

Geneettiset kuuloviat ja niiden fenotyypit Varsinais-Suomessa

Ella Muittari
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteellinen tiedekunta
Turun yliopisto
10/2022
Ohjaajina Elisa Rahikkala, Jami Rekola ja Maria
Haanpää

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

MUITTARI, ELLA: Geneettiset kuuloviat ja niiden fenotyypit Varsinais-Suomessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 27 s.

Perinnöllisyyslääketiede

Lokakuu 2022

Kuulovika on yleisin aistipoikkeavuus. On arvioitu, että synnynnäisistä sensorineuraalisista kuulovioista miltei puolet on geneettisiä. Loppuosa kuulovioista on hankinnaisia ja etiologialtaan tuntemattomiksi jääneitä. Luultavimmin osa tuntemattomaksi jääneistä kuulovian aiheuttajista on geneettisiä, mutta tämän hetkisin menetelmin ei syitä ole täsmällisesti pystytty osoittamaan. Geneettisten kuulovikojen joukko on laaja, ja nykyään tunnetaan jopa tuhansittain geenivariantteja, jotka aiheuttavat kuulovammaisuutta. Suurin osa geneettisistä kuulovammoista on ei-syndroomisia ja autosomissa resessiivisesti periytyviä. Maailmanlaajuisesti yleisin on *GJB2* -geenivirhe, joka aiheuttaa arviolta jopa puolet ei-syndroomisista kuulovioista.

Turun lääketieteellisen genetiikan laboratoriossa on kehitelty ja tehty jo useamman vuoden ajan kuulovammaisuuden geneettisiä taustatekijöitä kartoittavia geenipaneelitutkimuksia yhdessä Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) korvalääkärien kanssa. Otogeenipaneelia on käytetty TYKS:ssa vuodesta 2019 alkaen. Tässä tutkimuksessa selvitettiin otopaneeliin kuuluvien kuulovikojen keskinäisiä lukusuhteita Varsinais-Suomessa. Tutkimuksessa tarkasteltiin potilaita, joille oli tehty 5/2019–5/2021 välisenä aikana Tyks genomiikan otopaneeli-geenitutkimus. Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena. Otopaneeliin lähetetään kaikenikäisiä potilaita mm. korva- ja perinnöllisyyslääketieteen klinikasta. Näiden potilaiden sairauskertomukset, kuulokäyrät ja geenitutkimukset käytiin läpi ja geenipaneelin tuloksia verrattiin kansainvälisiin julkaisuihin eri geenivirheiden sekä genotyyppi-fenotyyppi tietojen osalta. Tilastollista merkitsevyyttä eri alaryhmien välillä analysoitiin käyttämällä χ^2 testiä.

Eri alaryhmien väliltä löytyi tilastollisesti merkitsevä ero, kun vertailtiin niitä potilaita, joiden kuulokäyrä oli U-mallinen ja niitä, joiden kuulokäyrä oli jonkin muun mallinen. Geenivirhe todettiin useammin niiden potilaiden kohdalla, joiden kuulokäyrä oli U-mallinen (56,3 %) verrattuna potilaisiin, joiden kuulokäyrä oli jonkin muun mallinen (33,6 %) ($p = 0,038$). Prelinguaalisesti diagnosoiduilta potilailta todettiin useammin geenivirhe (54,8 %) kuin postlinguaalisesti diagnosoiduilta (40,0 %), mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,221$). Yksi tärkeimmistä löydöksistä oli otogeenipaneelin korkea diagnostinen osuvuus, mikä antaa viitteitä siitä, että testiä tehdään edelleen turhan tiukoin kriteerein.

Avainsanat: kuulovika, genetiikka, geenipaneeli, geenivirhe

SISÄLLYSLUETTELO

- 1. Johdanto**
- 2. Tutkimuksen teoreettinen tausta**
 - 2.1. Kuulo
 - 2.1.1. Korvan sekä kuuloaistinelimen rakenne ja toiminta
 - 2.1.2. Kuulovikojen luokittelu
 - 2.1.3. Kuulon tutkiminen
 - 2.1.4. Kuulovian vaikeusaste
 - 2.1.5. Kuulovika suhteessa kielenkehitykseen
 - 2.2. Geenivirheiden aiheuttamat kuuloviat
 - 2.2.1. Jaottelu
 - 2.2.2. Luokittelu
 - 2.2.3. Syndroomiset kuuloviat
 - 2.2.4. Mekanismi kuulovian taustalla
- 3. Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimuskysymykset**
- 4. Tutkimusaineisto ja tutkimusmenetelmät**
- 5. Tulokset**
 - 5.1. Geenivirheet
 - 5.1.1. Geenivirheiden esiintyvyys
 - 5.1.2. Geenivirheiden periytyvyys
 - 5.1.3. Geenivirheiden tsygositeetti
 - 5.2. Sukupuolijakauma
 - 5.3. Sukuanamneesi
 - 5.4. Etnisyys
 - 5.5. Kuuloviat
 - 5.5.1. Kuulovika suhteessa kielenkehitykseen
 - 5.5.2. Vaikeusaste
 - 5.5.3. Kuulokäyrän malli
- 6. Pohdinta**
Lähdeluettelo

1. JOHDANTO

Kuulovika on yleisin aistipoikkeavuus, ja noin 750 000 suomalaisella on kuulovika. 1-2 vastasyntyneellä 1000:sta on kuulon heikkenemä. Suomessa syntyy vuosittain 60-80 lasta, jolla on vaikea tai keskivaikea kuulovamma. Kuulovian prevalenssi lisääntyy iän myötä, ja yli 75-vuotiaista kaksi kolmesta kärsii kuulovaikeuksista (Aarnisalo ym.). Kuulovian syyt voivat olla hankinnallisia tai geneettisiä. On arvioitu, että *GJB2*-geenivirhe on maailmalla yleisin, ja tätä on aiemmin testattu kohdennetusti ensisijaisena tutkimuksena Suomessa monessa yksikössä.

Turussa 2019 on otettu käyttöön nykyään 163 geenivirhettä sisältävä otogeenipaneeli, joka on toiminut varsinaissuomalaisessa väestössä ensisijaisena tutkimuksena geneettistä kuulovikaa epäiltäessä. Jos lähisuvussa on tiedossa kuulovikaan liittyvä geenivirhe, on lähdetty liikkeelle suvussa tunnetun geenivirheen tutkimuksesta. Turussa käytössä oleva geenipaneeli oli alkuun jaettu kahteen: ei-syndroomisia geenivirheitä sisältävään paneeliin ja syndroomisia geenivirheitä sisältävään paneeliin. Kokemus geenipaneelien tilatuista määristä kuitenkin pian osoitti, että paneelit voitaisiin yhdistää yhdeksi kokonaisuudeksi, OTOALL-paneeliksi. Tutkielmassa tarkastellaan aikavälillä 5/2019 –5/2021 tutkittuja geenipaneeleita, niiden löydöksiä ja potilaiden fenotyyppejä.

Tutkielmani tavoitteena on osoittaa klinikoille, millaisille kuulovammapotilaille tulisi etiologisena tutkimuksena kohdentaa geenipaneelitutkimus. Lisäksi tutkimus antaa lisätietoa geenivirheiden kirjosta varsinaissuomalaisessa väestössä.

Tutkimusta lähdettiin tekemään kahtena rinnakkaisena projektina, joista toinen on LK Helmi Rauhaniemen työstettävänä. Projekteista tehtiin yhteinen kattava tutkimussuunnitelma. Oleellisena erona projekteissa oli, että tämä projektini keskittyy OTOALL-geenipaneelin tuloksiin ja LK Helmi Rauhaniemen projekti keskittyy enemmän siihen, keille potilaille on ylipäättään tarjottu geenitutkimuksia. Osa luvuista – tutkimuksen teoreettinen tausta, tarkoitus ja tutkimusongelmat sekä aineisto ja tutkimusmenetelmät – ovat peräisin yhteisestä tutkimussuunnitelmasta ja siten tekstit osin päällekkäisiä.

2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 Kuulo

2.1.1 Korvan sekä kuuloaistinelimen rakenne ja toiminta

Korvan tehtävänä on vastaanottaa ja johtaa ääntä, joka fysikaalisesti on väliaineen värähtelyä, paineaaltoja. Sisäkorvassa värähtely muutetaan sähköimpulsseiksi, jotka sitten johdetaan kuuloaivokuorelle, jolloin syntyy kuuloaistimus. Korva jaetaan ulko-, väli- ja sisäkorvaan. Ulkokorvaan kuuluu korvalehti, jonka tehtävä on kerätä ja koota paineaallot, sekä korvakäytävä. Korvakäytävää pitkin paineaallot etevät tärykalvolle, joka erottaa ulko- ja välikorvaa. Tärykalvo ja edelleen siihen kiinnittynyt kolmesta pienestä kuuloluusta muodostunut kuuloluuketju alkaa värähtelemään. Värähtely johtuu kuuloluuketjusta sisäkorvaan, jossa simpukaksi kutsutun luisen rakenteen sisäinen tyvikalvo värähtelee, mikä johtaa siihen kiinnittyneiden liikettä aistivien karvasolujen painumiseen ja siten aktivoitumiseen. Aktivaatio saa aikaan hermoimpulssin, joka johtuu kuulohermoja pitkin aivorunkoon ja edelleen kuuloaivokuorelle. Varsinainen ääniäistimus ja sen tulkinta syntyy vasta isoivojen temporaalilohkoissa sijaitsevilla kuuloaivokuorilla.

2.1.2. Kuulovikojen luokittelu

Kuulovikojen luokittelutapoja on monia. Ne voidaan luokitella kuulovian aiheuttaman mekanismin, vaikeusasteen, hankinnallisuuden tai ilmaantumishetken kielenkehityksen vaiheen mukaan. Tyypiltään kuuloviat voivat olla sensorineuraalisia eli aistimistyyppisiä, konduktiivisia eli johtumistyyppisiä, tai sekatyypisiä. Konduktiiviset kuuloviat johtuvat äänen muodostamien paineaaltojen etenemisen estymisestä ulko- ja välikorvassa. Sensorineuraalisessa kuuloviassa häiriö on äänen mekaanisen luonteen muuntamisessa sähköiseen muotoon hermoimpulsseiksi, jotka johtuvat aivorunkoon ja edelleen temporaalilohkon kuuloaivokuorelle. Häiriö voi tällöin olla sisäkorvassa simpukassa tai aistinsoluissa tai kuulohermossa. Sensorineuraalisia kuulovikoja ovat mm. ikäkuulo, meluvammat, ototoksiset vammat, Menieren tauti ja suuri osa geneettisistä kuulovioista. Konduktiivisia kuulonalenemia aiheuttaa mm. korvakäytäväatresia, korvavaha, kuuloluuketjun vauriot, otoskleroosi, korvatulehdusten ja nuhakuumeen aiheuttama välikorvan neste. Tämän tyyppiset välikorvaeritteen aiheuttamat kuulonalenemat ovat tyypillisiä etenkin nuorimmalla väestöluokalla. Sekatyypisissä kuulovioissa on sekä konduktiivista, että sensorineuraalista komponenttia.

2.1.3. Kuulon tutkiminen

Kuulon perustutkimus on audiometria, jolla mitataan tutkittavan kykyä kuulla eritaajuisia ääniä (Hz, hertsi), sekä niiden voimakkuuksia (dB, desibeli). Tutkittavan korviin ilmajohtetaan piippauksia ja tutkittava itse ilmaisee kuullessaan piippauksen. Kuulokynnys on hiljaisin äänenvoimakkuus, jolla potilas luotettavasti kuulee. Luujohtomittauksessa luujohtovärähtelijä värähtelee tutkittavan kallon pinnassa, ja saadaan tieto sisäkorvan kyvystä ottaa ääntä vastaan. Edellä mainittujen mittausten lisäksi tehdään usein puheaudiometria, josta saadaan tulokseksi puhekynnys, joka on sanojen äänenvoimakkuus, kun puolet kuulluista sanoista kuullaan oikein. Puheentunnistuskyky (erotuskyky) tutkitaan selkeästi puhekynnyksen ylittävällä äänenpainetasolla. Tuloksena saadaan osuus sanoista, jotka kuullaan oikein. Tutkimuksen äänenvoimakkuustaso säädetään erotuskykyä tutkittaessa potilaskohtaisesti potilaalle parhaalle mahdolliselle äänenvoimakkuudelle. Audiometriasta saadaan audiogrammi eli kuulokäyrä. Sensorineuraalisissa kuulovioissa ilmajohto- sekä luujohtokynnykset ovat samalla tasolla. Konduktiivisissa kuulovioissa luujohtokynnykset ovat normaaleja, mutta ilmajohtokynnykset suurentuneita. Sekatyypisissä kuulovioissa luujohtokuulokynnykset ovat suurentuneet, mutta ilmajohtokynnykset ovat niitä suurempia.

Sensorineuraalisia kuulovikoja on mm. ikäkuulo, meluvammat sekä geneettiset kuuloviat pääasiassa. Ikäkuuloon liittyvässä kuulon heikkenemisessä tyypillistä on korkeiden taajuuksien affisioituminen ensin ja edelleen muiden taajuuksien huononeminen pikkuhiljaa kuulovian edetessä. Meluvammassa audiogrammissa nähdään tyypillisesti yksittäisen taajuuden kohdalla terävä V-mallinen kuoppa. Terävä kuoppa laajenee ja syvenee altistuksen jatkuessa vuosien saatossa. (Löppönen ym.). U-malliset käyrät, joissa useampi kuin yksi keskitaajuuksista on alentunut niin, että audiogrammiin piirtyy U-muoto, on yleisesti assosioitu geneettisiin kuulovikoihin. Englanninkielisessä kirjallisuudessa U-mallista käyrää kuvaillaan ”cookie-bite”-mallina. V-mallisella kuulokäyrällä tarkoitetaan kuulokäyrän mallia, joka muodostuu, kun yksi keskitaajuuksista on alentunut. Tässä syventävien opintojen tutkimuksessa sekä tutkielmassa potilaiden kuulokäyrien mallia luokiteltiin korkeille taajuuksille painottuviksi (esim. ikäkuulo), keskitaajuuksille painottuviksi, tasaisesti laskeneiksi, U-mallisiksi sekä V-mallisiksi (esim. meluvammat).

Pienillä lapsilla ei perinteisen audiometrian suorittaminen ole mielekäästä huonon ko-operaation ja tulosten epäluotettavuuden vuoksi, ja havainnointiin perustuva kuulontutkimus (pään kääntäminen äänen suuntaan) on epävarmaa. Kuitenkin kielen kehityksen kannalta on olennaisen tärkeää saada luotettavaa tietoa tutkittavan kuulon tasosta. Pienillä lapsilla kuulontutkimus tehdään aivorunkoaudiometrialla (ABR), jossa mitataan aivosähkökäyrää toistetusti samanlaisen

ääniärsyksen jälkeen ja josta lasketaan aivojen vasteista keskiarvo. Nämä aivorunkovasteet ovat mitattavissa nukkuvalta sekä kevyesti nukutetulta tutkittavalta.

Otoakustinen emissio (OAE) mittaa sisäkorvaan etenevän äänen aiheuttamaa aktiivista liikettä uloimmissa sisäkorvan aistinsoluissa ja niiden liikkeen tuottamaa ääntä. Jos OAE:ssa saadaan vaste, on se viittaus likimain normaalisti toimivasta sisäkorvasta. OAE tehdään Suomessa jokaiselle vastasyntyneelle kuulon seulontatutkimuksena ennen kotiutumista synnytyslaitokselta. Seulaan jää alle 4 % tutkituista, kun huonokuuloisia lapsia on vain n. 0,5 % lapsista. Tutkimuksessa normaali vaste ei kuitenkaan takaa normaalia kuuloa, sillä kuuloradassa vika voi olla keskushermoston ja sisäkorvan aistinsolujen välissä, jolloin OAE on positiivinen, vaikka sähköinen impulssi ei kuuloaivokuorella välittyisikään.

2.1.4. Kuulovian vaikeusaste

Luokittelu vaikeusasteen mukaan tapahtuu BEHL-luvun (better ear hearing level) perusteella. BEHL on paremmin kuulevan korvan kuulokynnysten keskiarvo eli PTA (pure tone average), joka kuvaa puheen kuulemisen kannalta tärkeää 0,5–4 kHz:n välistä taajuusaluetta. PTA saadaan 0,5, 1, 2 ja 4 kHz:n ääneksiä vastaavien desibelien keskiarvosta ja on kuulokynnys (STM, EU ja WHO). BEHL on normaali 20 dB saakka. Lievää kuulovikaa edustaa kuulokynnysväli 20–40 dB, keskivaikeaa 40–70 dB ja vaikeaa 70–95 dB. Erittäin vaikeassa kuuloviassa BEHL on 95 dB tai enemmän.

Näissä syventävissä opinnoissa käytetään WHO:n määritelmää kuulovioista. Kuulovian vaikeusaste sekä kuntoutustarve määräytyy siten paremman korvan mukaan.

2.1.5. Kuulovika suhteessa kielenkehitykseen

Kuulovian ilmaantuminen suhteessa kielenkehityksen vaiheeseen määrittää, onko kuulovika prelinguaalinen, eli tullut ennen puheen kehittymistä vai postlinguaalinen, eli tullut puheen kehittymisen jälkeen. Varhaislapsuuden hankinnaiset kuuloviat voivat liittyä prenataalsiin infektioihin kuten sytomegalovirus- ja herpesvirusinfektiot tai äidin raskauden aikana käyttämiin päihteisiin ja lääkkeisiin. Perinataalisia kuulovian aiheuttajia voivat olla enneaikainen syntymä, hypoksemia synnytyksessä ja vastasyntyneen hyperbilirubinemia. Postnataalisia syitä ovat varhaislapsuudessa sairastettu meningiitti ja enkefaliitti (Löppönen ym.), sekä ototoksiset lääkkeet (etenkin aminoglykosidit).

On arvioitu, että pienten lasten kyky oppia kieltä on merkittävästi parempi silloin, kun kielelle on altistuttu jo ensimmäisen puolen vuoden aikana (Kuhl ym.). Siten kuulovikojen oikea-aikainen eli mahdollisimman varhainen tunnistaminen on ensilaatuisen tärkeää kielenkehitykselle.

TYKS:ssä kuuloseula tehdään kahden päivän ikäisenä synnytyssuodeosastolla. Ensin tehdään OAE ja mikäli tässä ei vasteita saada esiin, tehdään automaatti-ABR (aABR). Tarvittaessa tutkimus uusitaan vielä kotiutuessa tai viikon kuluttua. Kuuloseulan läpäisyyn terveillä lapsilla riittää, että OAE on toisessa korvassa positiivinen. Keskosilla taas $\frac{3}{4}$ mittauksista täytyy läpäistä (OAE ja aABR). Mikäli toinen tai molemmat korvat eivät läpäise kuuloseulaa, ohjelmoidaan kuukauden kuluttua tehtäväksi uusi kuulontutkimus.

On arvioitu, että synnynnäisistä ja siten prelinguaalisista sensorineuraalisista kuulovioista miltei puolet on geneettisiä (Corvino ym.). Loppuosa kuulovioista on hankinnaisia ja etiologialtaan tuntemattomiksi jääneitä. Osa näistä tuntemattomaksi jääneistä kuulovian aiheuttajista on luultavimmin geneettisiä, mutta tämänhetkisin menetelmin ei syitä ole täsmällisesti pystytty osoittamaan (Löppönen ym.). Perinnölliset kuuloviat jaetaan syndroomisiin ja ei-syndroomisiin sen mukaan, liittyykö kuulovammaan ulkokorvan tai muun elimen kehityshäiriötä tai muiden elinten toimintahäiriötä. Ei-syndroomisiin voi kuitenkin liittyä väli- ja sisäkorvan kehityshäiriötä (Shearer ym.). Suomalaisessa väestössä suurin osa ($\frac{3}{4}$) geneettisistä kuulovioista on ei-syndroomisia (Aarnisalo ym.).

2.2. Geenivirheiden aiheuttamat kuuloviat

2.2.1 Jaottelu

Nykyarvion mukaan teollisuusmaissa synnynnäisistä kuulovioista jopa 80 %:n arvioidaan olevan geneettisiä (Shearer ym.). Ne voivat periytyä kaikilla mahdollisilla periytymistavoilla. Geneettisistä kuulovioista n. 20 % on syndroomisia ja n. 80 % ei-syndroomisia. Kuten syndroomisetkin ei-syndroomiset kuuloviat jakautuvat edelleen resessiivisesti periytyviin (n. 80 %), dominantisti periytyviin (n. 19 %) sekä mitokondriaalisiin ja X-kromosomi- tai mikroRNA (miRNA)-linkittyneisiin (n. 1 %) (Shearer ym.). Synnynnäinen kuulovika voi olla yhden tai useamman geenin aiheuttama. Vika voi olla sporadinen ja johtua uusista ns. *de novo* geenivirheistä. Lisäksi tunnetaan myös niin kutsuttuja muokkaajageenejä, jotka vaikuttavat toisten geenivirheiden aiheuttaman kuulovian vaikeusasteeseen.

Geneettisten kuulovikojen joukko on laaja. Nykyään tunnetaan jopa tuhansittain patogeenisiä geenivariantteja, jotka aiheuttavat kuulovammaisuutta. Kuten todettu, suurin osa geneettisistä kuulovammoista on ei-syndroomisia ja autosomissa resessiivisesti periytyviä. Ei-syndroomisia peittyvästi periytyviä geenejä tunnetaan lähes 80 (<https://hereditaryhearingloss.org/recessive-genes>). Maailmanlaajuisesti yleisin on *GJB2* -geenivirhe, joka aiheuttaa arviolta jopa puolet ei-syndroomisista kuulovioista.

Autosomissa dominantisti periytyvät ei-syndroomiset kuuloviat ovat resessiivisiä harvinaisempia. Toistaiseksi ei tunneta yhtä geeniä tai geenivirhettä, joka olisi muita yleisempi, mitä dominantisti periytyviin kuulovikoihin tulee. Näitä geenejä tunnetaan nykypäivänä n. 50 (<https://hereditaryhearingloss.org/dominant-genes>).

X-kromosomissa periytyvän, ei-syndroomisen kuulovian aiheuttajista tiedetään tällä hetkellä viisi geeniä ja kuusi geenilokusta (Corvino ym. ja <https://hereditaryhearingloss.org/>). Miehillä nämä geenivirheet aiheuttavat usein vaikeampaa kuulovammaisuutta ja kuulovika todetaan aikaisemmin. X-kromosomissa periytyviä syndroomista kuulovikaa aiheuttavia geenejä tunnetaan ainakin 15; osa näistä on yhdistetty myös ei-syndroomisiin kuulovikoihin (Corvino ym.). Y-kromosomissa periytyvä kuulovika on hyvin harvinainen.

Mitokondriaalisesti periytyvät kuulovikaa aiheuttavat geenivirheet kattavat arviolta n. 1 % synnynnäisistä ja 5–20 % postlinguaalisista kuulovioista (Usami & Nishio).

Vallitsevasti periytyvät ja mitokondriaaliset kuuloviat voivat vaihdella vaikeusasteeltaan runsaasti. Nämä kuuloviat usein etenevät hitaammin kuin resessiivisesti periytyvät. Ei-syndroomiset sensorineuraaliset kuuloviat diagnosoidaan yleensä jo varhaisessa vaiheessa, ne ovat usein prelinguaalisia ja niille on tyypillistä korkeisiin ääniin painottuva kuulonheikkenemä.

2.2.2. Luokitus

Geenivariantit luokitellaan ACMG-luokituksen mukaan (Richards ym.). Luokkia on viisi: hyvänlaatuinen eli benigni, todennäköisesti hyvänlaatuinen, VUS, todennäköisesti patogeeninen ja patogeeninen. Vastaavasti luokat ilmoitetaan numeraalisesti 1–5 siten, että 1 on hyvänlaatuinen ja 5 patogeeninen. VUS eli variant of uncertain significance on variantti, jota ei pystytä luokittelemaan patogeeniseksi tai hyvänlaatuiseksi. Näiden varianttien kohdalla on usein riittämättömästi tai ristiriitaista tietoa niiden merkityksestä yksilölle. VUS-muutosten luokitus täsmentyy sitä mukaa, kun variantista saadaan lisää tutkimusdataa ja sen luonne tulee ilmi. Niiden potilaiden kohdalla, joilla on

VUS-muutos, voidaan myöhemmin palata arvioimaan muutoksen merkitystä kuulovian taustalla (Kankuri-Tammilehto ym.).

2.2.3. Syndroomiset kuuloviat

Syndroomiset kuuloviat voivat periä kaikilla mahdollisilla tavoilla. Kuulovian lisäksi niiden yhteydessä voi ilmetä minkä tahansa elinryhmän sairauksia, esimerkkinä Usherin oireyhtymä ja siihen liittyvä sensorineuraalinen kuulovika sekä silmän verkkokalvon rappeuma. Syndroomista kuulonheikkenemää aiheuttavia geenejä tunnetaan ei-syndroomisten lailla lukuisia. Arviolta n. 30 % synnynnäisistä kuulovioista liittyy erilaisiin oireyhtymiin. Tunnetaan yli 200 sensorineuraalista ja lähes 100 konduktiivista oireyhtymiin liittyvää kuulovikaa (Orphanet-tietokanta).

Usherin oireyhtymä periä autosomaalisesti resessiivisesti ja sen takana tunnetaan lukuisia geenivirheitä. Oireyhtymää on kolmea alatyyppeä. Oireyhtymään liittyy sekä sensorineuraalinen kuulovika, että retinitis pigmentosa. Tyypin 1 potilaat ovat syntymästään kuuroja, kun taas tyypin 2 potilailla esiintyy syntyessään lievästä vaikeaan vaihteleva kuulovika, eikä kuulovika juuri etene. Tyypin 3 liittyy etenevä kuulovika. Euroopassa Usherin syndrooma on yleisin kuurosokeutta aiheuttava syy (Spandau ym.). Näistä tyypin 3 kuuluu suomalaiseen tautiperimään (Pakarinen ym.) ja Suomessa noin 50 % Usheria sairastavista edustaa kyseistä alatyyppeä. Tyypin 3 on yleisesti muualla maailmassa alatyypeistä harvinaisin.

Sticklerin syndrooma voi periä joko autosomaalisesti dominantisti (*COL2A1*, *COL11A1* ja *COR11A2*) tai resessiivisesti (*COL9A1*, *COL9A2* ja *COL9A3*) periäytävänä. Oireyhtymä on sidekudossairaus, johon voi liittyä myopiaa, kaihia, verkkokalvon irtaamaa, kuulovikaa sekä konduktiivisena, että sensorineuraalisena, suulakihalkio, nivelten yliliikkuvuutta ja mitraaliprolapsia. (Robin ym.).

Pendredin syndrooma tai nonsyndroominen akveduktin laajeneminen periä autosomaalisesti resessiivisesti geenissä *SLC26A4*. Tyypillisin oireyhtymän muoto on sisäkorvaperäinen eli sensorineuraalinen kuurous ja struuma tai kilpirauhasen vajaatoiminta. (Genereviews).

2.2.4 Mekanismit kuulovian taustalla

Useimmat tunnetuista kuulonheikkenemään liittyvistä geneeistä vaikuttavat sisäkorvan toimintaan. Niillä on vaikutusta moniin eri solun toimintoihin, kuten tukirakenteisiin (esim. aktiini, myosiini), solujen liitoksiin (esim. konneksiinit), ionikanaviin ja solukuljetukseen.

Konneksiineja ja myosiinia koodaavat geenit ja geeniperheet liittyvät erityisesti autosomissa periytyviin kuulonheikkenemiin. Konneksiiniproteiinit muodostavat kanavia ja solujen välisiä liitoksia (gap junctions). Esimerkiksi *GJB2* (gap junction beta 2), koodaa konneksiini 26 -proteiinia. Sen muodostama kanava osallistuu kaliumionien kierrätykseen, ja sisäkorvan jännitettä ylläpitäen on täten tärkeä proteiini sisäkorvan toiminnan kannalta. Geenin mutaatiot aiheuttavat sisäkorvan kaliumkierron häiriintymisen ja tämän vuoksi kuulovammaisuutta. Yleisin *GJB2*-geenivirhe on c.35delG. *GJB2*-geenivirheet aiheuttavat yleensä resessiivistä, synnynnäistä tai ennen kahden vuoden ikää alkavaa kuulovammaisuutta (Smith & Jones).

Syndroomisissa kuulovioissa esiintyy kuulovian lisäksi muita elinmanifestaatioita tai malformaatioita korvan rakenteissa ja piirteitä, jotka voivat haitata ääniaaltojen siirtymistä ulkokorvasta välikorvaan ja edelleen sisäkorvaan ja muuntumista sähköiseksi impulssiksi (Shearer ym.).

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Geenitiedon ja diagnostiikan ansiosta perinnöllisten kuulovikojen joukko on tullut yhä paremmin diagnosoitavaksi. Turun lääketieteellisen genetiikan laboratoriossa on kehitelty ja tehty jo useamman vuoden ajan kuulovammaisuuden geneettisiä taustatekijöitä kartoittavia geenipaneelitutkimuksia yhdessä Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) korvalääkärien kanssa. Ootogeenipaneelia on käytetty TYKS:ssa vuodesta 2019 alkaen.

Geenipaneelitestauksella on paras diagnostinen arvo silloin, kun potilaan sairaushistoria, kliininen tutkimus ja audiometrinen testaus ei viittaa tiettyyn syndroomiseen kuulovikaan (Shearer ym.). Aikainen perinnöllisen kuulovian tunnistaminen esimerkiksi otopaneelin avulla mahdollistaa jatkotutkimusten optimaalisen suuntaamisen ja erityisesti syndroomiseen kuulovikaan liittyvien muiden oireiden aikaisen tunnistamisen. Kuulovian etiologian selvittäminen voi myös auttaa kuulonkuntoutuksen suunnittelussa. Genetiikan tunteminen auttaa potilaan kuulovian vaikeusasteen kehittymisen ennustamisessa sekä mahdollistaa alusta asti tarkoituksenmukaisen perinnöllisyysneuvonnan tarjoamisen (Corvino ym.). Ootogeenipaneelin tutkimus antaa kuvan otopaneelin diagnostisesta osuvuudesta sekä geneettisten varhaislapsuudessa alkaneiden kuulovikojen määrällisistä suhteista varsinaissuomalaisessa väestössä.

Tutkimuksen tarkoitus on selvittää otopaneeliin kuuluvien kuulovikojen keskinäisiä lukusuhteita Varsinais-Suomessa. Tutkimuksessa tarkastellaan potilaita, joille on tehty vuodesta 2019 alkaen Tyks genomiikan otopaneeli-geenitutkimus.

Perustajavaikutuksen ja sattuman sysäilyn (engl. genetic drift) vuoksi suomalainen geeniperimä on erityinen (Kestilä ym.). Tietyt geenivirheet ovat maantieteellisen eristäytyneisyyden, pienen alkuperäisväestön määrän ja maan asutushistorian vuoksi päässeet yleistymään. Siten väestössämme geenivirheiden jakauma ja yleisyys voivat vaihdella paljonkin kansainväliseen dataan verrattuna. Tutkimus antaa arvokasta tietoa geneettisten kuulovikojen ilmenemisestä ja keskinäisestä jakaumasta varsinaissuomalaisessa väestössä ja mahdollistaa suomalaisen geeniperimän vertaamisen kansainväliseen dataan.

4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena, johon haettiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin rekisterilupa. Tutkimus koostuu kahdesta alaprojektista. Molempien alaprojektien tutkimusaineisto liikkuu saman aihepiirin ympärillä, mutta lähestymistavat eroavat. Tämä syventävien opintojen kirjallinen työ käsittelee alaprojektia koskien TYKS Genomiikan otogeenipaneelin potilasaineistona ja sen analysointia.

Tutkittavat poimittiin TYKS genomiikan vastualueen lääketieteellisen genetiikan NGS-sekvensointipohjaiseen otopaneeliin lähetetyistä potilaista. Otopaneeliin lähetetään kaikenikäisiä potilaita pääasiassa korva- ja perinnöllisyyslääketieteen klinikasta. Otopaneelia on tehty keväästä 2019 alkaen. Tutkimusaineistoon kuuluivat potilaat, joiden näytteet oli otettu aikavälillä 17.5.2019-20.5.2021 eli kahden vuoden ajalta. Aikavälillä otopaneelitutkimus tehtiin 101 potilaalle. Potilasaineistosta jouduttiin kuitenkin jättämään pois viisi potilasta, sillä kliiniset tiedot kliinisestä fenotyypistä kuulovian suhteen olivat puutteelliset. Muuta varsinaista rajausta iän, kuulovian tyyppin, diagnoosin tai kuulovian vaikeusasteen suhteen ei tehty. Täten analysoitavaan aineistoon jäi 96 potilasta. Analyysiin päätyneiden potilaiden sairauskertomukset, kuulokäyrät ja geenitutkimukset käytiin läpi.

Potilasasiakirjoista taulukoitiin potilaiden sukupuoli, ikä diagnoosihetkellä, sukuanamneesi, etnisyys, mahdollinen ei-geneettinen taustasyys, mahdolliset todetut dysmorfiset piirteet, silmäoireet, sukuanamneesi, vanhempien mahdollinen verisukulaisuus ja mahdolliset muut todetut sairaudet.

Kuuloviasta taulukoitiin kuulovian kliininen diagnoosi, kuulovamman vaikeusaste WHO-luokituksella, kuulonalenema desibeleinä, BEHL, PTA kahdesta aikapisteestä etenevyyden arvioimiseksi (aivan nuorimmilta PTA:n sijaan keskiarvo ABR:sta), puhekynnys, erotuskyky, kuulokäyrän kuvaus (tasainen, korkeille tai matalille taajuuksille laskeva, U-muotoinen), kuulon kuntoutustapa (koje, istute) ja bilateraalisuus. Geenivirheistä taulukoitiin todettu geenivirhe ja sen tyyppi, periytyvyys, ACMG-luokka, transkripti, geenivirhe cDNA-muodossa (c.) ja proteiinitasolla (p.), tsygositeetti ja geenivirheen sekä fenotyypin OMIM. Kirjattiin myös, oliko geenivirhe tutkittu vanhemmilta ja selvitetty, oliko kyseessä *de novo* vai vanhemmilta peritty muutos. Tilastollista merkittävyyttä kuulovikojen eri alaryhmien välillä analysoitiin käyttämällä χ^2 testiä.

Geenipaneeliin (OTOALL) kuuluu analysointihetkellä (4/2022) hetkellä 168 geeniä: *ABHD12, ACTG1, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, ANKH, ATP6V1B1, ATP6V1B2, BCSIL, BSND, BTD, CABP2, CACNA1D, CCDC50, CD151, CD164, CDC14A, CDH23, CDKN1C, CEACAM16, CEP78, CHD7, CHSY1, CIB2, CLDN14, CLI5, CLPP, CLRN1, COCH, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COL11A1, COL11A2, CRYM, DCAF17, DCDC2, DIABLO, DIAPH1, DIAPH3, DLX5, DNMT1, DSPP, EDN3, EDNRB, ELMOD3, EPS8, EPS8A2, ESPN, ESRRB, EYA1, EYA4, FGF3, FGFR3, FOXI1, GATA3, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRHL2, GRXCRI, HARS, HARS2, HGF, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, KARS, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, KIT, LHFPL5, LOXHD1, LRP2, LRTOMT, MAN2B1, MANBA, MARVELD2, MET, MGP, MIR96, MITF, MSRB3, MYH9, MYH14, MYO3A, MYO6, MYO7A, MYO15A, NARS2, NDP, NLRP3, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, P2RX2, PAX3, PCDH15, PDZD7, PEX1, PEX6, PEX26, PNPT1, POLR1C, POLR1D, POU3F4, POU4F3, PRPS1, RDX, RMND1, RPS6KA3, SALL1, SALL4, SEMA3E, SERPINB6, SIX1, SIX5, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC26A5, SLC29A3, SLC33A1, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMAD4, SMPX, SNAI2, SOX10, STRC, SUCLA2, SUCLG1, TBC1D24, TCOF1, TECTA, TFAP2A, TIMM8A, TJP2, TMCI, TMIE, TMPRSS3, TNC, TPRN, TRIOBP, TRMU, TSPEAR, TYR, USH1C, USH1G, USH2A, VCAN, WFS1.*

Geenipaneeli päivittyy ja laajentuu jatkuvasti uusien tieteellisten kuulovikojen ja niiden genetiikkaa koskevien julkaisujen myötä. Keväällä 2019 geenipaneeli sisälsi 153 geeniä. Otopaneelin tarkastelujakson alkaessa koostumus oli hieman suppeampi kuin tarkastelujakson lopussa.

5. TULOKSET

5.1 Geenivirheet

5.1.1. Geenivirheiden esiintyvyys

Tässä tutkimuksessa 45,8 %:lta (n = 44/96) potilaalta tunnistettiin kuulovian selittävä patogeeninen geenivirhe tai patogeeniset geenivirheet. Lisälöydöksenä peittyvästi tai X-kromosomaalisesti periytyvän geenivirheen kantajuuksia löytyi yhteensä 10,4 %:lta (n = 10/96) potilaalta. 42:lta potilaalta (43,8 %) ei löytynyt lainkaan kuulovikoihin assosioituja geenivariantteja.

Geenivirhevariantteja löytyi kaikkiaan 72 kappaletta. Näistä 55 oli etiologiana kuulovialle. Varianteista kymmenen oli kantajuuksia.

Kuulovian taustalla olevien geenivirheiden lisäksi löydettiin geenivirheitä, jotka periytymismalliltaan ja tsygositeetiltaan sopi aiheuttamaan kuulovikaa, mutta jotka todettiin benigneiksi. Todettiin yksi autosomaalisesti dominantisti periytyvä ACMG-luokka 3 (VUS) -muutos (*SCL17A8*), joka ei kuitenkaan sopinut aiheuttamaan potilaan kuulovikaa, sillä äidillä todettiin sama muutos, eikä äidillä ollut kuulovikaa. Lisäksi todettiin yksi *STRC*-duplikaatio, joka ei sovi selittämään kuulovikaa. Yhdeltä potilaalta löytyi *MYO7A* (VUS) sekä *TMCI* (VUS), joiden hyvänlaatuisuus paljastui, kun lähisukulaiselta löytyi samat geenivirheet, eikä kuulovika sopinut tämän kyseisen potilaan kuulovian kanssa yhteen. Yhden potilaan kohdalla on epäselvää, onko geenivirheen (*SIX5*) kohdalla kyse benignistä variantista vai osatekijyydestä kuuloviassa, sillä potilaalla todettiin myös kuulovian aiheuttava *STRC*-geenivirhe.

Taulukko 1: Todetut geenivirheistä johtuvat kuuloviat

<u>Periytyvyys</u>	<u>Syndrooma/sairaus</u>	<u>Fenotyyppin OMIM</u>	<u>Geeni</u>	<u>Geenin OMIM</u>	<u>Määrä (n)</u>
Syndroomiset					4
AR					
	Usherin oireyhtymä tyyppi 1B	276900	MYO7A	276903	1
	Pendredin syndrooma	274600	SLC26A4	605646	2 *
AD					
	Sticklerin syndrooma	220290	COL2A1	120140	1
Ei-syndroomiset					40
AR					
	DFNB106	617637	EPS8L2	614988	1
	DFNB9	601071	OTOF	603681	1
	DFNB16	603720	STRC	606440	7
	DFNB1A	220290	GJB2	121011	7
	DFNB25	613285	GRXCR1	613283	1
	DFNB3	600316	MYO15A	602666	1
AD					
	DFNA11	601317	MYO7A	276903	2
	DFNA22	606346	MYO6	600970	3
	DFNA8/12	601543	TECTA	602574	4
	DFNA44	607453	CCDC50	611051	1
	DFNA36	606705	TMC1	606706	1
	DFNA20/26	604717	ACTG1	102560	1
	DFNA10	601316	EYA4	603550	2
	DFNA15	602459	POU4F3	602460	1
	DFNA28	608641	GRHL2	608576	1
	DFNA2A	603537	KCNQ4	600101	2
	DFNA56	615629	TNC	187380	1
	DFNA13	601868	COL11A2	120290	1
X-kromosomaaliset					
	DFNX4	300066	SMPX	300226	1
Mitokondriaaliset					
	Deafness, aminoglycoside-induced		MT-RNR1	561000	1
Yhteensä					43
* Toinen näistä heterotsygoottinen, mutta diagnoosi tehty, kliininen kuva sopii					

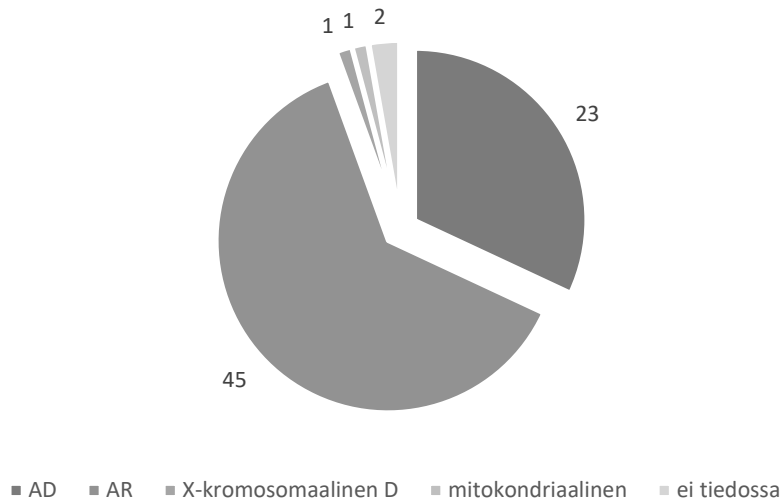
Taulukko2, todetut kantajuudet

Geenivirhe	Geenin OMIM	c.	p.	Tyyppi	Periytyvyys	Sairaus	Fenotyyppi OMIM
OTOG	604487	c.7729+1G>A	p.?	splice-site variantti	AR	DFNB18B	614945
OTOG	604487	c.7729+1G>A	p.?	missense	AR	DFNB18B	614945
MYO3A	606808	c.3850dupA	p.(Thr1284Asnfs*7)	frameshift	AR	DNFB30	607101
STRC	606440	c.(3557+1_3558-1)(3794+1_3795-1)del		delectio	AR	DFNB16	603720
ILDR1	609739	c.604C>T	p.(Arg202Cys)	missense	AR	DFNB42	609646
OTOGL	614925	c.1558C>T	p.(Gln520*)	nonsense	AR	DFNB84B	614944
TECTA	602574	c.2924G>A	p.(Arg975Gln)	missense	AD/AR	DNFA8/12/DFNB21	601543(AD)/603629(AR)
GJB2	121011	c.109G>A	p.(Val37Ile)	missense	AR	DFNB1A	220290
GJB2	121011	c.101T>C	p.(Met34Thr)	missense	AR	DFNB1A	601868
KCNE1	176261	c.137A>G	p.(Tyr46Cys)	missense	AR	Jervell and Lange-Nielsen sdr 2	612347

5.1.2. Geenivirheiden periytyvyys

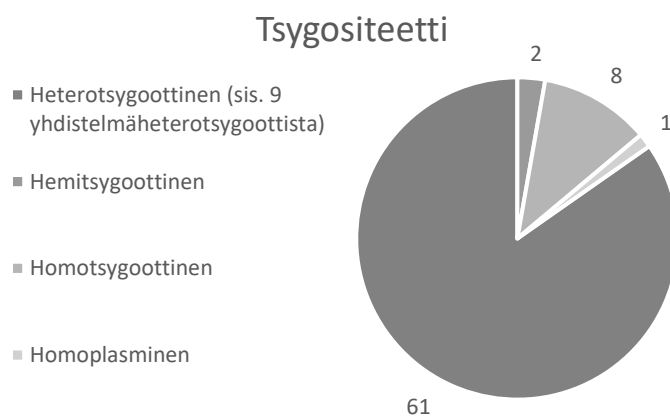
Geenivarianteista 31,9 % (n = 23/72) oli autosomaalisesti dominantisti periytyviä. Resessiivisesti periytyviä oli 62,5 % (n = 45/72). Yksi (1,4 %) geenivarianteista oli X-kromosomaalisesti dominantisti periytyvä. Myös yksi (1,4 %) mitokondrionaalisesti periytyvä geenivariantti todettiin. Kahden geenivariantin (*MYO7A* ja *TMCI*) periytymismalli jäi avoimeksi.

Geenivirheiden periytymismallit



5.1.3 Tsygositeetti

Heterotsygoottisia oli suurin osa geenivarianteista, 84,7 % (n = 61/72). Näistä 14,8 % (n = 9/61) oli yhdistelmäheterotsygoottisia. Kaikista varianteista siis 12,5 % (n = 9/72) oli yhdistelmäheterotsygoottisia. Hemitsygoottisia oli 2,8 % (n = 2/72). Homotsygoottisia taas oli 11,1 % (n = 8/72) varianteista. Kaikki homotsygoottisista varianteista olivat autosomaalisesti resessiivisesti periytyviä. Mitokondriaalisesti periytyvä alleeli oli tyypiltään homoplasminen.

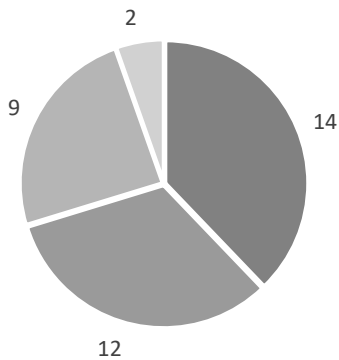


5.2. Sukupuolijakauma

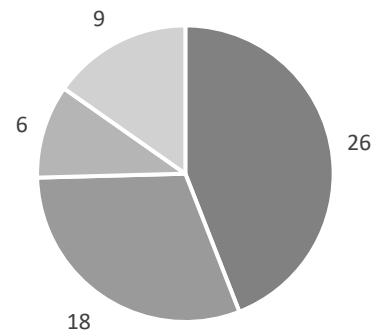
Miehiä oli aineistossa yhteensä 37 (38,5 %) ja naisia 59 (61,5 %). Miehistä 45,9 %:n (n = 17/37) kuulovian taustalta löytyi kuulovian selittävä geenivirhe. Naisilla vastaava luku oli 45,8 % (n = 27/59). Kuulovian vaikeusaste miehillä vaihteli seuraavasti: 37,8 %:lla (n = 14/37) oli lievä

kuulovika, 32,4 %:lla (n = 12/37) keskivaikea kuulovika ja 24,3 %:lla (n = 9/37) vaikea kuulovika. Kahden miespotilaan BEHL oli <20 eli he eivät täyttäneet kuulovian kriteerejä. Naisilla vastaavasti 44,1 %:lla (n = 26/59) oli lievä kuulovika, 30,5 %:lla (n = 18/59) keskivaikea, 10,2 %:lla (n = 6/59) vaikea kuulovika. Naisista yhdeksän kuulovika ei täyttänyt kuulovian kriteerejä.

Miesten (n = 37) kuulovikojen vaikeusasteet



Naisten (n = 59) kuulovikojen vaikeusasteet



■ Lievä ■ Keskivaikea ■ Vaikea ■ WHO:n kriteerit eivät täyty

■ Lievä ■ Keskivaikea ■ Vaikea ■ WHO:n kriteerit eivät täyty

5.3. Sukuanamneesi

Suurimmalla osalla sukuhistoria oli positiivinen. 61,5 %:lla (n = 59/96) potilaista esiintyi sukuanamneesissa kuulovikoja. Ilman muuta kuulovika-anamneesia oli sukuanamneesissa kahdella potilaalla otoskleroosia, yhdellä meluvamma sekä yhdellä Menieren tauti. Mainittuja kuulovamman etiologioita esiintyi myös muilla potilailla, mutta myös muuta sukuanamneesia kuulonalenemien suhteen.

Niistä potilaista, joilla todettiin geenivirheen aiheuttama kuulonalenema 68,2 %:lla (n = 29/44) oli kuulovikojen suhteen positiivinen sukuanamneesi. Näistä yksi oli yksinomaan otoskleroosi 1-asteen sukulaisella. Yhdellä anamneesissa oli ainoastaan 2-polven sukulaisen meluvamma. Yhden potilaan vanhemmat olivat kaukaista sukua keskenään. Kolmen potilaan kohdalla suvussa oli tunnistettu kuulovikageeni (*TECTA* ja *EYAA4*). Mainittakoon, että nämä kaksi *EYAA4* geenivirheen aiheuttaman kuulovian omaavat ovat sukua ja 1-asteen sukulaisia.

Potilaita, joiden kuulovian taustalta ei löytynyt geenivirhettä oli 52. Näistä 55,8 %:lla (n = 29/52) esiintyi sukuanamneesissa kuulovikoja. Näistä yksi oli 1-polven sukulaisen Menieren tauti ja yhden 1-polven sukulaisen otoskleroosi. Näillä potilailla ei ollut muuta kuulovikoihin liittyvää sukuanamneesia. Potilaista yhden vanhemmat olivat 2-polven sukulaisia keskenään. Kahden potilaan

suvussa oli tiedossa kuulovikageeni. Näistä potilaista toisella todettiin kyseisen geenin kantajuus (*TECTA*), ja toisella ei.

5.4. Etnisyys

Suurin osa (89,6 %, n = 86/96) aineiston potilaista oli etniseltä taustaltaan suomalaisia.

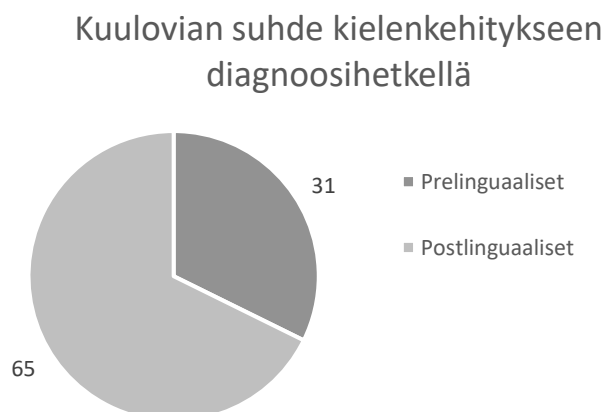
Niiden potilaiden joukossa, joilta löytyi geenivirhe, oli viidellä muu kuin suomalainen tausta. Potilaista yksi oli puoli-italialainen, yksi puoli-tanskalainen, yksi vietnamilainen, yksi afganistanilainen sekä yksi venäläinen. Potilaista niiden, joilta ei löytynyt geenivirhettä kuulovian taustalta, oli viiden etninen tausta jokin muu kuin suomalainen. Heistä yksi oli kurdi, yksi somali, kaksi syyrialaista sekä yksi tunisialainen.

Luvut eivät ryhmässä eronneet toisistaan, joten mahdollisesti eri etnisyyksiin liittyviä geenivirheitä ei jäänyt toteamatta tällä tutkimuksella.

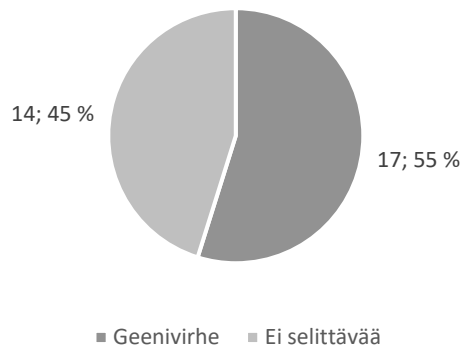
5.5. Kuuloviat

5.5.1 Kuulovika suhteessa kielenkehitykseen

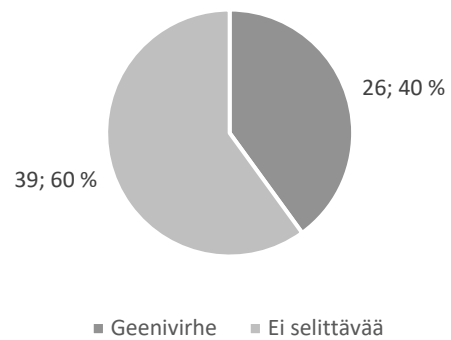
Kuulovioista 32,3 % (n = 31/96) oli diagnoosihetken mukaan prelinguaalisia ja 67,7 % (n = 65/96) postlinguaalisia. Prelinguaalisissa 54,8 % (n = 17/31) taustalla todettiin kuulovian selittävä geenivirhe, kun taas postlinguaalisissa kuulovioissa 40,0 % (n = 26/65) oli taustalla geenivirhe. Niiltä potilailta, joiden kuulovika oli prelinguaalinen, löytyi useammin (54,8 %) geenivirhe kuin postlinguaalisesti diagnosoiduilta potilailta (40,0 %). Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,221).



Prelinguaalisten taustatekijät

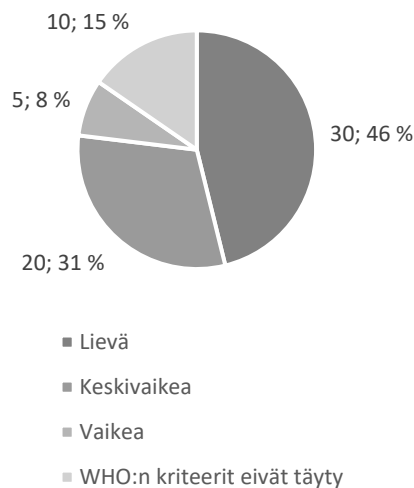


Postlinguaalisten taustatekijät

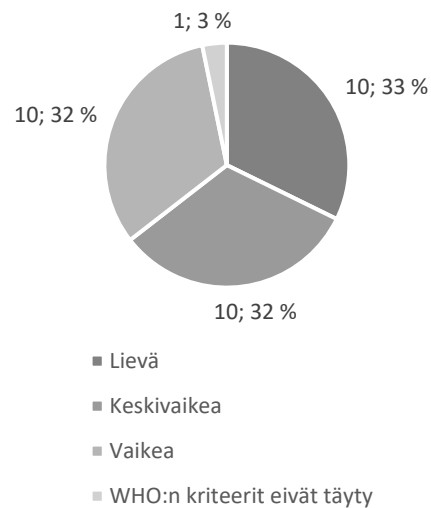


Prelinguaalista kuulovioista 32,3 % (n = 10/31) oli lieviä, 32,3 % (n = 10/31) keskivaikeita ja 32,3 % (n = 10/31) vaikeita. Postlinguaalisista kuulovioista 46,2 % (n = 30/65) oli lieviä kuulovikoja, 30,8 % (n = 20/65) keskivaikeita ja 7,7 % (n = 5/65) vaikeita. Prelinguaalisista kuulovioista yksi ei täyttänyt kuulovian kriteerejä. Tällä potilaalla parempi korva oli täysin normaalikuuloinen ja toinen täysin kuuro. Postlinguaalisista kuulovioista kymmenen (15,4 %) ei täyttänyt kuulovian kriteerejä.

Postlinguaalisten vaikeusasteet



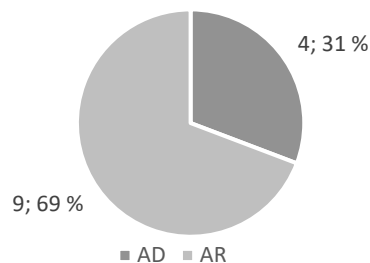
Prelinguaalisten vaikeusasteet



Prelinguaalisissa kuulovioissa 64,5 %:ssa (n = 20/31) oli käytössä kuulokoje ja 29,0 %:ssa (n = 9/31) istute. Kaikkiaan prelinguaalisissa kuulovioissa kuulonkuntoutusta toteutettiin 93,5 %:ssa (n = 29/31). Postlinguaalisissa kuulovioissa kuulokoje oli nykyään käytössä 60,0 %:lla (n = 39/65) tapauksista ja istute 12,3 %:lla (n=8/65). Kaikkiaan postlinguaalisissa kuulovioissa kuulon kuntoutusta kojein toteutettiin 72,3 %:ssa (n = 47/65) tapauksista.

Jo vastasyntyneiden seulassa löytyneitä kuulovikoja löytyi 26 (27,1 %). Näistä 50 %:sta (n = 13/26) todettiin kuulovian selittävä geenivirhe. Näistä kuulovioista 23,1 % (n = 3/13) oli autosomaalisesti dominantisti periytyviä ja 69,2 % (n = 9/13) autosomaalisesti resessiivisesti periytyviä. Yhden potilaan geenivirhe (*TECTA*) oli tyypiltään resessiiviseksi sopiva, mutta suvussa tämä geenivirhe selvästi segregoi autosomaalisesti dominantisti. Olen laskenut geenivirheen patogeeniseksi, autosomaalisesti dominantisti periytyviin. Näin laskettuna osuus syntymähetkellä todetuista kuulovioista, joissa todettiin taustalla geenivirhe, on autosomaalisesti dominantisti periytyvien kohdalla 30,8 % (n = 4/13).

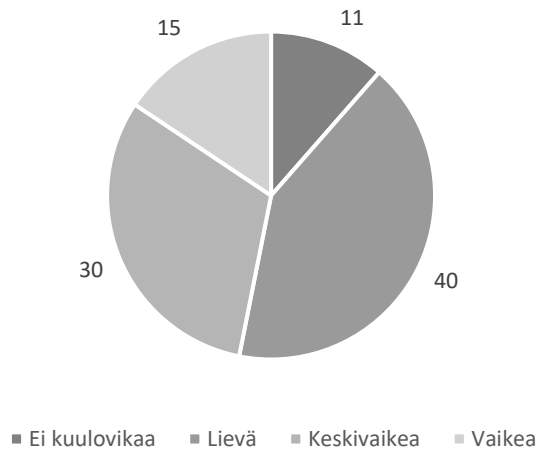
Vastasyntyneenä todettujen geneettisen kuulovikojen periytymismallit



5.5.2 Vaikeusaste

Vaikeusaste määriteltiin WHO:n määritelmän mukaisesti BEHL:stä. BEHL oli 16:sta potilaalta laskettu aivorunkoaudiometrian (ABR) perusteella. Muilta 80:lta potilaalta vaikeusaste määriteltiin AGR:sta lasketun BEHL:n mukaan. 11 potilaan kuulovian WHO-kriteerit eivät määritelmän (BEHL>20) mukaan täyttyneet. Näistä viiden kuulovika oli unilateraalinen, ja huonomman korvan kuulon mukaan kriteeri olisi täyttynyt. Näitä potilaita analysoidaan kuitenkin kategoriaassa ”ei kuulovikaa”. Aineistossa 41,7 % (n = 40/96) oli lieviä kuulovikoja, 31,3 % (n = 30/96) keskivaikeita ja 15,6 % (n = 15/96) vaikeita.

Kuulovikojen esiintyvyys vaikeusasteen mukaan

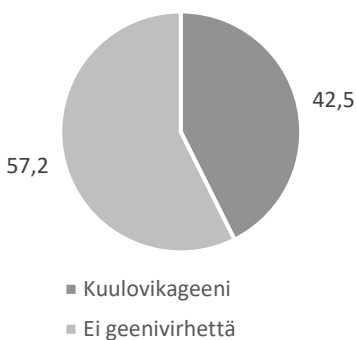


Potilailla, joilla oli vaikea kuulovika, oli 80 %:lla (n = 12/15) oli käytössä istute ja lopuilla 20 %:lla (n = 3/15) kuulokoje. Keskivaikean kuulovian omaavilla 16,7 %:lla (n = 5/30) oli istute, 76,7 %:lla (n = 23/30) kuulokoje ja 6,7 % (n = 2/30) ei lainkaan kuulonkuntoutusta kojein. Potilailla, joilla oli lievä kuulovika, ei ollut istutteita. Heillä kuulokoje oli 72,5 %:lla (n = 29/40). Lopuilla 27,5 %:lla ei ollut kuulokojetta käytössä.

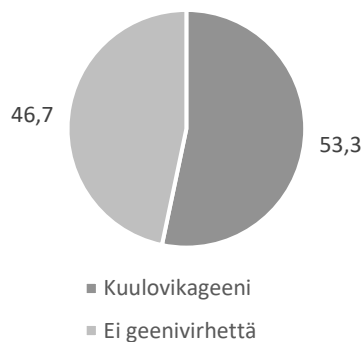
Kriteerit täyttämättömien kuulovikojen taustalla oli kahdessa tapauksessa geenivirhe. Potilaita, joilla oli lievä kuulovika löytyi 42,5 %:lta (n = 17/40) selittävä geenivirhe. Keskivaikeiden kuulovikojen kohdalla vastaava luku oli 53,3 % (n = 16/30) ja vaikeiden 60 % (n = 9/15).

Seuraavissa malleissa esitetään, kuinka suuressa osassa eriasteisia kuulovikoja oli taustalla kuulovian selittävä geenivirhe.

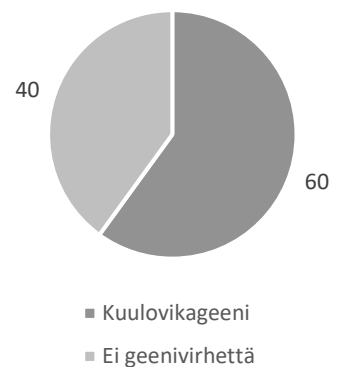
Lievä kuulovika



Keskivaikea kuulovika



Vaikea kuulovika



5.5.3 Kuulokäyrän malli

78 potilaalta löytyi ainakin yksi kuulokäyrä. 18 potilaan kohdalla ei ollut mahdollisuuksia arvioida kuulokäyrän mallia. Näistä yhden audiogrammia ei ollut käytettävissä ja loppujen 17 potilaan kohdalla oli tehty vasta aivorunkoaudiometria (ABR), eikä käyrää siten ollut käytettävissä. Potilaista 34,4 %:n (n = 33/78) kuulokäyrä oli malliltaan korkeille taajuuksille laskeva, kuten ikäkuuloksi sopivissa kuulovioissa. Näistä 36,4 % (n = 12/33) kuulovian taustalta todettiin kuulovian selittävä geenivirhe. Kahden potilaan kuulovika oli keskitaajuuksille painottuva. Näistä kummankaan taustalta ei todettu geenivirhettä. Kolmen potilaan kuulokäyrä oli tasaisesti laskenut kaikilla taajuuksilla ja näistä yhden (33,3 %) taustalla oli geenivirhe. Matalille painottuva kuulokäyrä oli kolmella potilaalla, eikä näistä keneltäkään löytynyt kuulovikaa selittävää geenivirhettä. Perinnöllisille kuulovioille tyypillinen ”cookie-bite” eli U-mallinen kuulokäyrä oli yhteensä 33,3 %:lla (n = 32/78). Näistä kuulovioista 56,3 %:n (n = 18/32) taustalla todettiin selittävä geenivirhe. V-mallinen käyrä oli viidellä potilaalla ja näistä 40%:lla (n=2/5) todettiin selittävä geenivirhe.

Niillä potilailla, joiden kuulokäyrä oli U-mallinen, todettiin useammin (56,3 %) geenivirhe kuin niillä, joiden kuulokäyrä oli jonkin muun mallinen (32,6 %, n = 15/46). Ero oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,038).

6. POHDINTA

GJB2-mutaation on arvioitu olevan autosomaalisista resessiivisesti periytyvistä vaikea-asteisista kuulovioista yleisin aiheuttajamutaatio (Shearer ym.). Lievä- ja keskivaikea-asteisia kuulovikoja aiheuttavista geenivirheistä yleisimmäksi arvioitu on *STRC*-mutaatio. Näiden geenivirheiden aiheuttamia kuulovikoja esiintyi aineistoissa 1:1, molempia seitsemän kappaletta, eli yhdessä nämä yleisimmiksi todetut kuulovikageenit olivat taustatekijöinä 77,8 %:ssa autosomaalisesti resessiivisissä, nonsyndroomisissa kuulovioissa. Vastaavuus siis tutkielmassa tarkasteltavaan aineistoon oli. *GJB2* kantajuuksia todettiin aineistossa vain 2, *STRC*-mutaation kantajuutta vain 1.

Aiemmissä tutkimuksissa kuulovikapotilaille tehdyllä eksomisekvensointitutkimuksella geneettisen diagnoosin osuvuus on vaihdellut 47–56 % välillä (Sloan-Heggen ym.; Downie ym.; Guan ym.) ja genomisekvensoinnilla on saavutettu 46 % diagnostinen osuvuus (100,000 Genomes Project Pilot Investigators). Aineistossani vastaava luku oli 45 %, mikä vastaa kirjallisuudessa tehtyjä tutkimuksia. On arvioitu, että lapsuusiän kuulovioista 50–60% on etiologialtaan geneettisiä (Koffler ym.).

Toisaalta on myös arvioitu, että jopa 80 % prelinguaalisista kuulovioista on geneettisiä (Shearer ym.), mikä viittaa siihen, että merkittävä osa kuulovian taustalla olevista geeneistä on vielä tunnistamatta tai ei jää kiinni nykyisin käytössä olevilla geenitutkimusmenetelmillä. Shearerin aineistossa geneettisen kuulovikojen osuutta kuitenkin nostaa tarkasteluasetelma, jossa etiologialtaan tuntemattomaksi jääneet kuuloviat oli laskettu geneettisiksi.

Potilaista, joille otogeenipaneeli oli tehty, vain 7,3 %:lla todettiin *GJB2*-geenivirheen aiheuttama kuulovika. Geenivirheen aiheuttamista kuulovioista vain 16,2 % oli *GJB2*-geenivirheen aiheuttama. Paikoin *GJB2*-virheitä pidetään edelleen merkittävimpana geneettisiä kuulovikoja aiheuttavana geenivirheenä ja potilailta tutkitaan kuulonaleneman yhteydessä *GJB2*-geenivirhe, mikäli potilaalla ei ole syndroomisia piirteitä. Tällainen käytäntö on edelleen muun muassa OYS:ssa. Tutkimukseni osoittaa, että hyvinkin vähäinen osuus kuulovioista on tuon tutkituimman geenivirheen aiheuttamia ja, että potilaat todella hyötyisivät ensisijaisena geenitutkimuksena kuulopaneelin teettämisestä laajemminkin, kuten varsinaissuomalaisessa väestössä. Suomalaisväestössä ensisijainen geneettinen tutkimus tulisikin olla NGS geenipaneeli eikä ainoastaan *GJB2*-geenitutkimus. Arvioitavaksi jää, tulisiko geenipaneelia tehdä isommalle joukolle, herkemmillä tutkimusindikaatioilla ja olisiko tällä vaikutusta potilaiden saamaan hoitoon ja kokonaisuutena elämänlaatuun.

Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena. Tästä syystä ei monenkaan potilaan kohdalla selvinnyt, oliko kuulovika peritty vai *de novo* -mutaatiosta. Suurelle osalle niistä potilaista, joiden kuulovian takaa löytyi kuulovikageeni ja anamneesissa oli kuulovikojen suhteen sukutaustaa, ohjelmoitiin lähisukulaisten geenitestausta kohdennetusti joko suoraan tai annettiin lupa yhteydenottoon perinnöllisyyslääketieteen klinikkaan testausta varten. Niille potilaille, joilla todettiin kaksi geenivirhettä samassa geenissä, ohjelmoitiin vanhempien kantajuustutkimus, jotta voitiin osoittaa, että geenivirheet sijaitsevat eri vastingeenipareissa (in trans) yhdistelmäheterosygoottisesti.

Liki puolilla potilaista, joille otogeenipaneeli tehtiin, löytyi taustalta kuulovian selittävä geenivirhe. Diagnostinen osuvuus oli samaa luokkaa kuin kirjallisuudessa vastaavissa kuulovikakohorteissa NGS tekniikoilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu. On todennäköistä, että tulevaisuudessa uusien kuulovikaan liittyvien geenien löytyessä ja tekniikoiden kehittyessä, diagnostinen osuvuus tulee edelleen kasvamaan.

Potilaita, joiden kuulovian taustalta ei löytynyt geenivirhettä oli 52. Näistä 55,8 %:lla (n = 29/52) oli sukuanamneesissa kuulovikoja. Niillä potilailla, joiden kuulovian etiologia jäi tuntemattomaksi, oli suurella osalla kuulovikojen suhteen sukuanamneesia. Tämä voi tarkoittaa sitä, että toistaiseksi

tuntemattomat joko mono- tai polygeenisesti periytyvät geenivirheet voivat aiheuttaa kuulovikaa. Toisaalta - kuulovika on yleisin aistivammaisuus ja etiologialtaan hyvin heterogeeninen. Siten on hyvinkin mahdollista, että samassa suvussa kuulovika voi aiheutua useiden eri riskitekijöiden ja ulkoisten tekijöiden johdosta.

Kuulopaneeliin lähettämisperusteena toimi pääsääntöisesti korvalääkäreiden kliininen arvio siitä, onko potilaan kuulovika geneettiseksi kuuloviaksi sopiva. Lähetteen syynä oli useimmin U-muotoinen käyrä ja runsas sukuanamneesi. Toistui myös potilaan huoli oman kuulovian perinnöllisyydestä ajatellen jälkikasvua. Tutkimukseni perusteella voidaan sanoa, että todella U-muotoinen audiogrammi ja sukuanamneesi kuulovikojen suhteen lisäsivät ennakkotodennäköisyyttä geenivirheen löytymiselle kuulovian taustalta. Lisäksi kuulovian vaikeusaste lisäsi ennakkotodennäköisyyttä. Vaikeusasteen vaikeutuessa perinnöllisen kuulovikojen esiintyvyys kasvoi jokseenkin lineaarisesti.

Tutkimus antoi tärkeää tietoa kuulovikojen taustasyistä Varsinais-Suomessa. Tutkimuksen tärkeimpänä päätelmänä voidaan pitää sitä, että koska geenitausta on heterogeeninen, niin paneelitutkimus on oikean ensilinjan tutkimus kaikkien kuulovikapotilaiden kohdalla, joille suunnitellaan geenitutkimuksia. Tulevaisuudessa onkin tarpeen selvittää tulisiko geenitutkimuksia tarjota nykyistä laajemmalle potilasjoukolle.

Tutkimukseni osoittaa, että OTOgeenipaneelitutkimusta tulisi tehdä matalammalla kynnyksellä. Paneeli on osoittautunut hyväksi tutkimusmenetelmäksi varsinaissuomalaisessa väestössä ja geenipaneelin käyttö kohdennettujen geenitutkimuksien sijaan olisi perusteltua myös muualla Suomessa.

LÄHDELUETTELO

Aarnisalo A & Klockars T (2016). Kuulovikojen genetiikka. Teoksessa Aittomäki K, Moilanen J & Perola M. (toim.): Lääketieteellinen genetiikka. Kustannus Oy Duodecim.

Casazza G & Meier JD (2017). Evaluation and management of syndromic congenital hearing loss. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 25(5), 378– 384.

Corvino et al. (2018). X-linked Sensorineural Hearing Loss: A Literature Review. *Current Genomics* 2018 Aug; 19(5): 327-338

Finlex Lainsäädäntö [https://finlex.fi/fi/laki/alkup/2015/20150768](https://finlex.fi/fi/laki/alkup/2015/20150768_kohta_9.1) kohta 9.1 Kuulon alenema

Kankuri-Tammilehto M, Pöyhönen M & Haanpää M (2021). Perinnöllisyyslääkärin osuus syövän geenidiagnostiikassa - kokemukset Tyksistä ja muualta. *Duodecim; Lääketieteellinen Aikakauskirja* 137(13):1449-56.

Kuhl PK, Williams KA, Lacerda F, Stevens KN, Lindblom B (1992). Linguistic experience alters phonetics perception in infants by 6 months of age. *Science* 255:606–8.

Löppönen H & Sorri M (2010). Korva, kuulo ja tasapaino. Teoksessa: Nuutinen J, Aarnisalo A & Klockars T ym., (toim.): Korva-, nenä- ja kurkkutaudit ja foniatrian perusteet. Korvatieto Oy.

Maijala P (2020). Varhaisen kuulovammaisuuden geneettiset taustatekijät Oulun yliopistollisessa sairaalassa. Opinnäytetyö. Oulun Yliopisto. (jultika.oulu.fi/Record/nbnfioulu-202004021362)

Morton C & Nance W (2006). Newborn Hearing Screening — A Silent Revolution. *The New England Journal of Medicine* 354;20.

Kestilä M, Ikonen E & Lehesjoki AE (2010). Finnish disease heritage. *Suomalainen tautiperintö. Duodecim; Lääketieteellinen Aikakauskirja* 126(19), 2311- 2320.

Orphanet-tietokanta: <http://www.orpha.net/national/FI-FI/index/kotisivu/>

Robin H, Moran R, Ala-Kokko L (2000, päivitetty 2021), Stickler syndrome, GeneReviews® [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302/#_ncbi_dlg_citbx_NBK1302

Shearer AE, Hildebrand MS & Smith RJH (2017). Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview. Teoksessa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ym., (toim.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

Smith RJH & Jones MN (2016) Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNB1. Teoksessa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ym., (toim.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

Spandau UHM & Rohrschneider K (2002): Prevalence and geographical distribution of Usher syndrome in Germany. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 240: 495–498.

Usami S & Nishio S (2018). Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial. Teoksessa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ym., (toim.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

World Health Organisation Grades of Hearing Impairment

https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/en/hearing-loss-personal-music-player-mp3/figtableboxes/table-4.htm