



Gli impianti cocleari nelle più comuni sindromi genetiche otorinolaringoiatriche: *overview* della letteratura ed analisi critica

Elisabetta Rebecchi, Omar Gatti, Marco Manfrin, Marco Benazzo

*Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Gli impianti cocleari nelle più comuni sindromi genetiche otorinolaringoiatriche: overview della letteratura ed analisi critica

L'incidenza delle sordità congenite è del 3 per mille nati vivi mentre è dell'1 per mille quella dei bambini che sviluppano sordità prima dell'età scolare. Il 60% delle sordità prelinguali sono dovute a cause ereditarie. Questo tipo di sordità sono di tipo profondo e spesso bilaterale per cui non si può raggiungere un livello soddisfacente di recupero uditivo utilizzando le protesi tradizionali; per questo motivo si ricorre all'impianto cocleare che ripristina la percezione sonora. In questo lavoro verrà riconsiderata la letteratura esistente in merito all'efficacia dell'impianto cocleare come terapia chirurgica delle sordità genetiche sindromiche tenendo presente la rarità delle patologie e quindi il numero esiguo di casi.

Cochlear implants for the most common genetic ENT syndromes: literature overview and critical analysis

The congenital deafness incidence is 3 per thousand live births; the incidence of children who develop hearing loss before school age, is 1 per thousand. 60% of prelingual deafness are due to genetic causes. This deafness is deeper and often bilateral and this is the reason why you can not reach a satisfactory recovery of hearing using the traditional prosthesis; the only clinical management is cochlear implant that restores the sound perception.

This work will be reviewed existing literature about cochlear implant as surgical treatment of syndromic hereditary hearing loss considering rarity of the disease and small number of cases.

Introduzione

L'incidenza delle sordità congenite è del 3 per mille nati vivi mentre è dell'1 per mille quella dei bambini che sviluppano sordità prima dell'età scolare. Il 60% delle sordità prelinguali sono dovute a cause ereditarie [1]. Le sordità ereditarie sono un gruppo eterogeneo di patologie con differenti geni responsabili, ad ora 120 identificati [4], e fenotipi variabili. In base al quadro patologico selezioniamo le forme sindromiche ovvero malformazioni dell'orecchio associate ad altri problemi sistemici, che corrispondono a circa il 30% di tutte le sordità ereditarie [2]. Possono essere a trasmissione mendeliana autosomica recessiva (75%-85%), autosomica dominante (15%-24%) o *X-linked* ovvero

legata al cromosoma X (1-2%); possono anche seguire le leggi della trasmissione mitocondriale. Attualmente sono state descritte più di 400 sindromi genetiche [3]; le più indagate tra quelle autosomiche dominanti sono la sindrome di Waardenburg e le patologie MYH9 correlate, tra le autosomiche recessive la sindrome di Jervel e Lange-Nielsen e la sindrome di Usher, e le forme con trasmissione a DNA mitocondriale (Figura 1). Tutte queste patologie sono accomunate dalla sintomatologia otologica di sordità di tipo profondo spesso bilaterale. In questi pazienti non si può raggiungere un livello soddisfacente di recupero uditivo utilizzando le protesi tradizionali; per questo motivo si ricorre all'impianto cocleare che, tramite una serie di elettrodi inseriti all'interno della coclea, stimola direttamente il nervo acustico, ripristinando così la percezione sonora.

Scopo del lavoro

In questo lavoro verrà riconsiderata la letteratura esistente in merito all'efficacia dell'impianto cocleare come terapia chirurgica delle sordità genetiche sindromiche. Si deve tener presente che stiamo esaminando delle patologie rare per cui i casi rilevati sono un numero esiguo e gli studi ad essi riferiti, quando esistenti, riguardano singoli casi o studi di piccoli gruppi.

Risultati

Sindrome di Waardenburg

È la più frequente sordità sindromica autosomica dominante. Presenta nel 55-80% dei casi sordità neurosensoriale di grado variabile dovuta ad alterazioni anatomiche strutturali; ulteriori anomalie riguardano la pigmentazione della pelle, dei capelli con ciocche di capelli bianchi sulla fronte, e degli occhi con eterocromia dell'iride.

Il trattamento di questa patologia è variabile ma per le sordità di tipo profondo è particolarmente indicato l'impianto cocleare. Lo studio radiologico dell'osso temporale ha dimostrato che le anomalie del labirinto non sono comuni. La malformazione o l'assenza dei canali semicircolari sono più frequenti e richiedono quindi una maggior attenzione chirurgica, ma non incidono in altro modo sulla candidatura del paziente all'impianto cocleare. Gli studi hanno dimostrato che i risultati ottenuti sono al di sopra della media sia nei test in *open-set* che in *closed-set*.

La *review* effettuata nel 2006 all'University of North Carolina-Chapel Hill, riguardo a 7 pazienti impiantati ha mostrato alti livelli di percezione del linguaggio. 5 soggetti hanno raggiunto una percezione del linguaggio in *close-set* del 100% e in *open-set* del 50%. Una revisione di 6 pazienti impiantati in Iran effettuata da Danesi *et al.* nel 2005, ha rilevato significativi miglioramenti sia in *open* che in *close-set* permettendo così che tutti i bambini avessero una regolare educazione scolare. Tuttavia in questa popolazione di pazienti c'è stato il problema dell'aumento dell'incidenza delle neuropatie uditive che hanno portato ad una minor efficacia dell'impianto [1].

Patologie MYH9 correlate

L'MYH9 è un gene situato sul cromosoma 22 che codifica per una miosina non-muscolare. La sua alterazione provoca diverse disfunzioni tra cui quella coagulativa che è la più significativa ed è sempre presente. Tutti i pazienti mostrano, infatti, fin dalla nascita, un ridotto numero di piastrine che però hanno dimensioni maggiori rispetto al normale (macrotrombocitopenia) da cui deriva la tendenza alle emorragie. Tuttavia la qualità di vita può essere buona. C'è inoltre, la possibilità di sviluppare sordità

neurosensoriale, glomerulonefrite progressiva fino all'insufficienza renale cronica, cataratta presenile prima di raggiungere i 40 anni di età, e accumulo di inclusioni citoplasmatiche nelle cellule della linea granulocitaria denominate corpi di Döhle-simili; questi sono molto numerosi, di piccole dimensioni, e spesso difficili da individuare con le colorazioni citologiche standard, ma visualizzabili con immunofluorescenza. I quadri clinici che si presentano sono: la sindrome di Fechtner, l'anomalia di May-Hegglin, la sindrome di Sebastian e la sindrome di Epstein.

È stato effettuato uno studio su 5 generazioni di una famiglia australiana con origini Anglo-Celtiche, con sordità neurosensoriale non sindromica a tarda insorgenza (Figura 2).

La sordità era di tipo progressivo; inizialmente durante l'infanzia, riguardava le alte frequenze e l'audiogramma aveva un andamento quasi piatto. Si aveva poi un'evoluzione nell'adolescenza che interessava anche le medie frequenze; dalla seconda alla terza decade di vita una sempre più pronunciata sordità si manifestava con un deficit diventato da severo a profondo.

Non risultavano esserci acufeni o disfunzioni vestibolari con l'eccezione del soggetto IV-2 che presentava disturbi dell'equilibrio. Questo stesso paziente aveva anche riportato un'improvvisa sordità da moderata a profonda in un orecchio e la settimana successiva anche nell'orecchio controlaterale. I 5 membri sordi di questa famiglia sono stati sottoposti ad impianto cocleare, 2 dei quali bilateralmente, ed 1 è in lista di attesa. L'individuo IV-4 raggiunse dopo l'impianto un risultato sopra la media specialmente nel test di percezione delle parole con consonanti intervocaliche (test V.C.V.); il miglioramento è stato dimostrato 12 mesi dopo con il test di comprensione che è risultato dell'84% in *open-set*, rispetto al 2% del preimpianto. Anche gli altri 4 membri della famiglia hanno riportato eccellenti risultati ristabilendo così una normale percezione uditiva.

Per comprendere l'eziopatogenesi, tutti i membri della famiglia, sia malati che non, sono stati sottoposti a test genetici che hanno permesso d'individuare la mutazione coinvolta. Si è così individuato il gene implicato: l'MYH9 localizzato sul braccio lungo del cromosoma 22. Le mutazioni sono avvenute precisamente in 22q11.23 oppure q13.31, dove è stata scambiata la base guanina con un'adenina. Queste regioni codificano per la catena pesante di una miosina non muscolare.

La rivelazione portò al confronto con una famiglia americana affetta da sordità con esordio tardivo, ed in particolare nell'analisi di padre e figlio. È stato appurato che l'insorgenza, la progressione e il grado di sordità erano simili a quelle della famiglia australiana e che non erano presenti in modo evidente disfunzioni vestibolari o disordini neurologici. Solo il figlio è stato sottoposto ad impianto cocleare ma ha riportato limitati benefici. Nel padre fu fatta diagnosi di degenerazione cocleosaculare solo *postmortem*; infatti l'analisi istopatologica rivelava che le prime alterazioni a manifestarsi furono a livello della stria vascolare e solo in un secondo tempo, anche nell'organo del Corti e nelle cellule gangliari di cui fu rilevato un numero ridotto di 2 o 3 volte rispetto al normale. Per cui si poteva sospettare la presenza di anomalie simili nel figlio, e che queste fossero la causa dello scarso risultato.

A rendere il quadro eziologico incerto e non chiaro si associa il fatto che il periodo di sordità senza l'ausilio dell'impianto è stato di 10 anni anche se post-verbale; infatti la sordità si è manifestata nell'adolescenza e l'impianto è stato posizionato verso i 30 anni; per di più il grado di sordità era di tipo severo-profondo. Questo caso clinico contrasta con i 5 individui della famiglia australiana che hanno invece riportato eccellenti risultati con l'utilizzo dell'impianto. Tale disparità riflette forse le differenze fenotipiche tra la famiglia australiana e quella americana. Le analisi istopatologiche della coclea degli australiani confermano questa possibilità. Tuttavia non disponiamo dei vari tessuti per il confronto. Il miglior risultato ottenuto nella famiglia australiana può essere attribuito al fatto che tutti i casi sono stati impiantati prima che i neuroni cocleari e le loro connessioni centrali degenerassero [4].

Sindrome di Jervell e Lange-Nielsen

Questa sindrome probabilmente fu la prima ad essere descritta poiché è già annoverato un caso nel 1856 [1]. Consiste in una sordità congenita associata alla sindrome del QT lungo (anormale tratto elettrocardiografico della durata di più di 440 millisecondi, generato da aritmie e caratterizzato da episodi sincopali e morte improvvisa). Un elettrocardiogramma deve essere sempre eseguito come screening in bambini con sordità e in bambini ad alto rischio cioè aventi storie familiari positive per morte improvvisa, episodi sincopali e sindrome del QT lungo [3]. Questi pazienti richiedono ulteriori precauzioni nell'uso degli anestetici e di alcuni anti-aritmici. È sempre necessario effettuare un ECG preoperatorio che identifichi le possibili anomalie cardiache tra cui l'allungamento del tratto QT. L'impianto cocleare è riconosciuto come un efficace modalità terapeutica della sordità.

Chorbachi *et al.* nel 2002 [1] hanno presentato uno studio di 3 fratelli, figli di genitori consanguinei. Tutti e 3 erano affetti da sordità congenita profonda e mostravano all'ECG il tratto QT allungato. I 2 fratelli più giovani sono stati impiantati con successo.

Yanmei *et al.* nel 2005 [1] sono intervenuti su una bambina sordomuta di 3 anni ed hanno notato un graduale miglioramento nella resa uditiva e nell'interazione verbale nel controllo a 5, 7 e 36 mesi.

Daneshi *et al.* nel 2008 [1] hanno impiantato 3 bambine di età inferiore ai 3 anni; tutte hanno riportato miglioramenti nelle capacità uditive, comunicative ed intellettive, e si sono quindi potute integrare nel regolare percorso scolastico.

Green *et al.* nel 2000 [1] riportano un caso di soggetto di 18 mesi con ritardo di sviluppo mentale che ha ottenuto miglioramenti nella comprensione verbale in *open-set* e nell'espressività del linguaggio.

Siem *et al.*, in Norvegia, nel 2008 [1] hanno rielaborato i risultati degli interventi effettuati su 8 bambini dai 17 mesi ai 7.5 anni: 2 degli 8 sono morti per eventi cardiaci non correlati all'impianto, mentre i 6 sopravvissuti hanno ottenuto buoni risultati audiometrici.

Sindrome di Usher

È la più comune sordità sindromica autosomica recessiva. È caratterizzata da: sordità neurosensoriale alla nascita o da residuo uditivo per le basse frequenze, associati a disturbi dell'equilibrio. Si sviluppa retinite pigmentosa non prima del decimo anno di età [3]. In una diagnosi precoce con l'elettroretinografia si possono solamente rilevare delle anomalie nella funzione dei fotorecettori in bambini dai 2 ai 4 anni di età. Durante la seconda decade di vita la fotosensibilità, la cecità crepuscolare e la diminuzione del campo visivo periferico si palesano e progrediscono inesorabilmente. È presente nel 50% delle persone sordocieche [5]. Si distinguono 3 tipi sulla base del difetto uditivo e dei risultati dei test vestibolari.

Il tipo 1 è caratterizzato da una sordità neurosensoriale da severa a profonda. Le persone affette da questa patologia non trovano beneficio dalle protesi tradizionali per cui ne derivano difficoltà nella vita relazionale.

Il tipo 2 ha una sordità neurosensoriale da media a severa, generalmente stazionaria, e una normale funzione vestibolare. La protesi tradizionale fornisce un chiaro aiuto a queste persone che solitamente riescono a sviluppare un normale linguaggio orale.

Il tipo 3 è quello più raro; manifesta una sordità progressiva e un progressivo ma lento deterioramento della funzione vestibolare [3]. L'insorgenza della sintomatologia avviene nei primi anni di vita e progredisce arrivando ad una sordità profonda verso i 50-60 anni.

Gli impianti cocleari nella sindrome di Usher sembrano avere come fattore prognostico critico l'età a cui si è sottoposti all'intervento chirurgico.

Nello studio del 2008 di Liu *et al.* [1] sono stati trattati bambini dai 3 ai 15 anni. I 4 soggetti impiantati prima dei 3 anni di età, dimostrarono un rilevante miglioramento sia in *open-set* sia in *closed-set*. Di questo gruppo di impiantati precocemente, 3 individui hanno riconosciuto durante i test il 76% di monosillabe e l'80% di parole prese da una specificata lista, in *open-set*; il quarto bambino aveva

individuato il 60% delle parole in *open-set*, senza l'ausilio della lista. Nei soggetti trattati dopo i 6 anni è stata raggiunta una comprensione del 54% in *closed-set* e solo un bambino ha riconosciuto l'82% delle parole prescelte da una lista stabilita, in *open-set*. Non si è trovata alcuna associazione tra le modalità di comunicazione preoperatorie e la percezione del linguaggio postoperatoria. Liu *et al.* quindi conclusero che gli interventi precoci sono essenziali per lo sviluppo delle facoltà uditive e della comunicazione verbale.

I risultati degli studi del 2007 di Blanchet *et al.* [1] sostengono la teoria per cui sono attesi migliori benefici se gli impianti sono attuati quanto prima possibile. Infatti gli adolescenti da lui impiantati, aventi tra i 14 e i 17 anni, riportarono peggiori risultati: linguaggio di difficile comprensione ed incapacità di percepire i suoni in *open-set*. Inoltre Blanchet trovò che i sintomi clinici non erano associati alle mutazioni genotipiche; infatti i risultati della terapia chirurgica erano maggiormente associati all'età a cui si era sottoposti all'impianto.

Loundon *et al.* nel 2003 [1], impiantarono pazienti dai 6 mesi ai 44 anni con diversi gradi di sindrome di Usher; i migliori risultati sono stati ottenuti in soggetti sottoposti ad intervento prima dei 9 anni. È interessante un gruppo di pazienti costituito da un maschio di 19 anni, uno di 20 e uno di 44; al *follow-up* post-impianto si è verificato un significativo miglioramento nella comprensione del parlato in *closed-set* del 100% e in *open-set* dal 25 al 75%. Un prerequisito di questo gruppo era un buon linguaggio orale pre-impianto.

Young *et al.* nel 1995 ritennero che i diversi benefici dell'impianto cocleare non erano correlati alla presenza della sindrome di Usher, ma ad altri fattori come l'età a cui si viene impiantati, il livello di privazione uditiva, il tipo e l'intensità di sordità [1].

DNA mitocondriale

Le sordità mitocondriali costituiscono l'1% di tutti i casi di sordità ereditaria [5]. Solo il DNA materno viene ereditato dal bambino; per cui tutti i bambini nati da madre che possiede mutazione a livello mitocondriale risultano essere malati [3]. La sordità può essere sindromica o non sindromica e porta a disordini quali: neuropatia, miopatia, cardiomiopatia, degenerazione retinica, diabete mellito, malattia di Parkinson, encefalopatia, acidosi lattica, epilessia e *stroke* [5].

L'impianto cocleare in questa patologia, è stato attuato in un piccolo numero di pazienti dal 1995; quindi, sfortunatamente, non si hanno ampi studi clinici. Risultati eccellenti sono stati uniformemente segnalati sia nelle forme sindromiche che in quelle non sindromiche.

Per quanto riguarda le sindromiche, Rosenthal *et al.* [1] nel 1999 hanno impiantato un maschio di 20 anni con eccellente riconoscimento del linguaggio parlato in *open-set*.

Yasumura *et al.* nel 2003 intervennero su una femmina di 29 anni; dopo 10 mesi si è verificato un miglioramento del riconoscimento delle parole da 0 al 72% e un progresso circa il riconoscimento di frasi (test di comprensione) dal 4 al 94% in *closed-set*.

Karkos *et al.* [1] nel 2005 hanno revisionato 2 pazienti che avevano impiantato precedentemente: una delle due persone non ha avuto progressi nelle valutazioni del riconoscimento del parlato ma ha notato significativi miglioramenti soggettivi; nell'altro paziente non sono stati effettuati test.

Rout *et al.* nel 2002, e Counter *et al.* nel 2001 hanno effettuato impianti in sindromi che vedono l'associazione della sordità al diabete gestazionale; in tutti i casi sono stati dimostrati progressi clinici [1].

X- Linked

La sindrome più frequente a trasmissione *X-linked* è la sindrome di Alport. È dovuta ad anomalie della membrana basale causate da un difetto del collagene di tipo 4. È caratterizzata dall'associazione di sordità neurosensoriale progressiva e graduale, e glomerulonefrite che porta la patologia renale allo stadio finale di insufficienza renale con ematuria. Può essere inoltre

associata ad anomalie oculari come lenticono (rara malformazione congenita del cristallino per deformazione conica di una delle due superfici) e retina maculata [5].

Attualmente non sono presenti in letteratura studi clinici o singoli casi di impianto cocleare effettuato in pazienti affetti da sindrome di Alport. Gli studi esistenti riguardano la conformazione anatomica della coclea [6], gli aspetti clinici e i progressi in campo genetico e biomolecolare ottenuti utilizzando modelli animali [7].

Discussione

Nella stesura di questa *review* della letteratura esistente è importante sottolineare la quantità limitata di materiale poiché le patologie trattate sono rare e solo un esiguo numero di soggetti affetti si sottopone ad impianto; inoltre non di tutti gli interventi si effettua in seguito una pubblicazione. La tipologia di studi esaminati è simile e ricorrente ovvero gruppi numericamente esigui (gruppi ristretti, famiglie o singoli individui). Per questa mancanza di materiale e per la sua inadeguatezza a seguire dei modelli standard, il confronto tra le diverse letterature risulta essere difficile. L'unico elemento che accomuna i differenti lavori è il contenuto in cui si evince sempre l'indicazione ad eseguire l'impianto cocleare in queste forme sindromiche ponendo però attenzione alle accortezze del caso considerato.

Tabelle e figure

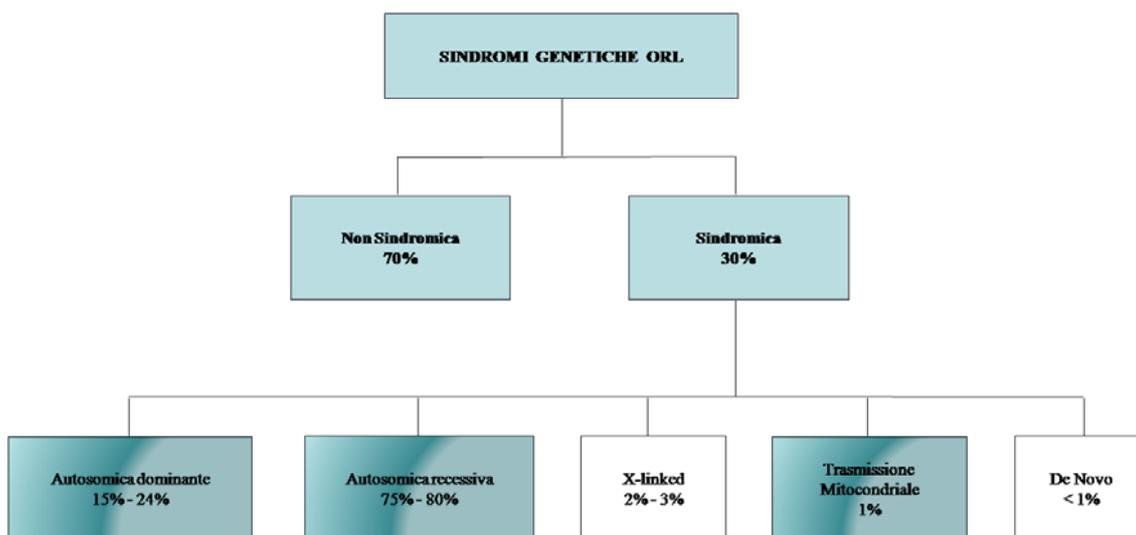


Figura 1. Cause di sordità genetiche sindromiche.

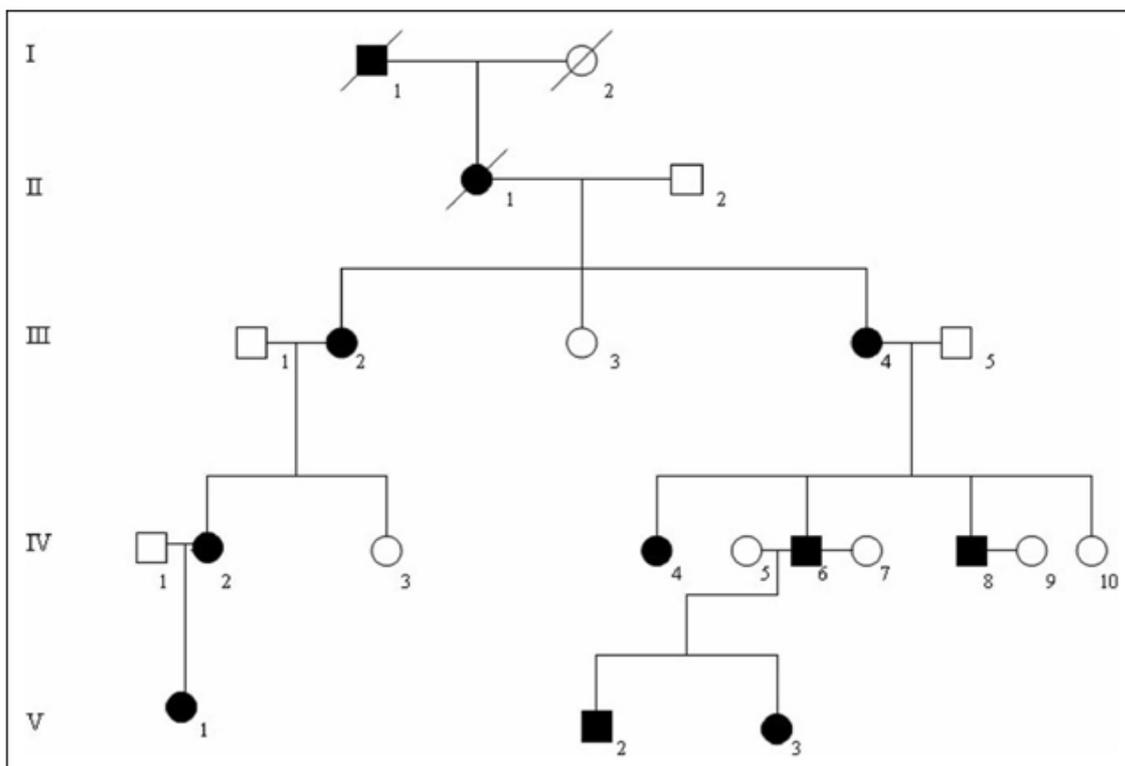


Figura 2. Albero genealogico della famiglia australiana con sordità genetica neurosensoriale autosomica dominante. I simboli chiari rappresentano i sani; i simboli scuri sono i malati; le linee diagonali indicano i deceduti. Nella generazione V sono indicati solo i malati.

Bibliografia

1. Vivero RJ, Fan K, Angeli S et al. Cochlear implantation in common forms of genetic deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(10):1107-1112.
2. Gürtler N, Lalwani AK. Etiology of syndromic and nonsyndromic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(4):891-908.
3. Smith RJH, Hildebrand MS, Van Camp G et al. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview. *GeneReviews*, Seattle 2010.
4. Hildebrand MS, de Silva MG, Gardner RJ et al. Cochlear implants for DFNA17 deafness. *Laryngoscope* 2006;116(12):2211-2215.
5. Yildirim A, Bayazit, Metin et al. An Overview of Hereditary Hearing Loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68(2):57-63.
6. Schmidt JM. Cochlear neuronal populations in developmental defects of the inner ear. Implications for cochlear implantation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985;99:14-20.
7. Alves FR, de A Quintanilha Ribeiro F. Revision about hearing loss in the Alport's syndrome, analyzing the clinical, genetic and bio-molecular aspects. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2005;71(6):813-819.