



# 'Epidemiologia, aspetti genetici e clinici nei neonati con familiarità per ipoacusia: esperienza di un centro di terzo livello'.

Francesco Martines<sup>1</sup>, Daniela Bentivegna<sup>2</sup>, Antonio Bartolone<sup>2</sup>, Valeria Cavara<sup>2</sup>, Enrico Martines<sup>2</sup>, Pietro Salvago<sup>1</sup>.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA SPERIMENTALE E NEUROSCIENZE CLINICHE (BioNeC) - SEZIONE DI ORL

<sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI BIOTECNOLOGIE MEDICHE E MEDICINA LEGALE (DIBIMED) - SEZIONE DI AUDIOLOGIA E FONIATRIA



## Introduzione

Rilievo clinico di comune riscontro nei soggetti affetti da ipoacusia neurosensoriale (SNHL) è un'anamnesi familiare positiva per sordità; tale aspetto anamnestico per quanto molto rilevante non viene routinariamente affiancato da uno studio genetico al fine di identificare l'eventuale presenza di mutazioni responsabili del deficit uditivo, anche perché solo in una piccola percentuale di soggetti si riesce ad identificare il gene coinvolto nella SNHL.

Secondo quanto riportato in letteratura l'eziologia genetica costituisce complessivamente il 50-60% di tutte le cause di sordità. Si distinguono forme sindromiche e non sindromiche, queste ultime classificabili secondo le differenti modalità di trasmissione. Nel 50-80% dei casi è riscontrabile una mutazione interessante il gene della connessina 26 (GJB2) localizzato sul cromosoma 13 che, come è noto, codifica per una proteina chiamata in causa nei processi di trasduzione dello stimolo sonoro. La medesima funzione appare essere svolta dalla connessina 30 (GJB6), e dalla connessina 31 (GJB3).

Nei soggetti con ipoacusia di origine genetica si osserva un'ampia variabilità nel profilo audiologico e nel decorso clinico in relazione ai geni coinvolti e al tipo di mutazione. Infatti è riscontrabile una perdita uditiva di grado variabile dal moderato al profondo, presente già alla nascita o insorta in epoche successive, a progressione clinica variabile.

## Scopo del lavoro

Lo scopo del lavoro è stato quello di studiare, su un campione di 412 neonati a rischio per ipoacusia (2007, JCIH) l'incidenza della sordità nella popolazione e la prevalenza del fattore di rischio 'familiarità per sordità' nella popolazione tutta e nei soggetti affetti da SNHL. Si sono inoltre analizzate, paragonandone i risultati, le caratteristiche audiometriche della popolazione affetta da SNHL in presenza ed assenza di storia familiare per sordità.

In ultimo, al fine di identificare le varianti genetiche del gene GJB2 ed il correlato genotipo/fenotipo, tutti i neonati con storia familiare per ipoacusia sono stati sottoposti a consulenza genetica.

Autori	Periodo	SNHL (N)	Luogo	Storia familiare (%)
Mäki-Torkko et al	1983-1992	112	Finlandia	24.1
Davis e Parving	1983-1988	180	Inghilterra	26.7
Shiu et al	1984-1994	282	Inghilterra	30.5
Fortnum e Davis	1985-1990	487	Inghilterra	30.6
Uus e Davis	1985-1990	220	Estonia	30.9
Pitt	1985-1990	76	Irlanda	40.0
Martines et al	2010-2011	47	Italia	31.9

## Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su un campione di 412 neonati a rischio che al momento della prima visita sono stati identificati tramite la compilazione da parte dei familiari di un questionario valutativo relativo ai fattori di rischio audiologico sulla base delle disposizioni della JCIH 2007.

Una volta identificati i soggetti con storia familiare positiva per sordità, la popolazione è stata suddivisa in due coorti: gruppo A (presenza di storia familiare per sordità), gruppo B (assenza di storia familiare per sordità).

Tutti i soggetti sono stati inoltre sottoposti a: registrazione delle TEOAE, registrazione dei potenziali evocati uditivi, timpanogramma con ricerca dei riflessi stapediai bilateralmente.

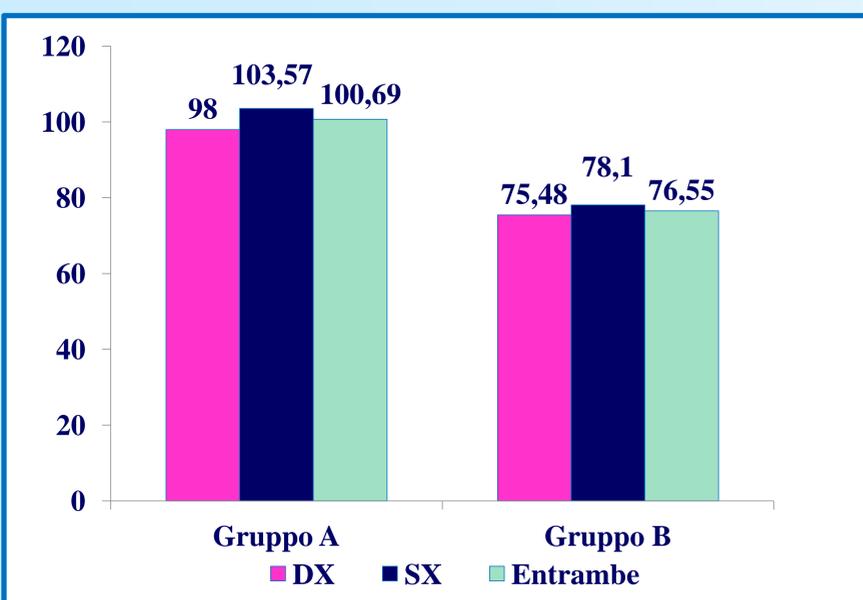
Tutti i soggetti di gruppo A sono stati sottoposti a consulenza genetica per identificare eventuali mutazioni correlate.

Genotipo SNHL	Neonati	%	Genotipo NHL	Neonati	%
35delG/35delG	7	17.07	35delG/-	5	12.91
35delG/167delT	1	2.43	167delT/-	2	4.87
35delG/IVS-1	1	2.43	V1531/-	1	2.43
167delT/E47TERM	1	2.43	-/-	18	43.9
-/-	5	12.91			

## Risultati

Su una coorte di 412 neonati con presenza di fattore di rischio per sordità, la storia familiare è stata identificata in 41 soggetti (gruppo A) corrispondenti ad un totale di 9.95%; tra questi sono stati individuati 15 bambini con perdita uditiva (36.58%), ossia il 31.91% dei neonati a rischio con diagnosi di SNHL (15/47). La percentuale totale di soggetti affetti da SNHL è stata del 11.41% (47/412); in considerazione della mancata applicazione di un protocollo di screening audiologico universale nella nostra regione, tale valore sottolinea la necessità di implementare tale metodica preventiva almeno per i soggetti a rischio. L'analisi statistica ha rilevato come il fattore di rischio 'familiarità' sia da considerare come fattore indipendente ( $P < 0.001$ ).

Lo studio audiologico dei soggetti sordi ha evidenziato una soglia uditiva variabile con un grado che procede dal medio (40 dB HL) al profondo ( $> 120$  dB HL) con una media di  $84.43 \pm 27.66$  dB HL (mediana 100 dB HL). La media dei soggetti con SNHL appartenenti al gruppo A è stata di  $100.69 \pm 16.46$  dB HL mentre per il gruppo B è risultata di  $76.55 \pm 29.11$  dB HL con una differenza statistica tra i due gruppi ( $t=4.13$ ,  $P=0.0001$ ). La sordità è risultata bilaterale nel 93.33% dei casi (14/15) all'interno del gruppo A, e di tipo simmetrico nel 100% dei suddetti. Dei 32 soggetti con SNHL appartenenti al gruppo B l'84.37% è risultato bilaterale e di questi l'85.18% (23/27) era di tipo simmetrico. La tabella 1 riporta nel dettaglio le principali mutazioni riscontrate nel gruppo A; nella tabella 2 vengono mostrati i correlati genotipo/fenotipo dei soggetti sordi di gruppo A.



Caso	Storia familiare	Soglia uditiva		GBJ2 CX26
		Destro	Sinistro	
1	Linea paterna	70	70	-
2	Fratello	120	120	35delG/35delG
3	Fratello	120	120	35delG/167delT
4	Madre	70	100	-
5	Padre	100	100	35delG/35delG
6	Sorella	100	100	35delG/35delG
7	Fratello	120	120	35delG/35delG
8	Linea paterna	60	20	-
9	Linea materna	100	100	35delG/35delG
10	Linea paterna	120	120	35delG/35delG
11	Linea paterna	100	100	-
12	Linea paterna	100	100	35delG/IVS-1
13	Linea materna	100	100	-
14	Padre/Madre	100	100	35delG/35delG
15	Madre	90	100	167delT/E47TERM

## Conclusioni

Tale studio conferma l'elevato rischio di sordità nei soggetti con familiarità rispetto agli individui che presentano altri fattori di rischio identificati secondo le linee guida della JCIH. Inoltre, poiché tali soggetti presentano un grado di sordità significativamente più severo rispetto agli altri e il ritardo diagnostico induce un danno irreversibile soprattutto in quei casi di sordità profonda, appare chiaro come debba essere implementato un sistema finalizzato al riconoscimento precoce, entro i primi sei mesi di vita, della perdita uditiva. Lo studio genetico su tutti i soggetti con familiarità, mostrando un'elevata prevalenza della mutazione 35delG in omozigosi per i sordi ed in eterozigosi per i normoudenti potrebbe suggerire l'applicazione di una consulenza genetica dato che in Sicilia tali mutazioni sono frequenti per l'alto numero di matrimoni tra consanguinei verificatosi in passato.