

Zespół skrzelowo-uszno-nerkowy – opis przypadku

Branchio-oto-renal syndrome – a case report

**Małgorzata Buksińska^{1A-DF}, Marta Dzięgielewska^{1C-F},
Henryk Skarżyński^{1CD}, Piotr H. Skarżyński^{2,3,4CD}**

¹ Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Klinika Oto-Ryno-Laryngochirurgii,
Warszawa/Kajetany

² Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Teleaudiologii,
Warszawa/Kajetany

³ Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski, Zakład Niewydolności Serca
i Rehabilitacji Kardiologicznej, Warszawa

⁴ Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

Wkład autorów:
A Projekt badania
B Gromadzenie danych
C Analiza danych
D Interpretacja danych
E Przygotowanie pracy
F Przegląd literatury
G Gromadzenie funduszy

Streszczenie

Wprowadzenie: Zespół skrzelowo-uszno-nerkowy (BOR) charakteryzuje się występowaniem: wad wrodzonych ucha zewnętrznego, środkowego oraz wewnętrznego, przetok i torbieli szyi oraz nieprawidłowości w budowie i funkcji nerek. Pacjentom często towarzyszy niedosłuch.

Opis przypadku: Siedmioletnia pacjentka z rozpoznaniem zespołem BOR zgłosiła się do IFPS z powodu obustronnego niedosłuchu obserwowanego od urodzenia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy charakterystyczne dla zespołu skrzelowo-uszno-nerkowego oraz wysięk w uchu prawym i perforację błony bębenkowej ucha lewego. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono niedosłuch obustronny mieszany oraz wadę ucha wewnętrznego i środkowego. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego.

Wnioski: Zespół BOR jest jednym z najczęstszych przyczyn wrodzonego dziedzicznego autosomalnie dominująco niedosłuchu u dzieci. Pacjenci z tym schorzeniem wymagają wielospecjalistycznej opieki, zwłaszcza opieki otorynolaryngologicznej, audiologicznej oraz nefrologicznej. Leczenie w zespole BOR jest zależne od rodzaju zaburzeń rozwojowych.

Słowa kluczowe: zespół skrzelowo-uszno-nerkowy • zespół BOR • wrodzony niedosłuch

Abstract

Background: The branchio-oto-renal syndrome (BOR syndrome) is characterized by congenital defects of the outer, middle and inner ear, fistulas and cysts in the neck, and abnormalities in the structure and function of the kidneys. Patients are often accompanied by hearing loss.

Case report: A 7-year-old female patient diagnosed with BOR syndrome came to the IFPS due to bilateral hearing loss observed from birth. The physical examination revealed features characteristic of the brachio-otorenal syndrome, as well as effusion in the right ear and perforation of the eardrum of the left ear. Additional examinations showed mixed bilateral hearing loss and a defect of the inner and middle ear. The patient was qualified for surgery.

Conclusions: BOR syndrome is one of the most common causes of inherited autosomal dominant hearing loss in children. Patients with this disease require multi-specialist care, especially otorhinolaryngological, audiological and nephrological care. Treatment in BOR syndrome depends on the type of developmental disorders.

Key words: branchio-oto-renal syndrome • BOR syndrome • congenital hearing loss

Adres autora: Małgorzata Buksińska, Klinika Otorynolaryngochirurgii, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn, e-mail: m.buksinska@ifps.org.pl

Wprowadzenie

Zespół skrzelowo-uszno-nerkowy (ang. *branchio-oto-renal syndrome*, BOR syndrome), nazywany również zespołem Melnicka-Frasera, po raz pierwszy został dokładnie opisany przez M. Melnicka w 1975 r., a następnie przez F.C. Frasera w 1978 r. Jest to choroba dziedziczona autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się występowaniem wad wrodzonych dotyczących uszu, szyi oraz nerek [1,2]. Najczęściej powodowany jest przez mutację w obrębie genu *EYA1* (40% pacjentów z zespołem BOR [3]). Zaburzenia rozwojowe mogą dotyczyć zarówno odmiennej budowy ucha zewnętrznego, środkowego, jak i wewnętrznego. Często towarzyszy im niedosłuch. Zespół manifestuje się obecnością przetok i torbieli na szyi, jak również nieprawidłowościami dotyczącymi budowy i funkcji nerek.

Opis przypadku

Wywiad

Siedmioletnia pacjentka zgłosiła się do Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu (IFPS) z powodu obustronnego niedosłuchu obserwowanego od urodzenia przez rodziców. Dane z wywiadu wskazywały na prawidłowy przebieg ciąży oraz porodu. Stwierdzono nieprawidłowy wynik badania przesiewowego noworodków dla ucha prawego (badanie z zastosowaniem otoemisji akustycznych). Pacjentka obustronnie korzystała z aparatów słuchowych od 6 roku życia. Dziecko w przeszłości było leczone operacyjnie – wykonano: adenotonsillotomię, readenotomię, retonsillotomię, obustronne drenaże wentylacyjne uszu oraz usunięto przetokę szyi po stronie lewej. Dziewczynka była pod opieką nefrologa z powodu agenezji prawej nerki. Nie obserwowano podobnych zaburzeń w rodzinie pacjentki.

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym w IFPS stwierdzono obustronnie nieprawidłowo wykształcone małżowiny uszne oraz przetoki przeduszne (**rycyna 1**). Badanie otoskopowe wykazało obustronnie wąskie i kręte przewody słuchowe zewnętrzne, lewostronną perforację błony bębenkowej w obrębie tylnego-dolnego kwadrantu oraz obecność wysięku w prawej jamie bębenkowej. Na szyi po prawej stronie widoczne było ujście przetoki szyjnej (**rycyna 2**).

Wykonano audiometrię tonalną, która wykazała obustronny niedosłuch mieszany (**rycyna 3**). W związku z podejrzeniem wady ucha środkowego i wewnętrznego wykonano tomografię komputerową (TK) kości skroniowych – stwierdzono obustronnie zaburzenia w obrębie ucha środkowego i wewnętrznego w postaci obustronnego obniżenia stropu jamy bębenkowej, hipoplazji ślimaka oraz szerokich i skręconych przewodów słuchowych wewnętrznych. Dodatkowo, po stronie prawej stwierdzono poszerzony wodociąg przedsionka (**rycyna 4**). Kosteczki słuchowe były zachowane i miały prawidłową budowę. Zdecydowano o konieczności operacji tympanoplastycznej celem zamknięcia ubytku w lewej błonie bębenkowej i zabezpieczenia lewego ucha przed rozwojem perlaka oraz oczyszczenia ucha prawego ze zmian wysiękowych. W uchu prawym wykonano



Rycina 1. Obustronnie nieprawidłowo wykształcone małżowiny uszne – uwydatniony, nawisający obrąbek, płytkie czótenko oraz prawostronnie płytki dółek trójkątny i skręcona odnoga obrąbka; lewostronne wyrosłe przeduszne oraz obustronne przetoki przeduszne (opracowanie własne)

Figure 1. On both sides improperly developed auricles – an emphasized, overhanging labrum, a shallow shuttle and a shallow triangular fovea on the right side and a shortened branch of the labrum; left-sided pre-auricles and bilateral pre-aural fistulas (own elaboration)

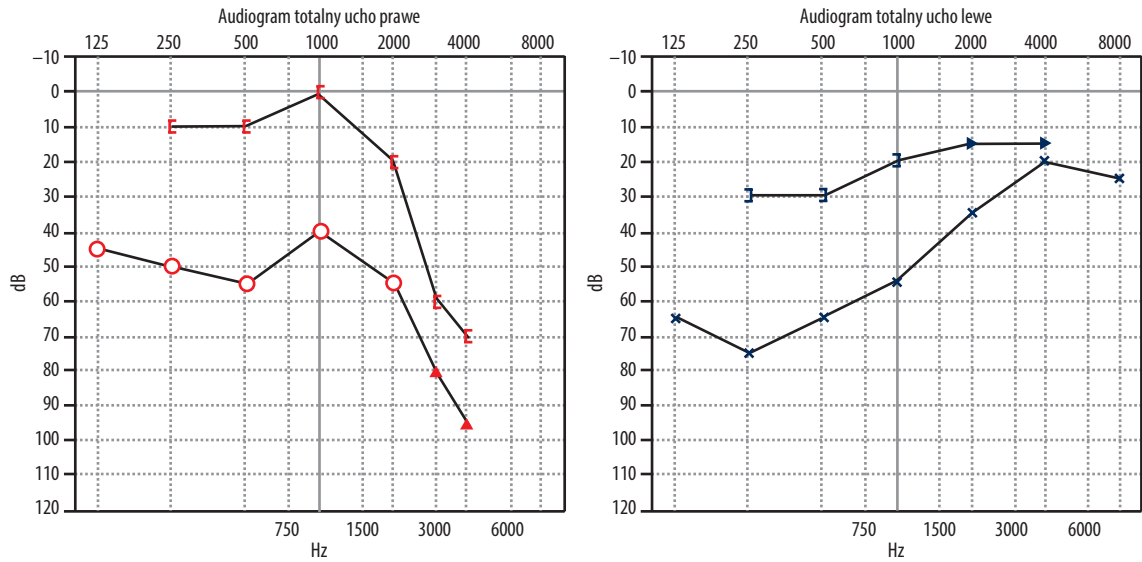


Rycina 2. Przetoka szyjna po stronie prawej – do dołu od kąta żuchwy, do przodu od mięśnia mostkowo-obojędkowo-sutkowego (opracowanie własne)

Figure 2. Cervical fistula on the right side – downwards from the mandibular angle, forward from the sternocleidomastoid muscle (own elaboration)

tympanotomię przednią z drenażem wentylacyjnym. W uchu lewym wykonano tympanotomię eksploracyjną z myringoplastyką. W trakcie zabiegu skontrolowano ruchomość kosteczek słuchowych. Uwagę zwracała bardzo słaba ruchomość strzemiączka. Ze względu na wadę ucha wewnętrznego i możliwość wystąpienia płynotoku nie wykonywano stapedotomii.

W trakcie hospitalizacji pacjentce zaproponowano przeprowadzenie diagnostyki w kierunku wszczępienia implantu słuchowego. Matka dziecka nie była zainteresowana tego typu rozwiązaniem. Zalecono więc dalsze klasyczne aparatowanie i regularne badania słuchu. Po około dwóch latach pacjentka zgłosiła się ponownie do IFPS w celu przeprowadzenia diagnostyki w kierunku zastosowania wszczępialnych protez słuchowych. W czasie pobytu przeprowadzono szereg konsultacji, w trakcie których przedstawiono możliwości leczenia niedosłuchu za pomocą implantów słuchowych oraz omówiono przebieg rehabilitacji po wszczępieniu implantu. Przeprowadzono

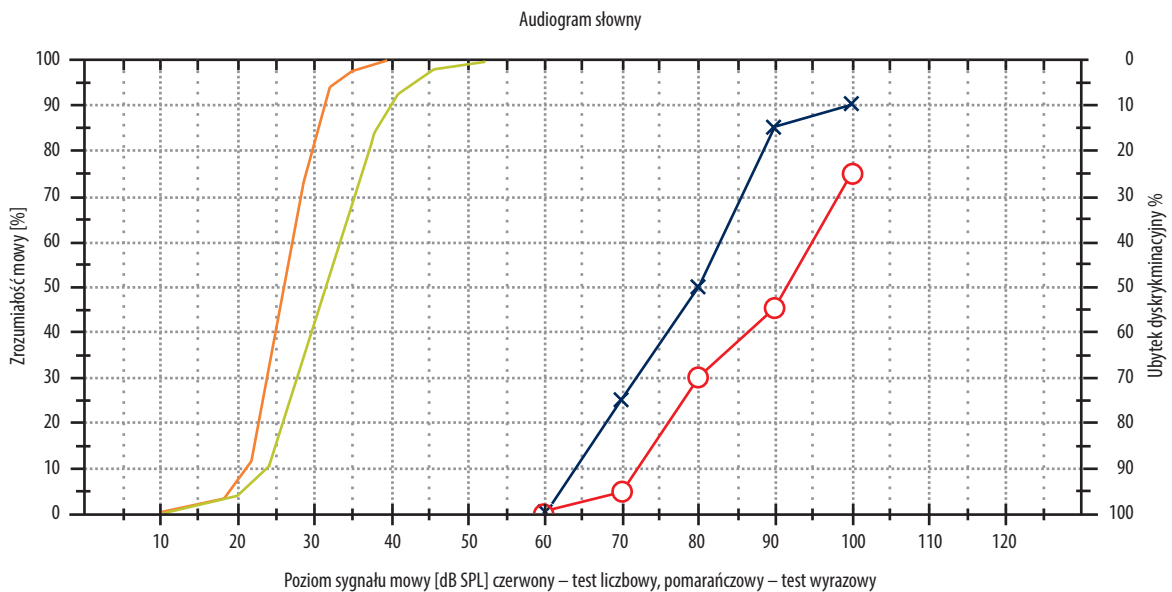


Rycina 3. Wynik audiometrii tonalnej pacjenta (opracowanie własne)
Figure 3. The patient's pure tone audiometry test result (own elaboration)



Rycina 4. Tomografia komputerowa kości skroniowych; czerwoną strzałką zaznaczono poszerzony wodociąg przedsionka; czarnymi strzałkami zaznaczono przewody słuchowe wewnętrzne (opracowanie własne)

Figure 4. Computed tomography of the temporal bones; the red arrow marks the enlarged of the vestibular aqueduct; the inner ear canals are marked with black arrows (own elaboration)



Rycina 5. Wynik audiometrii słownej (opracowanie własne)
Figure 5. Verbal audiometry result (own elaboration)

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu BOR* wg Chang i wsp. [4]
Table 1. Diagnosis criteria in BOR syndrome* by Chang et al. [4]

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
Zaburzenia rozwojowe łuków skrzelowych	Zaburzenia rozwojowe ucha zewnętrznego
Głuchota	Zaburzenia rozwojowe ucha środkowego
Przetoki przeduszne	Zaburzenia rozwojowe ucha wewnętrznego
Zaburzenia rozwojowe nerek	Wyrośla przeduszne
	Inne: asymetria twarzy, zaburzenia rozwojowe podniebienia

* Do postawienia diagnozy konieczne jest spełnienie przynajmniej trzech większych kryteriów; dwóch większych i co najmniej dwóch mniejszych lub jednego większego kryterium i posiadanie członka rodziny z zespołem BOR w I stopniu pokrewieństwa

* At least three major criteria must be met to make a diagnosis; two larger and at least two smaller or one larger criterion and having a family member with BOR syndrome in the first degree of kinship

także konsultację audio-protetyczną oraz psychologiczną. Powtórzone audiometrię tonalną, która nie wykazała pogorszenia słuchu w porównaniu do poprzedniego badania. Następnie wykonano audiometrię słowną, która wykazała próg dyskryminacji mowy na poziomie 80 dB SPL dla ucha lewego oraz 92 dB SPL dla ucha prawego. Stopień dyskryminacji mowy przy natężeniu 100 dB wyniósł 90% dla ucha lewego oraz 75% dla ucha prawego (**rycina 5**). Wykonano również audiometrię słowną w wolnym polu. Dla poziomu 70 dB stopień dyskryminacji mowy w aparacie słuchowym wynosił 55% (ucho prawe) oraz 90% (ucho lewe), natomiast w aparacie kostnym wynosił 90% (ucho prawe) i 85% (ucho lewe). Po zakończeniu procesu diagnostycznego zaproponowano pacjentce wszczepienie implantu na przewodnictwo kostne. Rodzice dziecka w pierwszej kolejności preferują zastosowanie rozwiązań niewszczepialnych i ostatecznie nie zdecydowali się na zabieg.

Dyskusja

Zespół BOR został opisany w latach 70. przez Melnika w 1975 r. [1] oraz Fräsera w 1978 r. [2]. Częstość występowania zespołu szacuje się na 1: 40 000 [3]. Zespół BOR jest dziedziczony autosomalnie dominująco [1–6]. Spowodowany jest mutacją genetyczną najczęściej w obrębie genów *EYA1* [4], *SIX 1* [5] i *SIX 5* [6]. BOR jest odpowiedzialny za około 2% przypadków głębokiego niedosłuchu u dzieci, a co za tym idzie – jest jedną z najczęstszych przyczyn niedosłuchu dziedzicznego autosomalnie dominująco [2,3,7].

Objawy zespołu BOR obejmują anomalie w zakresie zaburzeń rozwojowych łuków skrzelowych, uszu oraz nerek [1–4]. Zaburzenia rozwojowe w obrębie I i II łuku skrzelowego mogą przybierać postać torbieli bocznych szyi lub przetok oraz zaburzenia rozwoju w obrębie ucha zewnętrznego i środkowego. Bardzo często pacjenci mają przetoki przeduszne, rzadziej wyrośla przyuszne. Małżowiny uszne mogą być zdeformowane. Zaburzenia w obrębie ucha środkowego mogą obejmować zarówno nieprawidłowo wykształcone jamy bębenkowe, jak i izolowane wady kosteczek słuchowych. Dodatkowo u pacjentów z zespołem BOR można zaobserwować nieprawidłowości rozwojowe ucha wewnętrznego prowadzące do wzrostu ciśnienia w uchu wewnętrznym. Zaburzenia w zakresie budowy ucha mogą powodować

niedosłuch zarówno przewodzeniowy, jak i mieszany czy odbiorczy [3]. Pacjenci z zespołem BOR borykają się również z problemami nefrologicznymi. Zaburzenia rozwojowe nerek przybierają różne postacie, takie jak: agenezja, hipoplazja torbielowatość nerek czy nerka zdwojona. Opisywano również inne zaburzenia u pacjentów z zespołem BOR, m.in. wrodzony niedowład nerwu twarzewego.

Rozpoznanie zespołu BOR nie wymaga badań genetycznych, wystarczają objawy kliniczne. Chang i wsp. zaproponowali kryteria diagnostyczne dla zespołu BOR [4]. Wyróżnili kryteria mniejsze i większe (**tabela 1**). Kryteria większe obejmują: zaburzenia rozwojowe łuków skrzelowych (torbiele i przetoki szyjne), głuchotę, przetoki przeduszne i zaburzenia rozwojowe nerek. Kryteria mniejsze zawierają: zaburzenia rozwojowe ucha zewnętrznego, środkowego i wewnętrznego, wyrośla przyuszne, asymetrię twarzy i zaburzenia rozwojowe podniebienia. Do postawienia diagnozy konieczne jest spełnienie przynajmniej trzech większych kryteriów i dwóch mniejszych lub jednego większego kryterium i posiadanie członka rodziny z zespołem BOR w I stopniu pokrewieństwa.

Pacjenci z zespołem BOR powinni być otoczeni opieką laryngologiczną, audiologiczną oraz nefrologiczną od wczesnego dzieciństwa. Postępowanie jest bardzo indywidualne i zależy od manifestacji zaburzeń oraz nasilenia objawów. Przetoki przeduszne wymagają obserwacji, a w przypadku występowania nawracających stanów zapalnych może być konieczne ich usunięcie. Zaburzenia w obrębie małżowiny usznej mogą być korygowane chirurgicznie w przypadku wystąpienia mikrocji. Pacjenci mogą wymagać również wytworzenia lub poszerzenia przewodu słuchowego zewnętrznego czy operacji rekonstrukcyjnych w celu poprawy słuchu.

Bardzo ważna jest rzetelna diagnostyka niedosłuchu i jak najszybsze włączenie leczenia. Rodzaj niedosłuchu będzie determinował postępowanie. Pacjenci, u których nie jest możliwa poprawa słuchu na drodze operacji tympanoplastycznej, powinni korzystać z aparatów słuchowych. W przypadku niezadawalającego efektu z ich stosowania należy rozważyć wszczepienie implantu słuchowego. W skrajnie zaawansowanych przypadkach niedosłuchu może być konieczne wszczepienie implantu ślimakowego [3].

Wnioski

Zespół BOR jest rzadkim zespołem wad wrodzonych. Pacjenci z tym schorzeniem wymagają wielospecjalistycznej opieki, zwłaszcza opieki otorynolaryngologicznej, audiologicznej oraz nefrologicznej. Leczenie w zespole

BOR jest zależne od rodzaju zaburzeń rozwojowych. Problemy otologiczne pacjentów z tym zespołem, takie jak niedosłuch, mogą być rozwiązane za pomocą klasycznych aparatów słuchowych lub na drodze operacyjnej: różnego rodzaju operacji tympanoplastycznych. Niektórzy pacjenci mogą wymagać zastosowania implantów słuchowych.

Piśmiennictwo

1. Melnick M, Bixler D, Silk K, Yune H, Nance WE. Autosomal dominant branchiootorenal dysplasia. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1975; 11(5): 121–8.
2. Fraser FC, Ling D, Clogg D, Nogrady B. Genetic aspects of the BOR syndrome – branchial fistulas, ear pits, hearing loss, and renal anomalies. *Am J Med Genet*, 1978; 2(3): 241–52.
3. Lindau TA, Cardoso AC, Rossi NF, Giacheti CM. Anatomical changes and audiological profile in Branchio-oto-renal syndrome: A literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2014; 18(1): 68–76.
4. Chang EH, Menezes M, Meyer NC, Cucci RA, Vervoort VS, Schwartz CE i wsp. Branchio-oto-renal syndrome: The mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat*, 2004; 23(6): 582–9.
5. Ruf RG1, Xu PX, Silvius D, Otto EA, Beekmann F, Muerb UT i wsp. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101(21): 8090–5.
6. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ i wsp. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet*, 2007; 80(4): 800–4.
7. Kochhar A, Fischer SM, Kimberling WJ, Smith RJH. Research Review Branchio-Oto-Renal syndrome. *Am J Med Genet*, 2007; 143A(14): 1671–8.