

Elisa Rahikkala

dosentti, perinnöllisyys-
lääketieteen erikoislääkäri
Tyks Genomiikka, Oys
Perinnöllisyyslääketiede
ja Oulun yliopisto,
Kliinisen lääketieteen
tutkimusyksikkö

Ella Muittari

LL
Turun yliopisto

Minna Toivonen

FT, sairaalageneetikko
Tyks Genomiikka

Pia Pohjola

FT, sairaalageneetikko
Tyks Genomiikka

Tytti Willberg

LT, korva-, nenä-
ja kurkkutautien
erikoislääkäri, audiologi
Varsinais-Suomen
hyvinvointialue, Tyks
Korvaklinikka ja
Kuulokeskus

Maria Haanpää

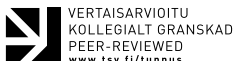
dosentti, perinnöllisyys-
lääketieteen erikoislääkäri
Tyks Genomiikka

KIRJALLISUUTTA

- Häkli S, Luotonen M, Bloigu R, Majamaa K, Sorri M. Childhood hearing impairment in northern Finland, etiology and additional disabilities. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:1852–6.
- Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE ym. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat* 2018;39:1593–613.
- Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *Lancet* 2005;366:1111–20.
- Trpchevska N, Freidin MB, Broer L ym. Genome-wide association meta-analysis identifies 48 risk variants and highlights the role of the stria vascularis in hearing loss. *Am J Hum Genet* 2022;109:1077–91.

Viittaus:

Suom Lääkäril 2025;80:e42720



Geenitestit auttavat selvittämään kuulovian syy

- Nykyisin kliinisessä diagnostiikassa saatavilla olevat geenitutkimukset soveltuvat hyvin yhden geenin virheistä johtuvien kuulovikojen etiologiseen selvittelyyn.
- Rinnakkaissekvensointiin perustuvat geenipaneelit ovat ensisijaisia tutkimuksia, kun epäillään ei-syndromista geneettistä kuulovikaa.
- Mikäli epäillään laaja-alaista geneettistä oireyhtymää, suositellaan ensisijaisesti eksomisekvensointia.

KUULOVIKA on tavallisin synnynnäinen aisti-poikkeavuus. Sen esiintyvyys pohjoissuomalaisessa väestössä on 2,3/1 000 vastasyntyntä (1). Teollisuusmaissa lapsuusiässä diagnosoituista kuulovioista noin puolet johtuu monogeenisesti periytyvistä geenivirheistä (2). Niitä voidaan nykyaikana tunnistaa kliinisessä diagnostiikassa rinnakkaissekvensointiin (next generation sequencing, NGS) pohjautuvilla laajoilla geenipaneelitutkimuksilla.

Iän karttuessa kuuloalenenman esiintyvyys lisääntyy. Aikuisväestössä noin 10 %:lla on kommunikaatiota heikentävä kuulonalenema, yli 65-vuotiaista 40 %:lla (3).

Kuulovian syyt voivat olla hankinnaisia tai geneettisiä.

Ikääntyneiden kuulo-ongelmista yli 90 %:n arvioidaan olevan monitekijäisesti periytyvää ikäkuuloa, jota voidaan parhaiten tutkia genomilaajuisilla assosiaatiotutkimuksilla (4). Kliiniseen diagnostiikkaan soveltuvaa geenitestiä ikäkuuloon ei ole kuitenkaan nykyisin käytössä.

Tässä katsauksessa keskitymme monogeenisiin eli yhden geenin virheistä johtuviin kuulovikoihin.

Geenivirheet kuulovian taustalla

Kuulovian syyt voivat olla hankinnaisia tai geneettisiä.

Geneettisten kuulovikojen sairausryhmä on hyvin monikirjainen. Ne voidaan jakaa ei-syndromiseen ja syndromiseen muotoon sen mukaan, aiheuttaako geenivirhe ainoastaan kuulovikaa vai laajempaa oirekuvaa.

Maaailmanlaajuisesti GJB2-geenin virheet on arvioitu useissa populaatioissa yleisimmäksi geneettisen kuulovian aiheuttajaksi (5–7). Suomalaisväestössä GJB2-geenivirheiden on arvioitu selittävän lähes 17 % ei-syndromisesta kuuloviasta (1).

Ei-syndromiset kuuloviat ovat lukumääräisesti ja prosentuaalisesti suurin kuulonalenemien ryhmä. Niiden taustalla tunnetaan nykyisin jo yli 120 geeniä (8). Geneeistä suuri osa koodaa sisäkorvan rakennekomponentteja (esim. alfa-tektoriini,TECTA) tai vaikuttaa sisäkorvan karvasolujen toimintaan (esim. stereosiliini, STRC) (9). Kuulovikoja aiheuttavilla geenivirheillä on vaikutusta moniin solun toimintoihin, kuten tukirakenteisiin (esim. myosiini 7A, MYO7A; myosiini 6, MYO6), solujen liitoksiin (esim. beeta-2-aukkoiliitosproteiini, GJB2), ionikanaviin ja solukuljetukseen.

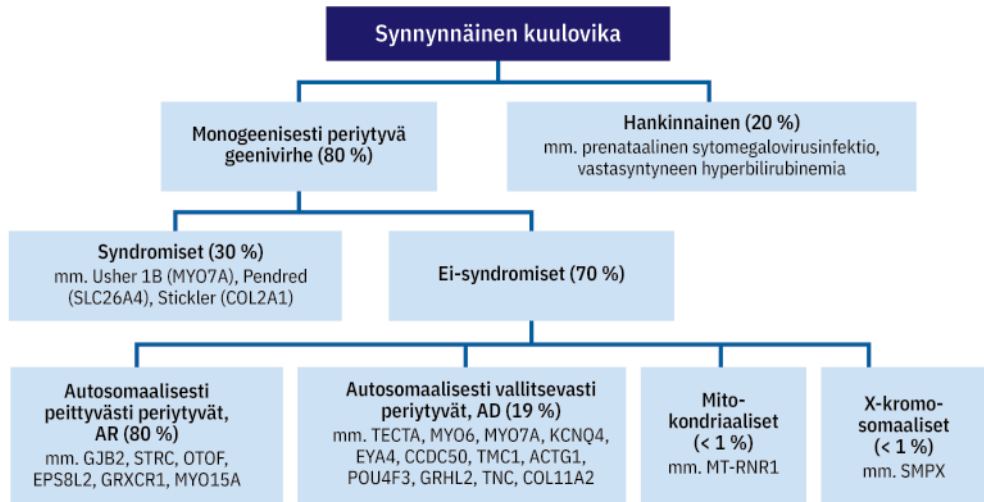
Geneettiset kuuloviat voivat liittyä myös yli 500 oireyhtymään (10). Yleisimpiä ovat Usherin oireyhtymä, jossa esiintyy kuulovian lisäksi silmän verkkokalvon rappeumaa, ja Waardenburgin oireyhtymä. Kuviossa 1 esitetään synnynnäisten kuulovikojen taustatekijöitä ja periytymismallit.

Kuulovian tyyppi vaikuttaa geenivirheiden esiintymistodennäköisyyteen. Lapsilla konduktiiviset kuuloviat johtuvat geneettisiä useammin hankinnaisista syistä, kuten liimakorvataudista (11). Noin puolella potilaista, joilla on synnynnäinen sensorineuraalinen kuulovika, on tunnistettu geenivirhe (12). Sen sijaan poti-

- 5 Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE ym. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet* 2016;135:441–50.
- 6 Guan J, Li J, Chen G ym. Family trio-based sequencing in 404 sporadic bilateral hearing loss patients discovers recessive and De novo genetic variants in multiple ways. *Eur J Med Genet* 2021;64:104311.
- 7 Shearer AE, Hildebrand MS, Schaefer AM, Smith RJ. Genetic hearing loss overview. Kirjassa: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM ym. toim. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>
- 8 Walls W, Azaiez H, Smith R. Hereditary hearing loss homepage. <https://hereditaryhearingloss.org>
- 9 Richardson GP, de Monvel JB, Petit C. How the genetics of deafness illuminates auditory physiology. *Annu Rev Physiol* 2011;73:311–34.
- 10 Cunningham LL, Tucci DL. Hearing loss in adults. *N Engl J Med* 2017;377:2465–73.
- 11 Dimitrov L, Gossman W. *Pediatric Hearing Loss*. Kirjassa: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538285/>
- 12 Downie L, Halliday J, Burt R ym. Exome sequencing in infants with congenital hearing impairment: a population-based cohort study. *Eur J Hum Genet* 2020;28:587–96.
- 13 Wang H, Guan L, Wu X ym. Clinical and genetic architecture of a large cohort with auditory neuropathy. *Hum Genet* 2024;143:293–309.
- 14 Hildebrand MS, DeLuca AP, Taylor KR ym. A contemporary review of AudioGene audioprofiling: a machine-based candidate gene prediction tool for autosomal dominant nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2009;119:2211–5.
- 15 van Beeck Calkoen EA, Engel MSD, van de Kamp JM ym. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr* 2019;178:1195–205.
- 16 Tropitzsch A, Schade-Mann T, Gamerding P ym. Diagnostic yield of targeted hearing loss gene panel sequencing in a large German cohort with a balanced age distribution from a single diagnostic center: an eight-year study. *Ear Hear* 2022;43:1049–66.

KUVIO 1.

Synnynnäisten kuulovikojen etiologia ja periytyvyys



Geneettisten kuulovikojen joukko on hyvin heterogeeninen. Kuviossa on esitetty geneejiä, joissa on todettu virheitä Tyks Genomiikan geenipaneelitutkimuksella. Kuvio on tehty mukailien artikkelia Shearer ym. (7).

laista, joilla on auditiivinen neuropatia, geenivirhe on tunnistettu noin kolmasosalla (13).

Geneettiset menetelmät

GJB2-geenivirheiden yleisyyden takia geenin Sanger-sekvensointi oli ensisijaisesti käytössä etiologisena tutkimuksena aiemmin, ennen NGS-sekvensoinnin aikakautta. NGS-sekvensoinnissa samanaikaisesti monistettuja lyhyitä DNA-jaksoja verrataan eli rinnastetaan referenssigenomiin.

NGS-pohjaiset geenipaneelitutkimukset kattavat tunnetut kuulovikaa aiheuttavat geenit. Ne ovat kymmenen viime vuoden aikana vakiintuneet kliiniseen diagnostiikkaan, ja niitä on alettu käyttää laajasti kaikkien alojen diagnostisena työkaluna. Tutkimuksissa muodostuu paljon varianttidataa, joten huolellinen tulkinta on oleellista. Kuulovikaa aiheuttavien varianttien luokittelussa suositellaan käyttämään Clingen-asiantuntijatyöryhmän laatimia kuulospesifisiä American College of Medical Genetics (ACMG) -kriteereitä (2). Koska uusia kuulovikaa aiheuttavia geneejiä tunnistetaan edelleen, laadukas paneelitutkimus vaatii jatkuvaa päivitystyötä (8).

Tyksissä on vuodesta 2019 käytetty kuulovikageenipaneelia systemaattisesti ensisijaisena tutkimuksena, kun epäillään geneettistä kuulovikaa. Paneelia tarjotaan kaikille kuulovikaisille potilaille huolimatta sukuanamneesista silloin, kun vika ei selvästi selity muulla tekijällä, kuten ikäkuulolla tai meluvammalla.

Suurin osa kuulovioista on peittyvästi periytyviä (7). Tällöin sukuanamneesi ei toimi hyvänä ennustetekijänä, kun epäillään perinnöllistä kuulovikaa. Geenipaneelitutkimus on osa etiologista selvittelyä niin lapsilla kuin aikuisilla.

Ei-syndrominen tai syndrominen kuulovika voi harvinaisessa tapauksessa johtua mitokondriaalisen DNA:n (mtDNA) geenivariantista (7). Laadukkaasti paneelitutkimuksen tulee sisältää myös mtDNA:n sekvensointi. Mitokondriaalista varianttia tulee epäillä etenkin niillä potilailla, joilla itsellään tai joiden maternaalisessa sukulinjassa on muitakin mitokondriotautiin viittavia piirteitä, kuten diabetes, epilepsia, lihasten huono rasituksen sieto ja aivoverenkiertohäiriön kaltaiset kohtauksittaiset oireet.

Miksi ja milloin harkita geenitutkimuksia?

Kuulogeenipaneelia tulee harkita niille potilaille, joiden kliinisen kuvan perusteella herää epäily geneettisestä kuuloviasta. Geneettiseksi kuulovikaa usein epäillään, jos ei tunnisteta muuta selittävää tekijää, kuten synnynnäistä sytomegalovirusinfektiota tai ikäkuulua.

Kuulokäyrän muoto, sukuanamneesi, kuulovian alkamisikä ja vaikeusaste voivat lisätä todennäköisyyttä tunnistaa geenivirhe vian taustalla. Kirjallisuuden ja Tyksin potilasaineiston perusteella U-muotoinen kuulokäyrä liittyy tyypillisimmin geneettiseen kuulovikaan (14).

Ennen puheen kehityksen alkua prelinguaa-

- 17 Manickam K, McClain MR, Demmer LA ym. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2021;23:2029–37.
- 18 Zazo Seco C, Wesdorp M, Feenstra I ym. The diagnostic yield of whole-exome sequencing targeting a gene panel for hearing impairment in The Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2017;25:308–14.
- 19 100,000 Genomes Project Pilot Investigators; Smedley D, Smith KR, Martin A ym. 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care - preliminary report. *N Engl J Med* 2021;385:1868–80.
- 20 Shearer AE, Eppsteiner RW, Frees K ym. Genetic variants in the peripheral auditory system significantly affect adult cochlear implant performance. *Hear Res* 2017;348:138–42.
- 21 McDermott JH, Mahaveer A, James RA ym. Rapid point-of-care genotyping to avoid aminoglycoside-induced ototoxicity in neonatal intensive care. *JAMA Pediatr* 2022;176:486–92.
- 22 Spyridakou C, Chan J, Tan J ym. Preparing for Otoferlin gene therapy trials: a survey of NHS Paediatric Audiology and Cochlear Implant services on diagnosis and management of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2024;177:111870.
- 23 Qi J, Tan F, Zhang L ym. AAV-mediated gene therapy restores hearing in patients with DFNB9 deafness. *Adv Sci Weinh Baden-Wuertt Ger* 2024;11:e2306788.
- 24 Brigande JV. Otoferlin gene therapy restores hearing in deaf children. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2024;32:859–60.

lisesti diagnosoiduilta potilailta löytyy todennäköisemmin geenivirhe kuin potilailta, joiden kuulovika on diagnosoitu postlinguaalisesti eli puhumaan oppimisen jälkeen. Patogeenisiä variantteja todetaan useammin vaikeasti kuin lievästi kuulovikaisilla (15,16).

Kustannukset ja hyöty

Geenipaneelitutkimusten hinta vaihtelee sen mukaan, mistä laboratorioista tutkimus tilataan. Myös paneelien sisältö ja laajuus on laboratorio-kohtaista.

Etiologisena työkaluna paneelit ovat erityisen kustannustehokas tutkimus, kun potilaalta tunnistetaan ei-syndromista kuulovikaa aiheuttava geenivirhe. Siten välttyään tarpeettomilta lisätutkimuksilta.

Tarkka diagnoosi vähentää potilaan tai perheen huolta kuulovian lisäksi ilmaantuvista muista oireista. Toisaalta tutkimuksen etukäteisneuvonnassa on tärkeää informoida siitä, että tutkimuksessa voidaan tunnistaa geenivirhe, johon liittyy kuulovian lisäksi muita myöhemmin elämässä ilmeneviä oireita. Sellaisia voivat olla esimerkiksi näkövamman Usherin oireyhtymässä tai miehellä esiintyvä lapsettomuus homotsygoottiseen STRC- ja CATSPER2-geenien deletioon liittyen.

Mikäli tutkimuksessa todetaan syndrominen kuulovika, räätälöidään jatkoseuranta kohdentamalla se syndroomaan liittyviin oireisiin. Näin liitännäissairaudet voidaan todeta ja hoitaa varhain.

Milloin laajempia tutkimuksia?

Mikäli herää vahva epäily monogeenisestä kuuloviasta mutta geenipaneelitutkimus on negatiivinen, voidaan tehty tutkimus laajentaa eksominlaajuiseen analyysiin. Tällöin analysoidaan kaikkien proteiinia koodaavien geenien sekvenssi.

Jos potilaalla todetaan laaja-alainen geneettiseksi epäilty oireyhtymä, johon liittyy kuulovika, suositellaan kliinisessä diagnostiikassa ensisijaisena tutkimuksena eksomisekvensointia (17). Eksomitutkimuksella on omat erityispiirteensä, ja perheen kanssa tulee keskustella sivu- ja sattumalöydösten mahdollisuudesta. Geenipaneeli on tutkimuksena rajatumpi ja sivulöydösten mahdollisuus pienempi.

Sukulaisten tutkimukset ja perinnöllisyysneuvonta

Kun kuulovikaa aiheuttava geenivirhe on tunnistettu, suositellaan perinnöllisyysneuvonnan tarjoamista potilaalle.

Lähisuvun jäsenten geenitestauksessa käy-

tetään kohdennettua tunnetun variantin tutkimusta. Suvussa todettua geenivirhettä voidaan tutkia ensimmäisen asteen sukulaisilta joko diagnostisena tai variantin periytymistä selvittävänä segregaatiotutkimuksena. Ennakoivat kuulovian geenitestit sekä sikiö- ja alkiodiagnostiikan suunnittelu tulee järjestää kliinisen genetiikan yksikössä.

Geenivirheen selvittyä myös periytymismalli selviää. Tällöin voidaan arvioida, kuinka todennäköisesti virhe toistuu perheen tulevissa raskauksissa. Vaikeissa syndromisissa kuulovioissa, kuten Usherin oireyhtymässä, perheille voidaan tarjota sikiö- ja alkiodiagnostiikkaa (6).

Tutkimusten diagnostinen saanto

Eksomisekvensointiin perustuvissa tutkimuksissa 39–56 %:lla potilaista on tunnistettu kuulovian taustalla patogeeninen tai todennäköisesti patogeeninen geenivariantti (5,6,12,18,19).

Brittiläisessä 100 000 genomes -tutkimuksessa ainoastaan näkövammoissa diagnostinen saanto oli suurempi kuin synnynnäisissä vaikeasteisissa kuulovioissa (19). Tämä viittaa siihen, että synnynnäiset vaikeat kuuloviat periytyvät usein monogeenisesti ja että merkittävä osuus niitä aiheuttavista geneeistä on jo tunnistettu.

Tyks Genomiikassa on vuodesta 2019 alkaen tehty kuulovikageenipaneeli yhteensä noin 300 potilaalle. Potilasdatan perusteella paneelin diagnostinen saanto on noin 45 %. Aineistossamme kuulovian geneettiset taustatekijät olivat heterogeeniset. Virheitä tunnistettiin yhteensä 26 geenissä, mikä puoltaa geenipaneelia ensisijaisena tutkimuksena. Yleisimmät kuulovian taustalla todetut geenit olivat järjestyksessä GJB2, STRC, KCNQ4, MYO15A ja TMC1. Tulokset ovat samansuuntaisia kuin vastaavissa eurooppalaisväestössä tehdyissä tutkimuksissa (7).

Muita vaikutuksia

Tutkimustuloksella voi olla vaikutusta myös potilaiden saamaan seurantaan, hoitoon ja elämänlaatuun. Geenitieto voi ennustaa, pysyykö kuulovika todennäköisesti samana vai pahe-neeko ajan kuluessa. Näin seurantatiheys voidaan räätälöidä geenitiedon mukaan.

Geneettinen diagnoosi voi auttaa ennustamaan, hyötyisikö potilas vaikea-asteisen kuulovian kuntoutukseen käytettävästä sisäkorvaistutuksesta. Mikäli todetaan virhe geenissä, joka koodaa korvan simpukan rakennekomponentteja, istutuksesta todennäköisesti on hyötyä. Esimerkiksi GJB2-geenivirheiden aiheuttamissa

SIDONNAISUUDET

Elisa Rahikkala: Apuraha (Suomen Akatemia, Terttusäätiö, Laboratoriolääketieteen Edistämissäätiö).

Minna Toivonen: Asiantuntijalausunto (European Molecular Genetics Quality Network), luontopalkkio (Suomen Kliinisen Kemian Erikoislääkäriyhdistys).

Tytti Willberg: Apuraha (Korvatautien tutkimussäätiö), luontopalkkiot (Turun yliopisto, Suomen audiologian yhdistys), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Suomen audiologian yhdistys), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Cochlear Nordic), ohjausryhmän jäsenyys (Kuurojen palvelusäätiön Juniori-ohjelma).

Ella Muittari, Pia Pohjola, Maria Haanpää: Ei sidonnaisuuksia.

vaikea-asteisissa kuulovioissa hyöty on yleensä erittäin suuri.

Jos taas geeni koodaa kuulohermoja, hyöty saattaa jäädä vähäisemmäksi (20). Näissä tapauksissa kuulon kuntoutuksesta vastaava lääkäri osaa ohjata perheen jo varhaisessa vaiheessa vaihtoehtoisten kommunikaatiostrategioiden, kuten viittomakielen, pariin.

Mikäli potilaalla todetaan mitokondriaalinen MT-RNR1-geeni-virhe, suositellaan välttämään kuuroutta aiheuttavaa aminoglykosidi-antibioottia (21).

Lapsista, joilla todetaan vasta-syntyneenä kuulovika, suurimman osan perheessä tai suvussa kenelläkään muulla ei ole kuulovikaa. Geenitutkimuksissa tunnistettu selitys kuulovialle vähentää usein vanhempien huolta, mikä voi auttaa sopeutumaan paremmin lapsen diagnoosiin. Lapselle itselleen suositellaan omakohtaista perinnöllisyysneuvontaa hänen aikuisuttuaan.

Geneettiset tutkimukset tuovat kuulonalenemapotilaille merkittävää tietoa heidän aistipoikkeavuudesta. Monogeenisten kuulovikaa aiheuttavien virheiden geeniterapia on aktiivisen tutkimuksen kohteena. Käynnissä on kliinisiä tutkimuksia geeniterapian hyödyistä otoferliini-geenin virheiden aiheuttaman auditorisen neuropatian hoidossa (22–24).

Geeniterapiaan osana kuulovian hoitoa on vielä matkaa. Etiologisen tiedon ja ymmärryksen avulla voidaan silti jo nyt pyrkiä parempaan hoitoon ja seurantaan.

Lopuksi

Kuulovian geenitausta on hyvin heterogeeninen.

Nykyaikana monogeenisten kuulovikojen taustatekijöitä on mahdollista selvittää geenipaneelitutkimuksella ja eksomisekvenssoinnilla. Erityisesti lapsipotilailla NGS-pohjainen paneeli on suositeltava etiologinen tutkimus. Tuloksia voidaan hyödyntää hoidon ja seurannan suunnittelussa sekä perinnöllisyysneuvonnassa. •

VEROKOULUTUS

yksityislääkäreille 17.3.2025

webinaari

Hyvä yksityislääkäri, tule kuuntelemaan verotuksen asiantuntijoita ajankohtaisaiheista webinaariin maanantaina 17.3.2025 klo 16.00–19.00.

Tilaisuus on maksuton Lääkäriliiton jäsenille. Ilmoitathan osallistumisestasi 16.3. mennessä osoitteessa:

www.laakariliitto.fi/verokoulutus2025

Linkki ja ohjeistus webinaariin lähetetään ilmoittautuneille **maanantaina 17.3.2025**.

Tilaisuuden puheenjohtajana toimii Lääkäriliiton lakimies, VT Kati Lehtonen. Keskusteluosioon voi toimittaa etukäteen kysymyksiä 10.3.2025 mennessä sähköpostilla: kati.lehtonen@laakariliitto.fi

Voit seurata koulutusta suorana verkkolähetystenä ja katsoa tallenteen myöhemmin sivuiltamme kirjautumalla Fimnet-tunnuksilla: www.laakariliitto.fi/palvelut/koulutukset/verkkotallenteet

Lääkärin veroilmoitusopas julkaistaan perjantaina 14.3 SLL 5/2025 ilmestyvän Lääkärilehden liitteenä.

Ohjelma

(webinaarihuone aukeaa 15.45)

16.00 Tilaisuuden avaus

Jäsenpalvelut-toimialan johtaja, Liisa Aro

16.05 Ammatinharjoittajan elinkeinotoiminnan veroilmoitus

- Miten täytän veroilmoituksen oikein
Johtava veroasiantuntija Nikke Jokitie, Sisä-Suomen verotoimisto

17.30 Tauko

17.45 Tietoisku

- Verotuksen muutoksia
Johtava veroasiantuntija Nikke Jokitie, Sisä-Suomen verotoimisto

18.00 Lääkärin osakeyhtiö

- Mitä osakeyhtiön verotuksessa tulee huomioida
VT Vesa Korpela, Verokonsultointi Vesa Korpela Oy

18.45 Keskustelua

19.00 Päätössanat

Tervetuloa!

