

Autosomaal dominante, niet-syndromale slechthorendheid

Els De Leenheer

Door de ontwikkeling van nieuwe genetische technieken, werd het mogelijk om verschillende vormen van erfelijke slechthorendheid te onderscheiden. Elke vorm correspondeert met een bepaalde lokalisatie op het chromosoom (locus), die dan weer correspondeert met een bepaald gen (genotype). Vormen van autosomaal dominante, niet-syndromale slechthorendheid worden DFNA genoemd en worden in volgorde van ontdekking genummerd.

Dit proefschrift beschrijft de klinische bevindingen, in relatie tot het genotype, van DFNA2, DFNA5, DFNA9, DFNA10, en DFNA13- families.

Een Nederlandse familie werd gekoppeld op de DFNA2 locus en vertoonde een mutatie in het KCNQ4 gen. Het KCNQ4 gen codeert voor een K⁺-kanaal dat voorkomt in de buitenste en binnenste haarcellen en is verantwoordelijk voor K⁺ homeostase in de cochlea. Momenteel zijn er 9 – waarvan 4 Nederlandse – families bekend met DFNA2/KCNQ4 gerelateerd gehoorverlies. Alle bestudeerde families hebben een hoge-tonen verlies met een gemiddelde progressie van 1 dB/jaar. Dit geldt ook voor de familie die in dit proefschrift beschreven wordt. Bovendien waren voor het eerst voldoende serie-audiogrammen beschikbaar waaruit afgeleid werd dat het verlies congenitaal aanwezig is. De spraakherkenningscores van deze patiënten werden vergeleken met die van een andere groep met erfelijk hoge-tonen verlies, nl. DFNA9/COCH patiënten. Bij overeenkomstige gehoordrempels bleken DFNA2/KCNQ4 patiënten betere scores te hebben dan DFNA9/COCH patiënten.

Spraakherkenningscores werden ook vergeleken met die van de grote Nederlandse DFNA5 familie. Ook deze familie heeft een hoge-tonen verlies en werd reeds eerder uitgebreid toonaudiometrisch beschreven. Het is tot nu toe de enige familie met een mutatie in het DFNA5 gen. De functie van het gen is tot op heden onbekend. De spraakherkenning bij de DFNA5 patiënten bleek relatief goed te zijn, zeker gezien de snelle progressie van het gehoorverlies. Bij overeenkomstige

drempelwaarden bleken hun scores tussen die van de DFNA2/KCNQ4 en de DFNA9/COCH patiënten in te liggen.

Analyse van een Amerikaanse DFNA10 familie toonde een postlinguaal, initieel progressief perceptief gehoorverlies dat, zonder de invloed van presbycusis, resulteert in een stabiel vlak verlies. De spraakherkenningscores bleken pas te verslechteren bij een bijkomende (normale?) presbycusis. Later werd het EYA4 gen geïdentificeerd als verantwoordelijk voor het aan DFNA10 gerelateerde gehoorverlies.

Ten slotte wordt het DFNA13/COL11A2 fenotype beschreven in een andere Amerikaanse familie. De mutatie in het COL11A2 gen veroorzaakt een verstoring van de organisatie van collageen fibrillen in de tectoriaal membraan. Het perceptief gehoorverlies dat in deze familie voorkomt kan worden omschreven als waarschijnlijk prelinguaal en niet-progressief met voornamelijk aantasting van de hoge tonen. Het bestuderen van genotype-fenotype correlaties zal zonder enige twijfel tot een beter begrip leiden van de processen die ten grondslag liggen aan het normale gehoor en aan gehoorstoornissen. Het is te hopen dat we zo komen tot een verbeterde classificatie van verschillende types van erfelijke slechthorendheid, meer inzicht in de epidemiologie, de ontwikkeling van moleculair-diagnostische testen en een betere kwaliteit van erfelijkheidsadviezen. Uiteindelijk wordt gestreefd naar behandeling met gentherapie. De progressieve perceptieve gehoorverliezen lijken daarvoor geschikt.



Els De Leenheer
Universitair Medisch
Centrum St. Radboud
Afdeling KNO
Philips van Leydenlaan 15
6500 HB Nijmegen

Samenvatting van het proefschrift 'Autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. Some clinical aspects'. Els De Leenheer

*Verdedigd op 5 september 2001 te Nijmegen
Promotor: Prof. Dr. C.W.R.J. Cremers*