

Erfelijke doofblindheid – klinische en genetische aspecten

R.J.E. Pennings



Ronald Pennings,
AGIO
Afdeling KNO
Universitair Medisch
Centrum St. Radboud
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Verschillende syndromen worden gekenmerkt door het verlies van zowel de auditieve als de visuele vermogens. In dit proefschrift wordt een aantal studies gepresenteerd waarin klinische en genetische kenmerken van Usher syndroom, Wolfram syndroom en DFNA6/14 worden beschreven. Daarnaast wordt er aandacht besteed aan de methodologie van het analyseren van het audiometrische fenotype van families waarin perceptieve slechthorendheid voorkomt.

Vijftig procent van de patiënten met een auditieve en visuele handicap heeft Usher syndroom. Het erft autosomaal recessief over en wordt gekenmerkt door slechthorendheid en retinitis pigmentosa. Bij sommige patiënten treedt ook vestibulaire areflexie op. Op basis van audio-vestibulaire kenmerken wordt het onderverdeeld in drie verschillende klinische typen (USH1, USH2 en USH3). Deze 3 klinische typen worden – op basis van het betrokken gen – weer onderverdeeld in genetische subtypen. De klinische kenmerken van de genetische subtypen USH1b, USH1d-DFNB12 (beide veroorzaakt door recessieve mutaties in het CDH23 gen), USH2a en USH3 werden onderzocht. Het onderzoek naar het gehoorverlies bij USH2a patiënten, waarvan wel gesuggereerd is dat het stabiel of gelijk aan presbycusis zou zijn, laat zien dat er sprake is van progressief gehoorverlies (ca. 5 dB per 10 jaar). Uit de cross-sectionele analyses van de afname van het gezichtsveld en de gezichtsscherpte bij USH1b en USH2a patiënten komen geen significante verschillen tussen deze 2 patiëntengroepen naar voren. Bij een aantal individueel gevolgd USH2a patiënten begint de afname echter op latere leeftijd, maar is dan wel sneller progressief. Vestibulair onderzoek van USH2a patiënten laat zien dat zij zelden normale vestibulaire responsies hebben en dat de OKN gain significant afneemt en de tijdsconstante T significant toeneemt met de leeftijd. Naast klinisch onderzoek van het fenotype, werd ook mutatieanalyse van het USH2A gen bij 79 Nederlandse USH2 families verricht. Ongeveer 72% van de Nederlandse USH2 populatie heeft USH2a. Drie nieuwe mutaties in het USH2A gen werden geïdentificeerd.

In dit proefschrift wordt ook aandacht besteed aan Wolfram syndroom en DFNA6/14, beide veroorzaakt door mutaties in het WFS1 gen. Wolfram syndroom is een zeldzaam neurodegeneratief doofblindheidssyndroom dat autosomaal recessief overerft en gekenmerkt wordt door diabetes mellitus, opticus atrofie, doofheid, diabetes insipidus en enkele minder frequente symptomen als psychiatrische stoornissen, primaire gonadale atrofie, urologische stoornissen en gastrointestinale afwijkingen. Het doel was om de audiovestibulaire kenmerken van Wolfram syndroom te onderzoeken en te relateren aan het onderliggende genotype. Analyse van 11 patiënten afkomstig uit 7 families laat zien dat er sprake is van een progressief gehoorverlies. Opvallenderwijs horen de vrouwen met Wolfram syndroom significant slechter dan de mannen. Deze analyses betreffen overigens alleen de patiënten met inactiverende WFS1 mutaties. Twee patiënten met missense (niet-inactiverende) mutaties in het WFS1 gen hebben een veel milder beloop van de ziekte. Tot slot worden in dit proefschrift 2 families met DFNA6/14, een autosomaal dominant overervende laagfrequente slechthorendheid beschreven. Verschillende familiestudies rapporteerden dat er bij DFNA6/14 geen progressie van het gehoorverlies optreedt. Deze studie laat echter zien dat in beide families wel een progressief gehoorverlies optreedt en dat deze groter is dan presbycusis. Tegenwoordig is diagnostische mutatieanalyse beschikbaar en een grondige klinische analyse is essentieel voor het vaststellen van het onderliggende genotype. Door middel van deze klinische en genetische studies kunnen de patiënten steeds beter worden voorgelicht over hun aandoening en de bijbehorende prognose.

Samenvatting van het proefschrift 'Hereditary Deaf-Blindness, clinical and genetic aspects'.

R.J.E. Pennings

Te verdedigen op 29-4-2004 te Nijmegen

Promotores: prof.dr.C.W.R.J. Cremers,

prof.dr.A.F. Deutman

Copromotores: dr. H. Kremer, dr. P.L.M. Huygen