

Spektrum genetischer Schwerhörigkeit im SLC26A4 Gen

K. Braun¹, M. Müller³, N. Friese¹, H. Arnold³, S. Biskup² H. Löwenheim³, A. Tropitzsch¹

¹Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen, Germany

²CeGaT GmbH, Paul-Ehrlich-Str. 23, 72076 Tübingen, Germany

³Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universität Oldenburg, Steinweg 13-17, 26122 Oldenburg

Einleitung

Mutationen im SLC26A4-Gen gehören zu den häufigsten Ursachen für genetische Schwerhörigkeit. Das breite phänotypische Spektrum reicht vom klassischen Pendred-Syndrom bis zu nicht-syndromaler Schwerhörigkeit mit erweitertem vestibulären Aquädukt (EVA). Bisher ist eine eindeutige Genotyp-Phenotyp Korrelation nicht konsequent durchführbar. Klassischerweise führen homozygot oder compound homozygot vorliegende Mutationen zu dem Vollbild des autosomal-rezesiv vererbten Pendred Syndroms. Dabei reicht in der Regel der Nachweis einer heterozygoten Mutation nicht aus um den Phänotyp zu erklären. Heterozygot vorliegende Mutationen wurden jedoch immer wieder bei einer nicht-syndromalen Schwerhörigkeit mit EVA beschrieben [1]. Weiterhin wurde über eine seltene digenische Vererbung von jeweils einer pathogenen SLC26A4 Mutation mit einer Mutation im FOXI1 oder KCNJ10 berichtet [2, 3].

Material und Methoden

Ein Kollektiv von über 150 hochgradig schwerhörigen Patienten mit genetischer Schwerhörigkeit wurde für die retrospektive Analyse ausgewählt. Alle Patienten wurden auf der Basis von Hochdurchsatzsequenzierung identifiziert. Bei einer Subgruppe von 13 Patienten (d.h. ca. 10%) fand sich eine Mutation im SLC26A4 Gen (Tab. 1). Die Befunde wurden mit der bildgebenden Diagnostik (in 86 % der Fälle, 11/13 Patienten) und den Ergebnissen bei erfolgter Cochlea Implantation (insg. 13 Ohren) korreliert. In 4 von 13 Patienten wurde bisher noch kein CI implantiert. Bei 2 Patienten findet die CI Nachsorge an auswärtigen Kliniken statt.

Ergebnisse

In 4 von 5 Patienten mit Pendred Syndrom liegen 2 Mutationen im SLC26A4 Gen vor (compound heterozygot). In einem Patient (4_KD) konnte jeweils eine Mutation im SLC26A4 und KCNE1 Gen identifiziert werden (digenische Vererbung). Heterozygot vorliegende SLCA26A4 Mutationen wurde in 8 Patienten nachgewiesen (Tab. 1). Dabei wurde in 6 Patienten ein EVA nachgewiesen, bei 2 Patienten wurde keine Bildgebung durchgeführt und in den verbleibenden 2 Patienten liegt kein EVA vor. In den einseitig ertaubten Patienten (SSD) mit heterozygot vorliegender SLC26A4 Mutation (6_ND und 7_WR) zeigt sich jeweils ein einseitig EVA (s. Abb. 1a-f). Die SCL26A4 Mutation c.1-103T>C findet sich in 2 Patienten (7_WR und 8_GG) und zeigt deutlich unterschiedliche Ausprägungen des Phenotypes. In Abbildung 2 werden die Hörergebnisse der implantierten Patienten mit SLC26A4 Mutationen dargestellt. Das Einsilberverstehen reicht im Freiburger Sprachverständlichkeitstest von 0 bis 75 % bei 65 dB in Ruhe.

Diskussion

Wie eine heterozygot vorliegende Mutation des SLC26A4 Gens zu dem klinischen Bild eines EVA führen kann, ist noch nicht hinreichend geklärt. Diskutiert werden bisher unentdeckte Mutationen im SLC26A4 Gen, Nicht-genetische Faktoren oder komplexe Vererbungsmuster [2, 3, 4]. FOXI1 ist ein Transkriptionsfaktor für das SLC26A4 Gen. Mutationen in diesem Gen und seiner Bindungsstelle sind in Patienten mit nicht-syndromaler

Pat.nr.		Nachweis EVA	SH		Gen		Mutation		SD Funkt.
1_ED	6y w	Pendred/EVA bds.	SH bds.	CI bds.	SLC26A4 SLC26A4	Intron 7 Intron 8	c.918+1G>T c.1001+1G>A	p.?>? 	Hypo- thyreose
2_ED	9y m	Pendred/EVA bds.	SH bds.	CI bds.	SLC26A4 SLC26A4	Intron 7 Intron 8	c.918+1G>T c.1001+1G>A	p.?>? 	Hypo- thyreose
3_HM	60y w	Pendred?/EVA bds.	SH bds.	CI bds.	SLC26A4 SLC26A4	Intron 8 Exon 19	c1001+1G>A c.2219G>T	p.? p.G740V	NK
4_KD	28y m	Pendred?/EVA bds.	SH bds.	CI bds.	SLC26A4 KCNE1	Exon 4 Exon 3	c.412G>T c.253G>A	p.V138F p.D85N	NK
5_TP	19y m	Pendred/EVA bds.	SH bds.	CI bds.	SLC26A4 SLC26A4	Exon 6 Exon 11	c.703C>T c.1280C>A	p.Q235X p.S427Y	Hypo- thyreose
6_ND	16y w	EVA eins.	SSD	CI	SLC26A4	Exon 4	c.530T>C	p.D177A	NK
7_WR	14y m	EVA eins.	SSD	-	SLC26A4	Exon 1	c.1-103T>C	p.?	NK
8_GG	72y w	EVA bds.	SH bds.	-	SLC26A4		c.-103T>C	p.=	Hypo- thyreose
9_HJ	41y m	EVA bds.	SH bds.	CI bds.	SLC26A4	Exon 6	c.686T>A	p.F229Y	NK
10_DR	36y w	EVA bds.	SH bds.	CI bds.	SLC26A4 FOXI1	Exon 16 Exon 1	c.2211G>C c.307G>T	p.E737D p.G103W	NK
11_SC	39y w	EVA bds.	SH bds.	CI bds.	SLC26A4	Exon 16	c.1790T>C	p.L597S	NK
12_JJ	33y m	ND	SH bds.	-	SLC26A4	Exon 9	c.1146C>G	p.N382K	NK
13_ZH	39 y m	ND	SH bds.	-	SLC26A4	Exon 16	c.1790T>C	p.L597S	NK

Tabelle 1: Übersicht der 15 untersuchten Patienten mit SLC26A4 Mutation. Patienten 1-5 weisen eine homozygote bzw. digenische SLC26A4 Mutation auf. Heterozygote Mutationen des Gens liegen in den übrigen 8 Patienten vor. Die genetischen Befunde wurden mit den klinischen und radiologischen Befunden korreliert. SH: Schwerhörigkeit. SSD: Single Side Deafness. EVA: Enlarged vestibular aqueduct.

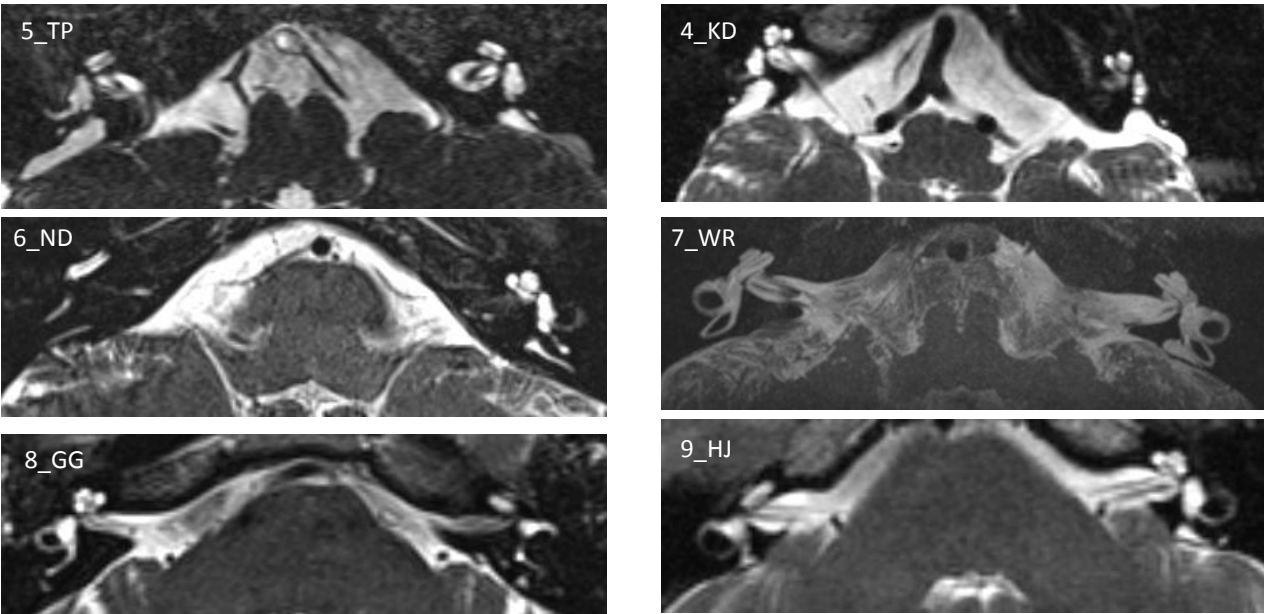


Abb. 1 a- f: Exemplarische Darstellung der EVA Befunde im MRT. 1a: **5_TP** Homozygote SLC26A4 Mutation mit EVA bds.. 1b: **4_KD** Digenisch: SLC26A4 und KCNE1 Mutationen mit EVA bds.. 1c: **6_ND** Heterozygote SLC26A4 Mutation, SSD, EVA einseitig. 1 d: **7_WR** Heterozygote SLC26A4 Mutation, SSD, EVA einseitig. 1 e: **8_GG** Heterozygote SLC26A4 Mutation (identisch mit der Mutation bei 7_WR) schwach ausgeprägter EVA bds.. 1 e: **9_HJ** Heterozygote SLC26A4 Mutation, EVA bds..

Mutationen im SLC26A4 Gen - Hörergebnis mit CI

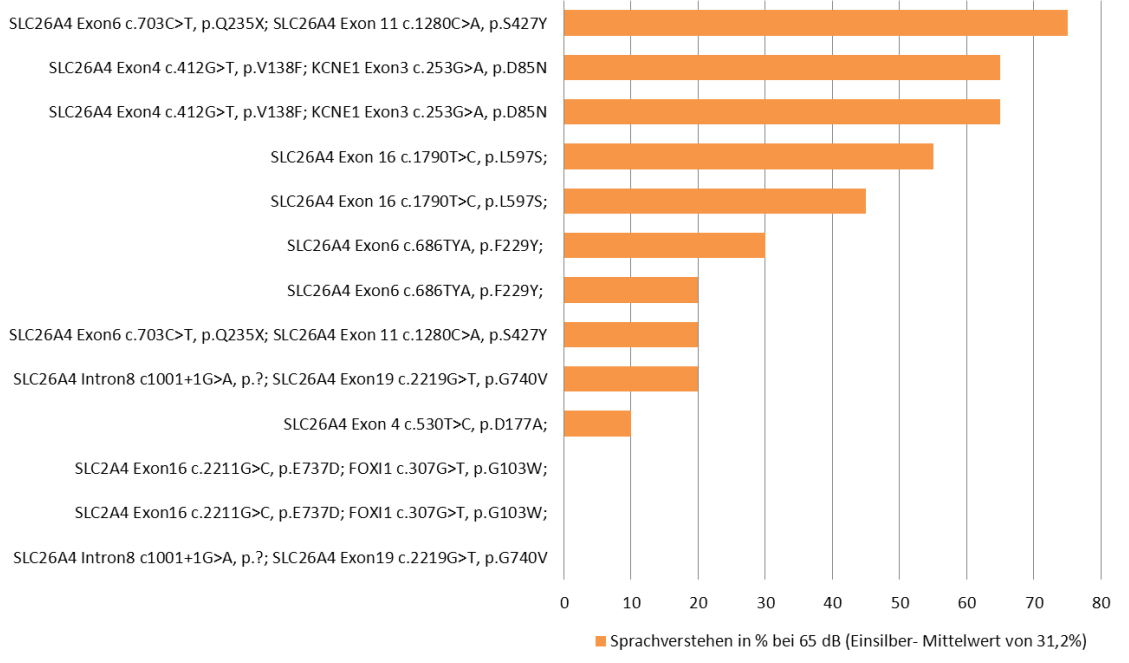


Abb. 2.: Einsilberdiskrimination mit CI der Patienten mit identifizierten SLCA264 Mutationen bei 65 dB in Ruhe.

Schwerhörigkeit plus EVA und Pendred Syndrom beschrieben worden [2, 5]. Die c.-103T>C Region innerhalb des SLC26A4 Gens codiert für ein Schlüsselement innerhalb des SLC26A4 Promotors, der Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor FOXI1. In dem untersuchten Kollektiv konnten zwei jeweils heterozygot vorliegende c.-103T>C Mutationen sowie eine SLC26A4 Mutation in Kombination mit einer FOXI1 Mutation, die zu unterschiedlichen Ausprägungen des Phenotypes nicht-syndromaler Schwerhörigkeit und EVA führt, nachgewiesen werden.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv liegt das Hörergebniss mit CI innerhalb eines breiten Spektrums von 0% bis 75% Einsilberdiskrimination bei 65 dB mit einem Mittelwert von 31,2 %. Eine Patienten weist eine überdurchschnittlich lange funktionelle Ertaubungsdauer von 40 (3_HM) vor CI Implantation auf und Patientin 10_DR spricht deutsch nicht als Muttersprache. Sodass dies bei den unterdurchschnittlichen Ergebnissen zu berücksichtigen ist. Yan et al. (2013) zeigten, dass das CI Outcome von Kindern 2 Jahre nach Implantation mit GJB2 (n=15) im Vergleich zu Kindern mit SLC26A4 Mutationen (n=10) signifikant besser ausfiel. Gleichzeitig weisen die Autoren darauf hin, dass beide Gruppen deutlich von der Cochlea Implantation profitierten [6]. Auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv haben auch die Patienten, die weit unter dem durchschnittlichen Erwartungen des Hörvermögens mit CI liegen, einen großen Benefit durch ihr CI.

Schlussfolgerung

Bei den hier vorgestellten Daten zeigt sich, dass bei identischen Mutationen im SLC26A4 Gen unterschiedliche Ausprägungen des Phenotyps vorliegen. Obwohl bei heterozygot vorliegenden Mutationen im SCL26A4 Gen keine eindeutigen Vorhersagen über die Penetranz nicht-syndromaler Schwerhörigkeit mit EVA möglich ist, kann sie ein wertvoller Wegweiser sein auf evtl. auftretende Risiken und Prognosen hinzuweisen [7]. Patienten mit einer Mutation im SLC26A4 profitieren deutlich durch eine Cochlea Implantation und zeigen stabile Langzeitergebnisse.

[1] Pryor, S.P., et al., *SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities.* J Med Genet, 2005. **42**(2): p. 159-65.
[2] Yang, T., et al., *Mutations of KCNJ10 together with mutations of SLC26A4 cause digenic nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct syndrome.* Am J Hum Genet, 2009. **84**(5): p. 651-7.
[3] Choi, B.Y., et al., *Segregation of enlarged vestibular aqueducts in families with non-diagnostic SLC26A4 genotypes.* J Med Genet, 2009. **46**(12): p. 856-61.
[4] Fugazzola, L., et al., *Differential diagnosis between Pendred and pseudo-Pendred syndromes: clinical, radiologic, and molecular studies.* Pediatr Res, 2002. **51**(4): p. 479-84.
[5] Chen, N., et al., *Mutation analysis of SLC26A4 for Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss by high-resolution melting.* J Mol Diagn, 2011. **13**(4): p. 416-26
[6] Yan, Y.J., et al., *The effect of GJB2 and SLC26A4 gene mutations on rehabilitative outcomes in pediatric cochlear implant patients.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(11): p. 2865-70.
[7] Westenskow, P., et al., *Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome.* Circulation, 2004. **109**(15): p. 1834-41.