

Erfelijke doofheid, een klinisch audiologische benadering

V. Topsakal

In de laatste 15 jaar zijn vele monogene, door 1 gen veroorzaakte, vormen van erfelijk gehoorverlies ontdekt door genkoppelingsstudies bij grote slechthorende families. Naast monogene slechthorendheid bestaan ook vormen van slechthorendheid waarbij een genetische voorgeschiedenis tot expressie komt indien het uitgelokt wordt door een belastende omgevingsfactor. Lawaaigeïnduceerde slechthorendheid, ouderdomsslechthorendheid en otosclerose zijn hier voorbeelden van.

In dit proefschrift worden verschillende vormen van erfelijk gehoorverlies klinisch en audiologisch gekenmerkt om genetisch onderzoek naar de etiologie van de slechthorendheid mogelijk te maken. Het fenotyperen, de methodiek om verschillende typen van slechthorendheid van elkaar te onderscheiden ter voorbereiding van genetisch onderzoek, is belangrijk voor het achterhalen van een ziekteveroorzakende mutatie, het genotyperen. Dit biedt de mogelijkheid om genotype-fenotype correlaties te leggen voor bekende vormen van doofheid. Met klassieke koppelingsanalyse werd bij een grote Belgische familie met autosomaal dominante slechthorendheid de genetische afwijking gekoppeld aan het DFNA22 locus op chromosoom 6q13-6q14.1. Op deze locus is al eerder doofheid beschreven in een Italiaanse familie, waarbij een mutatie in het MYO6 gen de slechthorendheid veroorzaakt. Het MYO6 gen codeert voor myosine VI dat een motorproteïne is die door hydrolyse van ATP chemische energie omzet in mechanische energie. Bij de tweede bekende familie met een mutatie in dit gen is ook hypertrofie van de hartspier opgemerkt. Snell's walzer muizen vormen het analoge dierenmodel van dit gen en deze vertonen naast doofheid ook hypofunctie van het vestibulair stelsel. In de gerapporteerde Belgische DFNA22 familie, is echter alleen progressief gehoorverlies geobserveerd zonder evenwicht- of hartafwijkingen.

Een ander, frequent aangetaste locus voor autosomaal dominante doofheid is DFNA2. Deze locus op chromosoom 1p34 omvat twee doofheidsgenen; enerzijds het GJB3 gen dat codeert voor het connexin 31 eiwit en anderzijds het KCNQ4 gen dat

codeert voor subunits van een voltage afhankelijk Kalium kanaal. Beide eiwitten spelen een rol in de Kalium-homeostase van haarcellen. Het KCNQ4 gen is klinisch en genetisch goed bestudeerd. Dit heeft ertoe geleid dat een vijfde Nederlandse DFNA2 familie snel gegenotypeerd kon worden. Het fenotype in deze familie omvat progressief, hoog frequent perceptief gehoorverlies, dat met behulp van ARTA (Age-Related Typical Audiograms) veel gelijkenissen vertoonde met andere DFNA2 families. Tijdrovende koppelingsanalyse werd vermeden en directe mutatieanalyse in het KCNQ4 gen toonde de W276S missense mutatie in exon 5 van het KCNQ4 gen in alle klinisch aangetaste familieleden.

Ondanks vele studies zijn tot op heden nog geen otosclerosegenen gerapporteerd. Een belangrijke uitdaging in de studie van het fenotype van otosclerose is om deze ziekte te onderscheiden van ouderdomsslechthorendheid. Het bestuderen van preoperatieve audiometrische data van heelkundig bevestigde otosclerosepatiënten wijst op het bestaan van een wezenlijke perceptieve component in otosclerose dat significant verschilt van de te verwachten leeftijdsgebonden achteruitgang van het gehoor. Tevens is het perceptief en conductief gehoorverlies statistisch significant progressief in deze populatie. Mogelijk zou het bestaan van cochleaire otosclerose moeten worden vervat in de fenotype beschrijving om dichterbij het fenotype te kunnen komen. Er bestaat momenteel een discrepantie tussen de enorme wetenschappelijke kennis over erfelijk gehoorverlies en de relatief beperkte klinische toepassing hiervan. Grondig klinisch audiologische aanpak kan genetisch onderzoek niet alleen ondersteunen maar zelfs versnellen.



V. Topsakal
Universitair
Ziekenhuis Brussel
Afdeling KNO
Laarbeeklaan 101
1090 Jette, Brussel

*Samenvatting van het proefschrift 'Erfelijke doofheid, een klinisch audiologische benadering', V. Topsakal
Verdedigd op 25 september 2006 te Antwerpen
Promotor: Prof. Dr. P. Van de Heyning
Co-Promotoren: Prof. Dr. C.W.R.J. Cremers
Prof. Dr. G. Van Camp*