

Genetisch gehoorverlies. Klinische en genetische aspecten in BOR-syndroom, Pendred syndroom en DFNB1

C. Stinckens



C. Stinckens
Valleilaan 16,
3290 Diest

De voorbije 20 jaar is er grote vooruitgang geboekt op gebied van het genetisch onderzoek naar oorzaken van doofheid, zodat naast fenotype ook genotype een belangrijke rol speelt in de diagnostiek. In het kader van counseling blijft het echter belangrijk aandacht te hebben voor de kliniek. Deze proefschriftstudie probeert meer in detail het gehoorverlies te beschrijven in twee syndromale vormen (BOR-syndroom en Pendred syndroom) en in 1 niet-syndromaal autosomaal recessieve (DFNB1) vorm van gehoorverlies.

De typische kenmerken en de genetica van het BOR-syndroom en een nieuwe Belgische familie met het BOR-syndroom worden beschreven. Lange termijn follow up audiometrie van negen personen uit deze familie toonde in twee individuen met radiologisch bilateraal een verwijde vestibulaire aquaduct een bilaterale progressie van het gehoorverlies en bij één individu met unilaterale verwijde vestibulaire aquaduct was dit suggestief voor een unilateraal progressief gehoorverlies. In één patiënt werd een bilaterale hypoplasie van de cochleaire tak van de nervus cochleovestibularis gediagnosticeerd. Bij twee Nederlandse verwante BOR-patiënten had één patiënt een marginaal verwijde linker ductus vestibularis. De andere patiënt had bilateraal een verwijde ductus vestibularis met een saccus endolymphaticus van normale afmetingen en bij lange-termijn audiometrische follow-up was er evidentie voor progressief gehoorverlies met belangrijke fluctuaties van de gehoordrempel en bilaterale cofluctuaties voor verschillende frequenties. Het volgende onderdeel handelt over het Pendred syndroom en het geassocieerd gehoorverlies. Frequent voorkomende kenmerken van het Pendred syndroom zijn een verwijde ductus vestibularis en hypoplasie van de cochlea en in veel mindere mate schildklierhypertrofie en hypothyroidie. Het Pendred syndroom en het verwijde vestibulaire aquaduct syndroom hebben belangrijke klinische kenmerken gemeen en ze worden beide veroorzaakt door mutaties in het Pendred

syndroom gen [SLC26A4]. Twee nieuwe (verwante) patiënten met het Pendred syndroom worden presentieerd. Lange-termijn audiometrische follow-up toonde in beide gevallen een progressief gehoorverlies met fluctuaties van de gehoordrempel en bij radiologisch onderzoek een bilaterale verwijde ductus vestibularis. Eén patiënt had episodes van vertigo met valneiging en braken en één patiënt had een euthyroid multinodulair struma. Beiden hadden mutaties in [SLC26A4]. Vervolgens worden nog drie patiënten met Pendred syndroom beschreven. Allen hadden een bilateraal verwijde ductus vestibularis en een significant progressief gehoorverlies met significante ipsilaterale en contralaterale cofluctuaties. Twee van hen hadden verschillende episodes van vertigo. In het laatste deel worden de resultaten van de mutatie-analyse bij een niet syndromale vorm van gehoorverlies (DFNB1) besproken aan de hand van een groep aan elkaar verwante families.

Zeven personen waren homozygoot voor de 35delG mutatie in het GJB2 gen (connexine 26) en 7 anderen waren heterozygoot voor deze mutatie. Deze laatsten bleken eveneens allemaal heterozygoot voor de (GJB6-D13S1830) deletie (connexine 30). Bij 11 individuen werd het gehoorverlies nagegaan. Allen hadden een steil afdalende gehoordrempel van ongeveer 75 dB op 125 Hz tot 120 dB of meer op de hogere frequenties. Bij twee patiënten was er bilateraal significante progressie van het gehoorverlies en bij één patiënt unilateraal. Er was geen significant verschil in de ernst van gehoorverlies tussen de 35delG homozygoten en de connexine 26/30 heterozygoten.

Samenvatting van het proefschrift "Genetic Hearing Impairment. Clinical and genetic aspects in BOR-syndrome, Pendred syndrome and DFNB1", C. Stinckens
Verdedigd op 25 november 2004 aan de Radboud Universiteit Nijmegen
Promotor: Prof. Dr. C.W.R.J. Cremers