

Erfelijke slechthorendheid. Klinische en genetische aspecten van DFNA5, DFNA9 en DFNA11

A.M.L.C. Bischoff

Erfelijke slechthorendheid kan worden onderverdeeld op basis van het type overerving: DFNA (autosomaal dominant), DFNB (autosomaal recessief) en DFN (X-gebonden) duiden op niet-syndromale slechthorendheid. Daarnaast zijn er een aantal syndromen te onderscheiden waarbij slechthorendheid een kenmerk is.

Dit proefschrift beschrijft klinische en genetische aspecten van DFNA5, DFNA9 en DFNA11. In de inleiding wordt een gedetailleerde tabel weergegeven waarin alle mutaties staan vermeld voor de autosomaal dominante vormen van slechthorendheid samen met de referenties van de relevante klinische beschrijvingen. Het laat in één oogopslag de belangrijkste informatie zien en zal veelvuldig door onderzoekers worden geraadpleegd. DFNA5 wordt gekenmerkt door progressieve slechthorendheid van aanvankelijk alleen de hoge tonen. In de beschreven familie ontstaat het gehoorverlies tussen nul en 40 jaar. Vergelijking van audiometrische data met de originele DFNA5 familie toont een zelfde fenotype op basis van toonaudiometrie, met beter behoud van de spraakdiscriminatie in de huidige familie. Er werd een mutatie gevonden die verantwoordelijk is voor een nucleotide verandering in de splice-acceptor site van intron 7. Dit veroorzaakt afwezigheid van exon 8 in een deel van de transcripten.

DFNA9 wordt veroorzaakt door mutaties in het COCH gen. Het wordt gekenmerkt door progressief hoge tonen verlies en vestibulaire dysfunctie vanaf middelbare leeftijd. Onderzoek bij 74 mutatie dragers met de P51S mutatie toont vestibulaire dysfunctie in 100%, dat ongeveer negen jaar vooruitloopt op het gehoorverlies. Deze dysfunctie is tevens progressiever en uiteindelijk vollediger dan de slechthorendheid. Aangezien een aantal patiënten last heeft van fluctuerende visus en droge ogen, is oogheelkundig onderzoek verricht. We vonden typische verticale striae in het anterieure segment van de cornea en hebben dit fenomeen onderzocht bij 98 personen van vier DFNA9 families met drie verschillende mutaties (2x P51S, G87W en G88E). De verticale cornea striae zijn enkel zichtbaar na aanbrengen van fluoresceïne.

De striae zijn aanwezig in 32 familieleden, waarvan 27 mutatiedragers, vanaf een leeftijd van 47 jaar. Statistische analyse vond een significante associatie tussen verticale cornea striae en de P51S en G88GE mutaties. Hoewel vijf personen zonder een mutatie de striae ook vertonen en er geen associatie wordt gevonden met de G87W mutatie, is het niet waarschijnlijk dat een sequentievariant in een aangrenzend gen de co-segregatie veroorzaakt. Aangezien de striae aanwezig zijn in drie DFNA9 families met twee verschillende mutaties in het COCH gen en de striae een niet eerder gekend klinisch verschijnsel zijn, is een oorzakelijk verband waarschijnlijk. Dit wordt ondersteund door de detectie van COCH gen transcripten in de humane cornea en in een cDNA bibliotheek geproduceerd van RNA van het anterieure oogsegment in zebravissen.

DFNA11 wordt veroorzaakt door mutaties in het MYO7A gen, het gen dat tevens verantwoordelijk is voor DFNB2 en Usher syndroom type IB. Het audiogram heeft een vlakke tot licht afdalende curve en in de onderzochte familie start het gehoorverlies tussen de vier en 43 jaar. Vestibulaire dysfunctie is eveneens aanwezig. Bij oogheelkundig onderzoek zijn subtiele afwijkingen van de retina gevonden, die niet eerder beschreven zijn in de andere DFNA11 families. De zorgvuldige beschrijving van het fenotype in vergelijking met het genotype is van belang voor een goede classificatie en klinische diagnostiek van erfelijke slechthorendheid. Dit is belangrijk voor voorlichting van patiënten en zal leiden tot de ontwikkeling van nieuwe moleculaire diagnostische procedures en op de lange termijn bijdragen aan de ontwikkeling van therapeutische mogelijkheden.

Samenvatting van het proefschrift 'Hereditary hearing impairment. Clinical and genetic aspects in DFNA5, DFNA9 and DFNA11', A.M.L.C. Bischoff
Verdedigd op 15 juni 2007 te Nijmegen
Promotores: Prof.dr. C.W.R.J. Cremers en Prof.dr. J.R.M. Cruysberg
Copromotores: Dr. H. Kremer, Dr. P.L.M. Huygen



A.M.L.C. Bischoff
U.M.C. St. Radboud
Afdeling Keel-, Neus-
en Oorheelkunde
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen