

BRANCHIO-OTO-RENAALNE SPEKTRIHÄIRE

OMIM#113650; #610896, ORPHA:107

Sissejuhatus

Branchio-oto-renaalne spektrihäire on pärilik haigus, mille alla kuuluvad branchio-oto-renaalne (BOR) sündroom ja branchio-otiline sündroom (BOS). "Branchio –" termin viitab arenevas embrüos olevale struktuurile, millest moodustuvad koed kaela eesosas ja küljel. "Oto-" tähendab kõrva anomaaliaid ja "renaalne-" tähendab neeru haaratust.

BOR-ile on iseloomulikud välis-, kesk- ja sisekõrva väärengud, kaela kudede arenguanomaaliad ja neeru väärengid, mille tõttu tekivad vastavad sümptomid nagu näiteks kuulmislangu, kaelapiirkonna fistulid või tsüstid ja neerupuudulikkus. BOS on sarnane BOR-ile, kuid BOS-i korral puudub neeru haaratust.

Tekkepõhjused

Branchio-oto-renaalne spektrihäire on põhjustatud peamiselt kolme geeni - *EYA1*, *SIX1* ja *SIX5* geenimuutustest. Nendest kõige sagedamini (40%-l) on muutus 8.kromosoomil asetsevas *EYA1* geenis.

Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisilapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid gene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

EYA1, *SIX1* ja *SIX5* geenide poolt toodetavatel valkudel on oluline roll loote sünnieelses arengus. *EYA1* geeni poolt toodetav samanimeline valk interakteerub teiste valkudega, kaasa arvatud *SIX1* ja *SIX5* geenide poolt toodetud proteiinidega ja koos reguleeritakse embrüonaalses arengus vajalike geenide aktiivsust. Nimetatud geenide mutatsioonide korral häirub normaalne embrüo areng ja kujunevad BOR või BOS sündroomile iseloomulikud kaebused.

Esinemissagedus

Branchio-oto-renaalse sündroomi esinemissagedus on ülemaailmselt hinnanguliselt 1 juhtum 40 000 elussünni kohta.

Kliiniline pilt

Branchio-oto-renaalse spektrihäire kliiniline pilt on varieeruv ning kaebused võivad erineda isegi samas perekonnas. Kõige sagedamini (kuni 90%-l) esineb kuulmislangust. Kuulmislangust võib olla konduktiivne, sensorineuraalne või segatüüpi. Konduktiivse kuulmislangu korral esineb probleem heli juhtimises väliskeskkonnast sisekõrva. Sensorineuraalse korral on kahjustunud heli juhtimine sisekõrvast aju. Kuulmislangu enamikel juhtudel (70%-l) ei süvene, harvem võib ka progresseeruda. Neerude haaratus on samuti sage, kuid täpset esinemissagedust on raske hinnata, kuna neerukahjustus võib endast märku anda alles hilises staadiumis. Neerude väärengud võivad viia neerufunktsiooni häireteni ja neerupuudulikkuseni. Kõige raskemad neerude väärengud lõppevad raseduse katkemise või vastsündinu surmaga.

Allolevas tabelis on toodud branchio-oto-renaalsele spektrihäirele iseloomulikud sümptomid.

Tabel 1. Branchio-oto-renaalsele spektrihäirele iseloomulikud kaebused

Branchiaalsed anomaaliad

Kaelalõhe

Fistul e uuris - patoloogiline kanalitaoline ava keha seest välispinnale.

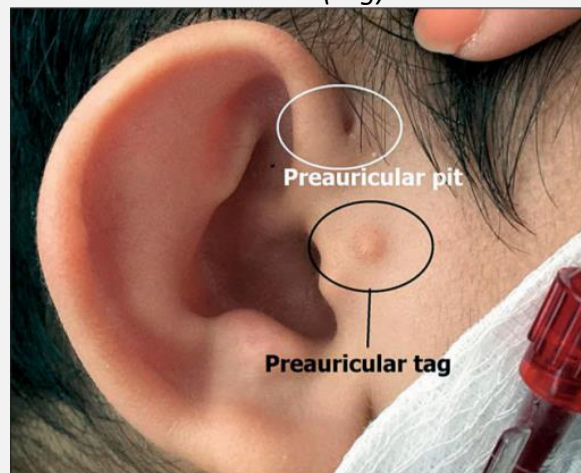
Tsüst - koes v elundis tekkiv põisjas vedelikuga täidetud moodustis

Otoloogilised kaebused

Kõrvalesta väärengid

Preaurikulaarsed fistliavad (pit)

Preaurikulaarsed näsad (tag)



Joonis 1. Preaurikulaarsed nahaleiud [1]

Kuulmiskäigu väärengid (kitsenemine, sulgus)

Kuulmislangust

Renaalsed anomaaliad

Neerude agenees e puudumine
Neerude hüpoplaasia e puudulik areng
Neerude düsplaasia e arenguhäire

Kusejuha obstruktsioon e uriini äravoolu takistus

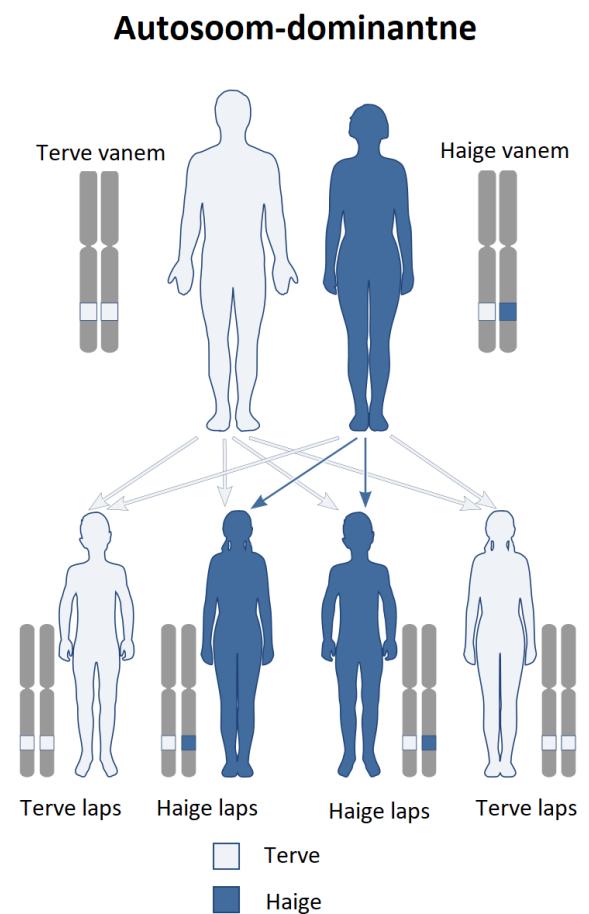
Hüdronefroos e neeruvaagna ja -karikate laienemine uriini äravoolu takistuse tagajärjel

Neerutsüstid

Vesikouretraalne refluks e uriini tagasivool põiest kusejuhasse

Pärandumine

Branchio-oto-renaalne spektrihäire on enamasti autosoom-dominantse pärandumisega (joonis 1), mis tähendab, et haiguse avaldumiseks piisab muutusest vaid ühes *EYA1*, *SIX1* või *SIX5* geeni alleelis. Autosoom-dominantne muutus võib olla *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kanna. Teistel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab branchio-oto-renaalse spektrihäire oma järglasele 50% tõenäosusega.



Joonis 1. Autosoom-dominantne pärandumine.
Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2022

Ravi ja käsitus

Branchio-oto-renaalne spektrihäire ei ole välja ravitav ja käsitus keskendub kaebuste leevendamisele. Tsüstid ja fistulid kaelal võivad infitseeruda ja vajada antibiootikumravi või kirurgilist eemaldamist. Kuulmislanguse korral on vajalik otoloogi konsultatsioon, kes teeb vajalikud testid ja määrab kuulmisaparaadi vajaduse ja sobivuse. Väliskuulmekäigu kitsenemise korral tuleks kaaluda kanaloplastikat. BOR sündroomiga isik peab olema ka nefroloogi jälgimisel, kes määrab vajalikud uuringud neerufunktsiooni kontrollimiseks ja määrab jälgimisperioodi intervalli. Vesikoureteraaalse refluksi ravi on vajalik neerupuudulikkuse süvenemise takistamiseks. Lõpp-stadiumi neerupuudulikkus võib vajada dialüüsi või neerusiirdamist.

Kasutatud allikad

1. Spahiu L, Merovci B, Ismaili Jaha V, Batalli Këpuska A, Jashari H. Case report of a novel mutation of the *EYA1* gene in a patient with branchio-oto-renal syndrome. *Balkan J Med Genet.* 2017 Mar 4;19(2):91-94. doi: 10.1515/bjmg-2016-0042. PMID: 28289595; PMCID: PMC5343337.
2. Smith RJH. Branchiootorenal Spectrum Disorder. 1999 Mar 19 [Updated 2018 Sep 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1380/>