

Erfelijk gehoorverlies. Klinische en genetische aspecten van DFNA8/12, het syndroom van Usher type III en het syndroom van Wolfram

R.F. Plantinga

Dit proefschrift beschrijft enkele klinische en genetische aspecten van niet-syndromaal autosomaal dominant overervend gehoorverlies (DFNA8/12) en twee syndromaal autosomaal recessief overervende vormen van doofblindheid: het syndroom van Usher type III en het syndroom van Wolfram.

Door het onderzoeken van een Nederlandse familie, waarin een komvormig (middenfrequent) gehoorverlies voorkomt, is een nieuwe DFNA8/12 (*TECTA*) mutatie ontdekt, waardoor er een significante associatie wordt aangetoond tussen de plaats en soort van de mutatie en het type gehoorverlies. De mutatie is gelegen in het zona pellucida domein van α -tectorine, een belangrijk onderdeel van het tectoriaal membraan. Analyse van genotype en fenotype toonde een significante associatie tussen het aangedane domein van α -tectorine (zona pellucida of zonadhesin) en het type gehoorverlies (midden- of hoogfrequent). Ook blijken mutaties waardoor cysteïne is vervangen door een ander aminozuur een progressief beloop van het gehoorverlies te veroorzaken.

Een uitgebreide audiologische evaluatie van enkele leden van bovengenoemde familie toont resultaten die overeenkomen met die van een Nederlandse DFNA13 familie met middenfrequent gehoorverlies. Het lijkt erop dat een defect in het tectoriaal membraan vooral resulteert in een verzwakking van het geluid. Bovendrempelige metingen, zoals oto-akoestische emissies en spraakverstaan in ruis blijven relatief goed behouden. Het voornaamste effect van de afwijking in het tectoriaal membraan is het verschuiven van de drempel waarop de buitenste haarcellen werken. Omdat de testen grosso modo resultaten laten zien zoals bij middenoorpathologie, kan dit sensorineurale gehoorverlies worden opgevat als een conductief cochleair gehoorverlies.

Een ander belangrijk gedeelte van dit proefschrift beslaat het fenotype van het syndroom van Usher type III (USH3). Zowel de audiologische kenmer-

ken, als de achteruitgang van het gezichtsveld wordt voor Finse USH3 patiënten met Finmajor/Finmajor of Finmajor/Finminor USH3A mutaties beschreven. Deze groep patiënten laat een indrukwekkende variatie van progressief sensorineuraal gehoorverlies zien; van normaal tot USH2A-achtig gehoorverlies op jonge leeftijd tot ernstig of zelfs USH1B-achtig gehoorverlies. De progressie van dit gehoorverlies was het hoogst in de eerste twee decennia van het leven. Cross-sectionele analyse van het gezichtsvermogen van deze patiënten toonde een significante afname van de functionele gezichtsscherptescore (1.3 %/jaar), functionele gezichtsveldscore (1.4 %/jaar) en functionele visusscore (1.8 %/jaar). De mate van de achteruitgang is vergelijkbaar met Nederlandse USH1B en USH2A patiënten. De afname van het gezichtsvermogen vindt over het algemeen plaats nadat het gehoor is verslechterd.

Tot slot worden de resultaten van een internationale studie naar gehoorverlies in gegenotypeerde patiënten met het syndroom van Wolfram uiteengezet. Met uitzondering van een subgroep van Nederlandse vrouwen is het gehoorverlies ongeveer gelijk met gehoordrempels van ongeveer 25 dB bij 0.25-1 kHz die zakken tot 60 dB bij 8 kHz. Er lijkt geen sprake te zijn van geslachtsgerelateerde verschillen en/of substantiële progressie van het gehoorverlies.

Samenvatting van het proefschrift "Hereditary Hearing Impairment. Clinical and Genetic aspects of DFNA8/12, Usher syndrome type III and Wolfram syndrome", R.F. Plantinga

Verdedigd op 1 juni te Nijmegen

Promotor: Prof. dr. C.W.R.J. Cremers

Copromotores: Dr. R.J.E. Pennings en

Dr. P.L.M. Huygen



R.F. Plantinga
Universitair Medisch
Centrum St. Radboud
Geert Grooteplein Zuid 18
6525 GA Nijmegen