

Genetic hearing impairment

Clinical, genetic and audiological aspects of Turner syndrome and MYH9-related disease

E.J.J. Verver



Dr. E.J.J. Verver,
KNO-arts.
Afd. KNO, UMC
Utrecht.
E-mail: evaverver@
hotmail.com

Dit proefschrift beschrijft de klinische, genetische en audilogische aspecten van patiënten met het syndroom van Turner (SvT) en MYH9-gerelateerde aandoeningen (MYH9-RD).

Het SvT is een chromosomale aandoening die wordt veroorzaakt door een complete of partiële afwezigheid van één X-chromosoom. Kenmerkend zijn een kort gestalte en oestrogeendeficiëntie. Wij tonen aan dat middenoorproblematiek en gehoorverlies belangrijke kenmerken zijn van het SvT. Recidiverende otitis media komt frequent voor en cholesteatoomvorming lijkt meer voorkomend dan in de algemene populatie. Perceptief gehoorverlies is meer uitgesproken bij volwassenen met het SvT, terwijl conductief gehoorverlies meest voorkomend is op kinderleeftijd. Alleen de beengleiding-drempels in acht nemende, zijn een perceptieve dip in de middenfrequenties en perceptief hogetonenverlies de meest voorkomende audiogramconfiguraties. Oxandrolon, een anabole steroïde dat een groeibevorderend effect heeft bij het SvT, blijkt geen effect te hebben op het gehoor. Gehoordrempels zijn gemiddeld 10 dB slechter bij personen met een complete monosomie van de korte arm van het X-chromosoom (Xp) dan bij personen met een partiële monosomie van de Xp. Follow-up is belangrijk om oor- en gehoorproblemen op te sporen en tijdig te behandelen, met name voor personen met een complete monosomie van het Xp. MYH9-RD worden veroorzaakt door een mutatie in MYH9, het gen dat codeert voor de 'heavy chain of non-muscle myosin IIA' (NMMHC-IIA). Patiënten met MYH9-RD hebben een macrotrombocytopenie en karakteristieke NMMHC-IIA-inclusies in granulocyten vanaf de geboorte. Daarnaast ontwikkelt de meerderheid gedurende de jaren afwijkingen zoals perceptief gehoorverlies, cataract,

glomerulonephritis en/of een verhoging van leverenzymen.

Een van de MYH9 mutaties, p.R705H, werd eerder niet geassocieerd met MYH9-RD maar met DFNA17, een autosomaal dominante niet-syndromale vorm van perceptief gehoorverlies. Wij identificeren dezelfde mutatie bij personen die niet alleen perceptief gehoorverlies hadden, maar ook een macrotrombocytopenie, typische leukocyteninclusies en verhoging van leverenzymen. Dit suggereert dat DFNA17 niet als een aparte genetische entiteit beschouwd dient te worden, maar als onderdeel van het brede fenotypische spectrum van MYH9-RD. Tevens tonen wij aan dat de ernst en progressie van perceptief gehoorverlies bij patiënten met MYH9-RD afhankelijk zijn van de NMMHC-IIA-mutatie. Age-related typical audiograms (ARTA) demonstreren dat het meest ernstige en progressieve gehoorverlies geassocieerd is met de SH1-helixmutaties p.R702C en p.R702H en de coiled-coil mutatie p.R1165L, terwijl de p.R1165C-mutatie geassocieerd blijkt met een milder, niet progressief gehoorverlies in vergelijking tot de p.R1165L-mutatie. De coiled-coil p.E1841K-mutatie toont een mild perceptief gehoorverlies met slechts milde progressie, terwijl mutaties in de non-helical tailpiece nauwelijks progressie tonen. Dit is waardevolle informatie voor de counseling van patiënten met MYH9-RD. Tot slot blijkt dat cochleaire implantatie veilig en effectief is bij de meeste personen met MYH9-RD en ernstige slechthorendheid. Wij adviseren om deze procedure aan te bieden wanneer patiënten aan de criteria voldoen.

Verdedigd op 26 januari 2016 te Utrecht

Promotor: prof. dr. W. Grolman

Copromotoren: dr. H.P.M. Kunst en dr. V. Topsakal