

Arvelig hørenedsættelse - Nye undersøgelsesmuligheder for døve og hørehæmmede



Siden 1. januar 2006 har Hovedstadens Sygehusfælleskab tilbudt genetisk udredning af hørenedsættelse. Udredningen foregår på audiologisk afdeling, Bispebjerg Hospital. I denne artikel gennemgås baggrunden, formålet og organiseringen af en sådan udredning.

Af Lisbeth Tranebjærg, speciallæge i klinisk genetik, Audiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Baggrund

Behandlingskrævende hørenedsættelse har en hyppighed på 1 ud af 1000 hos nyfødte og igennem livet stiger hyppigheden til over 50% hos ældre mennesker over 70 år. Igennem mange år har man haft mistanke om, at arvelige årsager forklarer i hvert fald halvdelen af al høreproblematik, og at der er mange forskellige årsager til dette. Meget for tidlig fødsel, infektioner i fosterlivet eller i tidlig barnealder, støjskade og skadevirkning af visse typer medicin er nogle ikke-arvelige årsager.

I det følgende vil jeg koncentrere mig om de arvelige årsager, da jeg igennem mange år har forsket i at finde nye arvelige årsager til hørenedsættelse og undersøge kendte arvelige årsager hos børn og voksne. I langt de fleste familier med arvelig hørenedsættelse er der kun én person med høreproblemer, så en ”negativ” familiehistorie med hensyn til forekomst af høreproblemer udelukker altså på ingen måde arvelig årsag. I de tilfælde, hvor der er hørenedsættelse i to eller flere generationer eller flere søskende med høreproblemer, er mistanken om arvelig årsag selvfølgelig lettere at få øje på.

Nye muligheder i takt med kortlægningen af arveanlæg

I de sidste år har kortlægningen af menneskets arveanlæg ført til ny kundskab om arvelige årsager til hørenedsættelse. Man kender nu over 100 forskellige arveanlæg eller kromosomområder, som er knyttet til arvelig hørenedsættelse. Disse landvindinger betyder, at der nu kan undersøges for arvelige årsager til hørenedsættelse hos mange familier. Efter en 5-årig fase med et forskningsprojekt på Audiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital er der nu åbnet mulighed for udredning af en eventuel arvelig årsag til hørenedsættelse i familier, hvor dette er relevant.

Hørenedsættelse med eller uden andre symptomer

Hørenedsættelse er i hovedparten af tilfældene et isoleret symptom uden andre medicinsk set behandlingskrævende symptomer. Det kaldes *non-syndromisk hørenedsættelse*. Vi kender i dag næsten 100 forskellige typer, hvoraf de aktuelle arveanlæg (gener) for nogle få af dem er kendt i detaljer og kan undersøges på mennesker med hørenedsættelse. En af disse er arveanlægget CONNEXIN 26 (eller *GJB2*), som er involveret i op til halvdelen af al non-syndromisk hørenedsættelse i nogle europæiske lande (f.eks. Grækenland, Italien og Spanien), og er årsagen i op til måske 20% af hørenedsættelse i Danmark. Der findes bestemte arveforandringer (mutationer) som er særligt hyppige, og nogle, som kun er fundet i en enkelt eller nogle få familier i verden. I visse befolkningsgrupper er bestemte arveforandringer

særligt hyppige. Hvis CONNEXIN 26 undersøgelsen er normal, kan man i visse tilfælde gå videre med andre undersøgelser i en del familier.

Der findes en lang række arvelige typer af hørenedsættelse, som altid eller næsten altid er koblet med andre symptomer, og det kaldes *syndromisk hørenedsættelse*. De hyppigste eksempler blandt de over 450 forskellige typer vi kender, er *Pendred syndrom* og *Usher syndrom*.

Pendred syndrom er betegnelsen for medfødt svær hørenedsættelse, anfald af svimmelhed, stofskifteproblemer, forstørret skjoldbruskkirtel (struma), og en underudviklet øresnegl med færre snoninger end normalt (Mondini dysplasi). I mange tilfælde er hørenedsættelsen noget svingende, men bliver permanent forværret over nogle år, og strumaen viser sig i barnealderen eller senere i livet, og kan betyde behov for daglig livslang tabletbehandling af for lavt stofskifte.

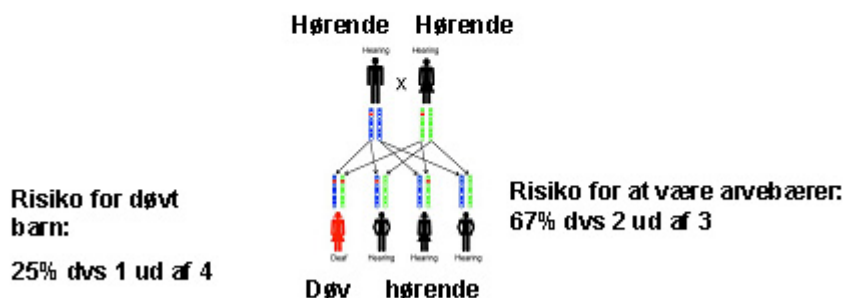
Usher syndrom er kendetegnet ved varierende grad af medfødt hørenedsættelse, og senere udviklet nedsat mørkesyn, balanceproblemer, og udvikling af alvorlig nethindesygdom, der betyder meget nedsat syn og øget risiko for udvikling af grå stær (cataract). Der findes flere typer af Usher syndrom.

Hvordan undersøger man for arvelig hørenedsættelse?

Både CONNEXIN 26 relateret hørenedsættelse, *Pendred syndrom* og *Usher syndrom* arves efter det mønster som kaldes recessiv arv eller "skjult" arv.

I praksis har 90% af alle døve børn hørende forældre, og mange af disse familier har en recessivt arvelig årsag til dette. Betegnelsen recessiv betyder, at et barn med denne årsag til døvhed har arvet to udgaver af et forandret arveanlæg, ét fra hver af sine forældre, som har normal hørelse, fordi de netop kun har én udgave af det forandrede arveanlæg. Når en sådan situation foreligger, kan man udtale sig om risikoen for at kommende børn og andre familiemedlemmer får hørenedsættelse. Hvis man kan finde den konkrete arveforandring i f. eks CONNEXIN 26 arveanlægget, kan man præcist undersøge normalthørende søskende, og forældrenes søskende for den arveforandring, som er relevant for netop deres familie. Denne undersøgelse foretages på en blodprøve.

Autosomal recessiv arv



Hørescreening af nyfødte - og hvad så?

Siden 2004 har man på midlertidig basis indført tilbud og hørescreening af alle nyfødte i Danmark for at finde de børn, som har alvorligt nedsat hørelse så tidligt som muligt af hensyn til, at behandling kan påbegyndes. Det har i mange år været en stor frustration, at behandlingskrævende hørenedsættelse først blev konstateret omkring 2-års alderen, da det unødigt forsinker stimulation og udvikling af kommunikation for småbørn. Foreløbige erfaringer med nyfødthedsscreening i Danmark viser, at man finder det antal børn, man kan forvente med screeningsmetoden, og at det derefter er naturligt at udrede årsagen kort tid efter, at hørenedsættelsen er opdaget.

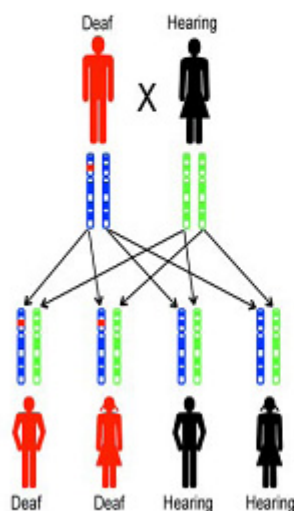
Hvordan er hørenedsættelse arvelig?

Hørenedsættelse kan være arveligt på forskellige måder. Langt den største del af *non-syndromisk hørenedsættelse* hos børn skyldes "skjult arv" (autosomal recessiv arv). Forældre til et barn med hørenedsættelse oplever ofte, at dette kommer som "lyn fra en klar himmel", idet der ikke er andre nære eller fjerne familiemedlemmer med høreproblemer. Denne oplevelse af skjult arv er meget typisk og afspejler netop, at arveanlægget kan have været i familien i mange generationer, men først viser sig som hørenedsættelse hos et barn af to forældre, som begge er arvebærere af arveforandring i samme arveanlæg. Både drenge og piger kan rammes af hørenedsættelse med skjult arv.

Mange tilfælde af hørenedsættelse, som starter efter at barnet har lært at tale, og som bliver mere udtalt med årene, følger autosomal dominant arvemønster.

Ved dominerende arv findes hørenedsættelsen i alle generationer af en familie, og den rammer også både drenge og piger.

Autosomal dominant arv (Genet på et ikke-kønskromosom)



Hørenedsættelse i alle generationer.

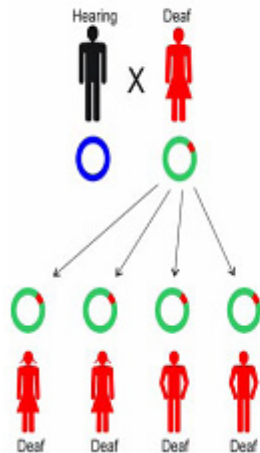
Risiko er 50 % for en hørehæmmet at få hørehæmmet barn.

Drenge og piger rammes lige ofte

Ved mitokondriel arv følger nedarvingen af hørenedsættelsen moderens slægt, og både sønner og døtre kan få høreproblemer. Mitokondrierne er nogle små elementer inde i hver celle i kroppen, som sørger for cellens energiforsyning. Der findes arvemateriale i både cellens kerne

og i cellens mitokondrier. Mitokondrielt arvemønster er kompliceret af, at ikke alle, som arver den pågældende arveforandring udvikler høreproblemer selv. I nogle tilfælde kan der være andre symptomer som sukkersyge og i sjældne tilfælde symptomer fra øjne, lever, nyre og andet.

Mitokondrielt arv



Arveforandringen er på mitokondrie-arvestoffet. Flere kopier i hver celle i kroppen.

Arveforandringen nedarves kun med mors ægcelle, og kan ramme drenge og piger.

Kan medføre andre symptomer end døvhed.

Symptomerne varierer meget- helt fra frisk til meget syg

Genetisk vejledning

Genetisk vejledning er en ambulante samtale med en familie om en arvelig tilstand eller sygdom i familien. Efter henvisning fra alment praktiserende eller speciallæge til udredning af arvelig hørenedsættelse, vil en ambulante samtale og blodprøver til undersøgelse af relevante arveanlæg afklare nærmere, om man kan påvise den nøjagtige årsag eller ligefrem udelukke en arvelig årsag. I en familie, hvor årsagen er kendt, kan man hos familiemedlemmer med stor grad af sikkerhed afklare situationen for andre familiemedlemmer.

Efter at en henvisning er modtaget, bliver man bedt om at oplyse om sin familiehistorie om høreproblemer, og bliver bagefter indkaldt til en ambulante samtale (genetisk vejledning) på Audiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital. En sådan henvisning med specialistundersøgelse må godkendes i hjemstedsamtet før undersøgelse kan sættes i gang. For de Østdanske amter er en sådan aftale etableret om audiogenetisk udredning på Bispebjerg Hospital. Se i øvrigt nærmere oplysninger på hjemmesiden for Audiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital <http://www.hosp.dk/BBH-audiologisk>.

Hvorfor er genetisk udredning af betydning?

Hvis den genetiske udredning fører til, at man finder den præcise årsag, kan man i en række tilfælde undlade andre undersøgelser af den som har hørenedsættelse. Man kan også bedre udtale sig om risikoen for andre symptomer og om udsigterne til god effekt af forskellige behandlinger (høreapparat, cochlea implant), og bedre udtale sig om risikoen for at høretabet forbliver stabilt eller forværres med årene.

Den præcise årsag har også betydning i forhold til at udtale sig om risikoen for kommende børn af samme forældre og for eventuel risiko hos andre familiemedlemmer for at få børn med høreproblematik.

Er familierne interesseret i at undersøge, om hørenedsættelsen er arvelig?

For at undersøge, om genetiske undersøgelser af høretab hos et barn er noget, som barnets forældre faktisk er aktivt interesseret i, og hvilken baggrundsviden de har om arvelige spørgsmål, har vi brugt et spørgeskema, som foreløbig godt 100 forældre til 95 børn har svaret på. Med indførelsen af hørescreening af alle nyfødte, kan man også forvente, at den ætiologiske udredning starter tidligt, og at mange forældre vil være interesseret i at afklare, om der er en arvelig årsag til deres barns hørenedsættelse. Spørgeundersøgelsen omfattede stort set kun familier med døvt barn og hørende forældre. Man må ud fra udenlandske erfaringer forvente, at holdningen til genetiske undersøgelser kan være forskellig hos hørende og døve forældre. Kun ca halvdelen af forældrene vidste, at det er faderens sædcelle med hans bidrag med arvemateriale, som bestemmer, om det kommende barn bliver en dreng eller en pige. Kun 25% var klar over, at over 50% af al behandlingskrævende høretab er arveligt. Et stort flertal af forældre vil foretrække at få et hørende barn, men kan på den anden side i kun en lille andel af tilfældene forestille sig at ville overveje anvendelse af genetiske undersøgelser til at afklare hørestatus, inden barnet er født. Ganske mange har vist sig at tolke et negativt (altså normalt) svar på en bestemt arveforandring i connexin 26 genet, som et udtryk for, at deres barns høretab ikke er arveligt, hvilket er ukorrekt, da der kan være tale om en ikke påvist arveforandring i connexin 26 eller et andet arveanlæg. Det har derfor stor betydning for rigtig brug og forståelse af genetiske tests at inkorporere en genetisk vejledningssamtale som led i de genetiske undersøgelser af en blodprøve for at sikre muligheden for at forældrenes spørgsmål kan blive besvaret og at der ikke opstår mistolkninger eller misforståelser.

Lisbeth Tranebjærg, Professor, PhD
Speciallæge i klinisk genetik
Audiologisk Afdeling
Bispebjerg Hospital
2400 København NV
Telefon: 3531 6341
Email: tranebjaerg@imbg.ku.dk

Om Lisbeth Tranebjærg

Lisbeth Tranebjærg er 54 år, speciallæge i klinisk genetik, og ansat i en stilling som forskningsrådsprofessor på Audiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital og på Wilhelm Johannsen Center for Funktionel Genomforskning, Københavns Universitet siden 2001. Hun har efter mange år med bred erfaring i alle felter af klinisk genetik koncentreret sig om arvelige årsager til hørenedsættelse. Hun har forsket i både isolerede former af døvhed og hørenedsættelse og de typer, som indgår i forskellige syndromer (Mohr-Tranebjærg syndrom, Usher syndrom, Pendred syndrom, Wolfram syndrom og andre). Hun er leder af den audiogenetiske gruppe, som står for udredningen af arvelig hørenedsættelse på Audiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital. Hun er desuden engageret i det nyoprettede udrednings- og diagnosticeringsteam for døvblinde i Danmark og medlem af de tilsvarende ekspertteam med tværfaglig kompetence i både Sverige og Norge, og har et meget bredt nordisk og internationalt fagligt netværk. Hendes nuværende stilling er finansieret af eksterne forskningsmidler fra Oticon Fonden.