jóvá (SE RKEB 177/2018).

## Eredmények

2013. január és 2018. június között 89 gyermeket rehabilitáltunk cochlearis implantátummal. A betegek átlagéletkora a műtét időpontjában  $5,03 \pm 3,41$  életév. Prae-lingualis veleszületett halláscsökkenés miatt, 6 éves korig 71 gyermek részesült műtéti rehabilitációban; átlagéletkor:  $3,7 \pm 1,4$  életév. Postlingualis implantációt, azaz olyan esetben, amikor a halláscsökkenés a beszédtanulás után alakult ki, 18 gyermeknél végeztünk. A postlingualis cochlearis implantációt 6 gyermeknél progresszív halláscsökkenés, 2 gyermeknél akut halláscsökkenés után végeztük el. Késői diagnózis miatt 10, veleszületett halláscsökkenéssel rendelkező gyermeknél a 6. életév betöltése után történt az implantáció. A postlingualis implantáción átesett gyermekek átlagéletkora  $10,3 \pm 3,3$  életév volt. A 89 betegből 13 gyermek volt koraszülött.

56 esetben (62,9%) tudtuk kimutatni a halláscsökkenés okát. A legnagyobb arányban a genetikai eredetű halláscsökkenések igazolódtak. Ötvennyolc gyermeknél végeztük el a *GJB2*-gén szekvencaanalízisét, melynek során 27 gyermeknél (46,5%) igazolódtott a *GJB2*-génben patogén mutáció. 19 esetben c.35delG-homozigóta-hordozás, 1 esetben p.W24X-homozigóta, 3 betegnél c.35delG/W24X compound heterozigóta és 1 esetben c.35delG/c.-23 + 1G>A compound heterozigóta hordozása igazolódtott. 3 betegnél egyszeres c.35delG-heterozigóta-hordozást találtunk. 31 gyermeknél patogén mutációt nem találtunk. A c.35delG allélfrekvenciája 38,8% a vizsgált mintában. Továbbá 1 gyermeknél mitokondriális eltérés, MELAS-szindrómára jellemző m.3243A>T-pontmutáció igazolódtott a mitokondriális DNS-ben, mely súlyos fokú percepció halláscsökkenés formájában manifesztálódott.

Fejlődési rendellenesség 2 esetben fordult elő, mindkét betegnél a belső fül morfológiai rendellenessége magyarázta a halláscsökkenést.

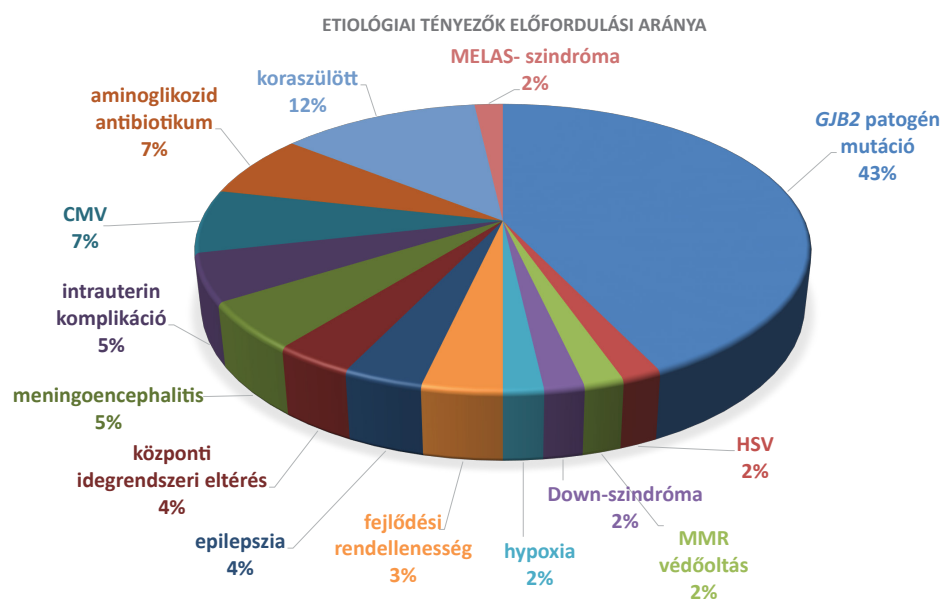
Infekciós eredet 9 esetben volt valószínűsíthető. 3 esetben meningoencephalitis kapcsán (1 gyermeknél varicella zoster volt kimutatható) alakult ki halláscsökkenés. 4 esetben CMV-fertőzést igazoltak, valamint 1 gyermeknél intrauterin herpes simplex kapcsán alakult ki feltételezhetően a halláscsökkenés. Egy gyermeknél kanyaró elleni védőoltást követően detektálták a halláscsökkenést.

A ritkább etiológiai tényezők közül feltételezhető az ototoxicus antibiotikum adása kapcsán fellépő halláscsökkenés, mely 4 gyermek esetében fordult elő. Újszülöttkori hypoxia 1 esetben, intrauterin komplikáció (fetofetalis transfúzió, terhességi toxæmia) 3 esetben fordult elő. Két gyermeknél súlyos fokú epilepsziához, 1 gyermeknél Down-szindrómához társuló súlyos fokú halláscsökkenést diagnosztizáltunk. A 13 koraszülött gyermekből 7 esetben önmagában a születés idejével magyarázható a halláscsökkenés. Hat koraszülöttnél multifaktoriális eredet igazolódtott.

33 betegnél a jelenleg elérhető vizsgálatokkal etiológiai tényezőt nem tudtunk azonosítani. Eredményeinket a 3. ábra mutatja.

## Következtetés

Veleszületett halláscsökkenés 1–3 esetben fordul elő 1000 újszülöttnél. A gyermekkori halláscsökkenések esetén döntő fontosságú a halláscsökkenés időbeli kialakulása. A beszédtanulás intenzív időszaka 1,5 éves kortól 3 éves korig tart. Ismert, hogy a halló pályák érése 6 éves



3. ábra

Az etiológiai tényezők előfordulási aránya beteganyagunkban. A legnagyobb arányban a *GJB2*-gén patogén mutációi fordulnak elő (az idiopathiás eseteket nem ábrázoltuk)

CMV = cytomegalovírus; HSV = herpes-simplex vírus; MELAS-szindróma = mitokondriális encephalopathia-laktacidózis-stroke szindróma; MMR = mumpsz-morbilli-rubcola védőoltás

korban záródik le. A rehabilitáció sikerességét alapvetően meghatározza, ha praelingualis halláscsökkenés esetén még a hallópályák érésének lezáródása előtt megtörténik a rehabilitáció [3]. Amennyiben a gyermek a 3 éves kort eléri, és előtte nem kapott hatékony rehabilitációt hallókészülékkel és speciális szurdopedagógiai fejlesztéssel, úgy a cochlearis implantációtól teljes körű beszédértés már nem várható, a gyermek csak pár szavas szókinccsel fog rendelkezni. Azokban az esetekben, amikor a súlyos fokú halláscsökkenést közvetlenül születés után vagy a születés utáni néhány hónapban diagnosztizáljuk, féléves kortól nagy teljesítményű, hallásmaradványra adható hallókészülékkel kell megkezdeni az ellátást, és a gyermeket korai fejlesztésben kell részesíteni. A halláscsökkenés bizonyításában az objektív hallásvizsgáló módszereknek és a genetikai vizsgálatoknak van döntő szerepük. Amennyiben az objektív hallásvizsgáló módszerek 90 decibel vagy annál rosszabb hallásküszöböt igazolnak, javasolt a minél korábbi cochlearis implantáció, mely féléves kortól elvégezhető, és lehetőleg 3 éves korig meg kell történnie [3]. Az időben elvégzett cochlearis implantáció a súlyos fokú perceptor halláscsökkenéssel rendelkező gyermekek számára, akiknél egyéb rendellenesség nem áll fenn, teljes beszédfejlődést biztosít, integrált oktatásban vehetnek részt, idegen nyelvet tudnak tanulni, hangszeren is megtanulhatnak játszani [15]. Azoknál a gyermekeknél, akik részesültek megfelelő hallókészülékes fejlesztésben, de a beszédértés és a beszédprodukció a halláscsökkenés súlyossága miatt nem kielégítő, mindenképpen javasolt az implantáció. A késői implantáció, megfelelő speciális fejlesztéssel kiegészítve, a hallást lényegesen tudja javítani, a beszédfejlesztésben segítséget nyújthat, szájról olvasással kiegészítve növeli a beszédértés eredményességét [16]. A gyermekek esetében a családi, szociális háttérnek és a számukra elérhető vagy hátrányos helyzetük miatt éppen elérhetetlen szurdopedagógiai fejlesztésnek döntő jelentősége van.

Cochlearis implantáción átesett beteganyagunkból kiemelendő, hogy a legnagyobb arányban – 71 esetben – praelingualis halláscsökkenetek kerültek implantációra. Elmondhatjuk, hogy 79 betegnél kezdtük meg időben a megfelelő műtéti rehabilitációt. Emellett azt is fontos hangsúlyoznunk, hogy az eredményes újszülöttkori hallásszűrés ellenére is nap mint nap találkozunk olyan veleszületett süket gyermekekkel, akik különböző okok miatt csak 3 éves koruk után kerültek a megfelelő ellátóhelyre. Gyermekek betegünk közül 10 (11,2%) veleszületett súlyos fokú halláscsökkenéssel rendelkező beteg csak 6 éves kora után, a praelingualis implantáltjaink között 40 beteg (44,9%) 4 és 6 éves kor között került implantációra (44,9%). Ezen arányok nagyon magasak, ezért fontos kiemelni, hogy veleszületett halláscsökkenés gyanúja esetén a gyermeket ellátó orvoskollégák időben a megfelelő centrumba irányítsák ezeket a betegeket. A 2015 óta hatályos, jogszabályba foglalt újszülöttkori hallásszűrés-protokoll részletesen taglalja a gyermekkori hallásszűrés időpontját és az ellátóinté-

ményt [5]. Az új protokolltól elvárhatóan és 2015 óta érzékelhetően a gyermekek fiatalabb életkorban kerülnek a megfelelő centrumba, így azt várhatjuk, hogy a 3 éves kor előtti implantációk aránya növekedni fog, és minél több gyermek tud a megfelelő rehabilitációban részesülni.

Emellett eredményeink rávilágítanak a genetikai vizsgálatok fontosságára. A szakirodalom alapján a nem szindrómás halláscsökkenések 70%-ában genetikai eredet igazolható. Jelenleg a társadalombiztosító által rutinszerűen elérhető diagnosztikai eljárás a *GJB2*-gén szekvenanciaanalízise. Ez a gén áll a leggyakrabban a nem szindrómás halláscsökkenések háttérében. Beteganyagunkról elmondhatjuk, hogy 46,5%-ban igazolódott a *GJB2*-génben patogén eltérés. A leggyakoribb mutáció a c.35delG-mutáció, mely beteganyagunkban 38,8%-os allélfrekvenciát jelent. Ez a mutáció Európában a leggyakoribb patogén eltérés, homozigótahordozás esetén súlyos fokú halláscsökkenés, míg compound heterozigóta formában a halláscsökkenés széles spektruma alakulhat ki [17]. Korábbi tanulmányunkban, melynek során felnőtt és gyermek, kisfokútól súlyos fokig terjedő halláscsökkenéssel rendelkező betegek körében vizsgáltuk a különböző mutációk előfordulása és klinikai megjelenésük közötti összefüggést, csak 12,6%-os c.35delG-allélfrekvenciát találtunk [18]. Jelen vizsgálatunk rámutat, hogy a súlyos fokú halláscsökkenett betegek között nagy találati eredményt kapunk, így ezt a genetikai vizsgálatot elsősorban ebben a betegpopulációban érdemes elvégezni. A 38,8%-os c.35delG-allélfrekvencia a környező európai országokhoz hasonló előfordulást jelent [19–22]. Kiemelendő, hogy a technika fejlődésével megjelentek az újgenerációs szekvenálások (NGS), melyek előnye, hogy génpanelek alapján egyszerre több száz gén szekvenanciaanalízist tudják elvégezni egyetlen mintából. Tekintettel arra, hogy a halláscsökkenések háttérében eddig több mint 200 gént azonosítottak, a jövőben ezek a vizsgálatok nagy szerephez fognak jutni. Nyugat-Európában pedig már rutinszerűen alkalmazzák a diagnosztikus lépésben. Külföldi egyetemekkel együttműködve szerzett saját tapasztalataink azt mutatják, hogy jól megválogatott betegpopuláció esetén NGS használatával 50%-ban találhatunk olyan patogén eltérést, mely a veleszületett halláscsökkenés háttérében állhat.

A genetikai eredet mellett 10,1%-ban igazolódott infekciós eredet a halláscsökkenés háttérében. Kritikus jelentősége van a meningitis kapcsán kialakult halláscsökkenésnek. Három gyermeknél lépett fel meningoencephalitis követően sükettség. Jellemzően bakteriális fertőzés, *Pneumococcus*-, *Meningococcus*-, *H. influenzae*-meningitis kapcsán alakul ki a leggyakrabban a kórkép, de egyéb kórokozók is szerepet játszhatnak. Jelentősége abban áll, hogy az aquaeductus cochlearison keresztül a subarachnoidealis tér és a belső fül folyadéktere közlekedik egymással, a gyulladás a belső fülbe tud terjedni. Ennek kapcsán kezdetben fibrosis, majd ossificatio léphet fel, a csigában stenosis alakul ki. A fibrosis már 4 héttel a

meningitist követően kimutatható. Progressziója bizonytalan gyorsaságú, azonban elmondható, hogy az esetek döntő többségében kétoldali szűkület jelentkezik [23]. A stenosis kimutatásában belsőfül-HRCT- és T2-súlyozású célzott belsőfül-MR-vizsgálat segíthet. A kialakult szűkület a későbbiekben az elektróda bevezetését akadályozhatja, így fontos, hogy ezek a gyermekek – illetve felnőttek is! – a meningitist követően mihamarabb, de legkésőbb fél évvel a betegség kialakulását követően lehetőség szerint bilaterális implantációra kerüljenek. Ezt meghaladó időintervallum esetén a cochlearis implantáció elvégzése nehézségbe ütközhet, a beteg rehabilitációját más módszerrel pedig elvégezni nem lehet.

Eredményeinkből továbbá fontos kiemelni a humán cytomegalovírus (CMV) okozta fertőzöttség arányát. 4 esetben találtunk intrauterin vagy perinatalis korban igazolt fertőzést. 3 gyermeknél egyértelműen liquorból igazolt CMV-fertőzés volt kimutatható, mindhárom gyermeknél koponya-MR-vizsgálat során egyéb intracranialis elváltozások (subependymalis cysták, temporális fehérállományi elváltozások) is alátámasztották a diagnózist. 1 gyermek esetében MR-vizsgálat nem történt, vagy tekintettel a retrospektív vizsgálatra, ez nem lett regisztrálva. Magyarországi becslést adatok alapján a gyermekek 1–2%-a születik congenitalis CMV-fertőzéssel (cCMV), és ebből 10–15%-nál jelentkezik a fertőzés tünetes formában [24]. Congenitalis CMV esetén 12,6%-ban alakul ki a későbbiekben halláscsökkenés. A szimptomás betegeknél 1 : 3 arányt jelent, és döntően kétoldali nagy-, illetve súlyos fokú halláscsökkenést okoz. Az aszimptomás betegeknél 1 : 10 arányban alakul ki, és inkább progresszív, uni- vagy bilaterális nagy-súlyos fokú halláscsökkenést okoz [25]. Fontos kiemelni, hogy congenitalis CMV-fertőzést a születést követő 3. hétig az újszülöttről vett nyál- vagy vizeletmintából lehet kimutatni. Amennyiben a minta 3 hetes kor után kerül levételre, úgy a congenitalis és a szerzett CMV-fertőzést már nem lehet megkülönböztetni. Ennek a terápia szempontjából lehet jelentősége. Konzervatív kezelésként szóba jön ganciklovir vagy valganciklovir adása; az ezzel foglalkozó tanulmányok többsége 1 hónapos korig megkezdett terápia esetén azt mutatta ki, hogy jelentős javulás érhető el a halláscsökkenés kialakulása szempontjából [26]. A cochlearis implantáció kimeneteléről elmondható, hogy szimptomás cCMV esetén általában lassabb beszédfejlődéssel kell számolni, aminek oka egyelőre ismeretlen, többek között lehet a CMV okozta egyéb neurológiai deficit következménye [26].

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a vizsgált betegpopuláció 62,9%-ában tudtuk kimutatni a súlyos fokú halláscsökkenés okát. Az időben megkezdett rehabilitáció a gyermek egész életére kihat. Cochlearis implantációval a süket gyermekek halláshoz köthető életminőségét a normálisan hallókéhoz lehet hasonlóná tenni, ami az egyén, illetve a társadalom működése szempontjából is alapvető fontosságú. A megfelelő rehabilitációhoz való eljuttatás mindannyiunk közös felelőssége.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** K. N. végezte az adatelemzést és a cikkírást. Gáborján A., Sz. M. szakmai felügyelete mellett történt a kutatás. T. L., K. M. a cochlearis implantációkat végezte. M. M. J., Gál A. a genetikai vizsgálatokat felügyelte. B. I. szurdopedagógiai szaksegítséget nyújtott. Sz. Á. PhD-témavezetőként instruált. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2151–2164.
- [2] Hungarian Central Statistical Office. Hungary, 2017. [Központi Statisztikai Hivatal. Magyarország, 2017]. Available from: <http://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/mo/mo2017.pdf> [accessed: October 2018]. [Hungarian]
- [3] Sharma A, Campbell J. A sensitive period for cochlear implantation in deaf children. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(Suppl 1): 151–153.
- [4] Teoh SW, Pisoni DB, Miyamoto RT. Cochlear implantation in adults with prelingual deafness. Part I. Clinical results. *Laryngoscope* 2004; 114: 1536–1540.
- [5] Ministry of Human Capacities – State Secretariat for Healthcare. Protocol of age related hearing screening in the age between 0–18 year old and the rehabilitation process of children with hearing loss. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a 0–18 éves korú gyermekek teljes körű, életkorhoz kötött hallásszűréséről és a kiszűrt gyermekek gondozásba, rehabilitációba vételéről.] Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság, Budapest, 2015. Available from: [http://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2203/fajlok/0\\_18\\_eves\\_koru\\_gyermekek.pdf](http://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2203/fajlok/0_18_eves_koru_gyermekek.pdf) [accessed: October 2018]. [Hungarian]
- [6] Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear* 2014; 18: 2331216514541361.
- [7] Fallahi S, Rostami A, Nourollahpour Shiadeh M, et al. An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018; 47: 133–140.
- [8] Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(Suppl 4): S182–S184.
- [9] Kraft CT, Malhotra S, Boerst A, et al. Risk indicators for congenital and delayed-onset hearing loss. *Otol Neurotol.* 2014; 35: 1839–1843.
- [10] Denoyelle F, Weil D, Maw MA, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 2173–2177.
- [11] Martínez AD, Acuña R, Figueroa V, et al. Gap-junction channels dysfunction in deafness and hearing loss. *Antioxid Redox Signal.* 2009; 11: 309–322.
- [12] The Connexin-deafness homepage. Connexins and deafness. Available from: <http://davinci.crg.es/deafness/> [accessed: April 2018].
- [13] Sommen M, Wuyts W, Van Camp G. Molecular diagnostics for hereditary hearing loss in children. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017; 17: 751–760.

- [14] Ostojčić S, Djoković S, Dimić N, et al. Cochlear implant – speech and language development in deaf and hard of hearing children following implantation. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68: 349–352.
- [15] Stordahl J. Song recognition and appraisal: a comparison of children who use cochlear implants and normally hearing children. *J Music Ther.* 2002; 39: 2–19.
- [16] Teoh SW, Pisoni DB, Miyamoto RT. Cochlear implantation in adults with prelingual deafness. Part II. Underlying constraints that affect audiological outcomes. *Laryngoscope* 2004; 114: 1714–1719.
- [17] Marlin S, Feldmann D, Blons H, et al. *GJB2* and *GJB6* mutations: genotypic and phenotypic correlations in a large cohort of hearing-impaired patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131: 481–487.
- [18] Kecskeméti N, Szőnyi M, Gáborján A, et al. Analysis of *GJB2* mutations and the clinical manifestation in a large Hungarian cohort. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275: 2441–2448.
- [19] Popova DP, Kaneva R, Varbanova S, et al. Prevalence of *GJB2* mutations in patients with severe to profound congenital non-syndromic sensorineural hearing loss in Bulgarian population. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269: 1589–1592.
- [20] Seeman P, Malíková M, Rasková D, et al. Spectrum and frequencies of mutations in the *GJB2* (*Cx26*) gene among 156 Czech patients with pre-lingual deafness. *Clin Genet.* 2004; 66: 152–157.
- [21] Lazăr C, Popp R, Trifa A, et al. Prevalence of the c.35delG and p.W24X mutations in the *GJB2* gene in patients with nonsyndromic hearing loss from North-West Romania. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74: 351–355.
- [22] Danilenko N, Merkulava E, Siniauskaya M, et al. Spectrum of genetic changes in patients with non-syndromic hearing impairment and extremely high carrier frequency of 35delG *GJB2* mutations in Belarus. *PLoS ONE* 2012; 7: e36354.
- [23] Durisin M, Bartling S, Arnoldner C, et al. Cochlear osteoneogenesis after meningitis in cochlear implant patients: a retrospective analysis. *Otol Neurotol.* 2010; 31: 1072–1078.
- [24] National Center of Epidemiology's information about the microbiological screening examinations in pregnancy. [Az Országos Epidemiológiai Központ tájékoztatása a várandósok mikrobiológiai szűrővizsgálatairól.] *Epinfo* 2012; 19: 585–591. [Hungarian]
- [25] Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: 972–982.
- [26] Shin JJ, Keamy DG Jr, Steinberg EA. Medical and surgical interventions for hearing loss associated with congenital cytomegalovirus: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 144: 662–675.

(Gáborján Anita dr.,  
Budapest, Szigony u. 36., 1083  
e-mail: gaborjan.anita@gmail.com)

## MEGHÍVÓ

Az Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő  
Tudományos Bizottsága tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

Időpont: 2019. június 20. (csütörtök) 14.00 óra

Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Téma: A nyelvészavar ellátásának multidiszciplináris megközelítése

Üléselnök: Prof. Dr. Jánosi András és Dr. Folyovich András

### Program:

Szabó Pál Tamás (Neurológiai Osztály): A nyelvészavar ágy melletti vizsgálata	10 perc
Prof. Dr. Hirschberg Andor (Fül-Orr-Gége és Szájsebészeti Osztály): A nyelvészavar fül-orr-gégészeti vonatkozásai	10 perc
Dr. Németh Anikó (I. Belgyógyászati-Gasztroenterológiai Osztály): A dysphagia gasztroenterológiai okai	10 perc
Dr. Lukovich Péter (Sebészeti Osztály): A nyelvészavar a sebész szemszögéből	10 perc
Dr. Folyovich András (Neurológiai Osztály): Neurogén nyelvészavarok	10 perc
Kovács Éva (Országos Onkológiai Intézet): Táplálásterápia nyelvészavar esetén. A dietetikus szerepe	10 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!