

INFORMATIONSBROCHURE

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.

Hørenedsættelse optræder hos 1 ud af 1000 hos nyfødte og hyppigheden stiger op igennem barnealderen og hos voksne til over 50% hos ældre mennesker over 70 år. Arvelige årsager forklarer mindst halvdelen af al varig hørenedsættelse. Indtil nu ved vi, at der er mere end 100 forskellige arvelige former for hørenedsættelse, og at kun nogle få er så hyppige, at man rutinemæssigt kan undersøge for dem.

Andre vigtige årsager til hørenedsættelse er meget for tidlig fødsel, infektioner i fosterlivet eller i tidlig barnealder, støjskade og skadevirkning af visse typer medicin. Disse årsager er ikke arvelige.

I langt de fleste familier med arvelig hørenedsættelse er der kun én person med høreproblemer. Det betyder at man skal tænke i arvelige årsager, selv om der kun er en i familien med hørenedsættelse. I de tilfælde, hvor der er hørenedsættelse hos flere i en søskendeflok eller hos personer i flere generationer, er det selvfølgelig mere oplagt at tænke i arvelighed.

Der foregår i disse år meget intensiv forskning i årsager til hørenedsættelse i det håb, at forstå mekanismerne bedre, så nye behandlingsformer kan udvikles.

Nye muligheder i takt med kortlægningen af arveanlæg.

I de sidste år har kortlægningen af menneskets arveanlæg ført til, at vi ved meget mere om arvelige årsager til hørenedsættelse. Dette har ført til, at vi nu kan undersøge mange flere personer med hørenedsættelse for en arvelig forklaring.

Hørenedsættelse med eller uden andre symptomer.

Hørenedsættelse optræder oftest uden andre ledsageproblemer af medicinsk art. Det kaldes *non-syndromisk hørenedsættelse*. Vi kender i dag næsten 100 forskellige typer, men ved relativt lidt om hyppigheden af de individuelle typer, bortset fra nogle få.

Et arveanlæg, som hedder CONNEXIN 26 (eller *GJB2*) er involveret i 20-50% af al non-syndromisk hørenedsættelse. Der er store geografiske forskelle, og i Grækenland, Italien og Spanien udgør connexin 26 relateret hørenedsættelse nær 50% af al hørenedsættelse i barndommen. I Nord-Europa ser det ud til, at kun ca 20% skyldes connexin 26 arveforandringer. Der findes bestemte arveforandringer (mutationer) som er særligt hyppige i bestemte befolkningsgrupper. Hvis CONNEXIN 26 undersøgelsen er normal, har man ikke udelukket en arvelig årsag, men kun connexin 26 som årsagen. I en række tilfælde, delvis afhængig af familieoplysninger og ledsagende medicinske problemer, kan man gå videre med at undersøge for arveforandringer i andre arveanlæg.

Hørenedsættelse med andre symptomer.

Der findes mange forskellige arvelige typer af hørenedsættelse, som altid eller næsten altid er koblet med andre symptomer, og det kaldes *syndromisk hørenedsættelse*. De hyppigste eksempler 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. Ud over de nævnte eksempler, findes der flere hundrede, hver især sjældne døvhedssyndromer, som i visse tilfælde kan bekræftes ved undersøgelse af en blodprøve i det relevante arveanlæg, når det er karakteriseret.

Hvordan finder man ud af, om hørenedsættelse hos en person er arvelig?

Hvis der er flere personer i samme familie, som har samme type hørenedsættelse, eller hvis man på arvestoffet i en blodprøve kan finde sygdomsforandringer, kan man med stor grad af sikkerhed konkludere, at der foreligger en arvelig årsag. I mange tilfælde kan man sandsynliggøre en arvelig årsag uden at kunne sætte et navn på det ansvarlige arveanlæg. Man kan kun udelukke en arvelig årsag, når det aktuelle arveanlæg er påvist hos en person med hørenedsættelse i samme familie. I denne situation kan man på en blodprøve fra andre familiemedlemmer bestemme, om personen bærer arveforandringen eller ej.

Hvorfor er genetisk udredning af betydning?

Hvis den genetiske udredning fører til, at man finder den præcise årsag, kan man i en række tilfælde slippe for at sætte andre undersøgelser i gang 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.

Hørescreening af nyfødte - og hvad så?

Siden 2004 har man på prøvebasis indført tilbud om 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 forsinket stimulation og udvikling af kommunikation for småbørn. De foreløbige erfaringer er meget positive i den forstand, at hørenedsættelsen konstateres i de første levemåneder, og at det ser ud til, at metoden er pålidelig.

Det er dog vigtigt at være opmærksom på mistanke om hørenedsættelse også senere i barndommen, da ikke alle former starter ved fødslen, og da metoden ikke finder absolut alle typer og grader af høreproblemer.

Med tidlig diagnostik følger naturligt tidlig udredning af årsagen til hørenedsættelsen, inklusiv tilbud og genetiske undersøgelser af en blodprøve for i hvert fald CONNEXIN 26 arveforandringer

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.

Omkring 90% af alle døve børn har hørende forældre, og mange af disse familier har en recessivt arvelig årsag til dette, selv om der er en totalt blank familiehistorie med hensyn til forekomst af høreproblemer.

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 begge 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.

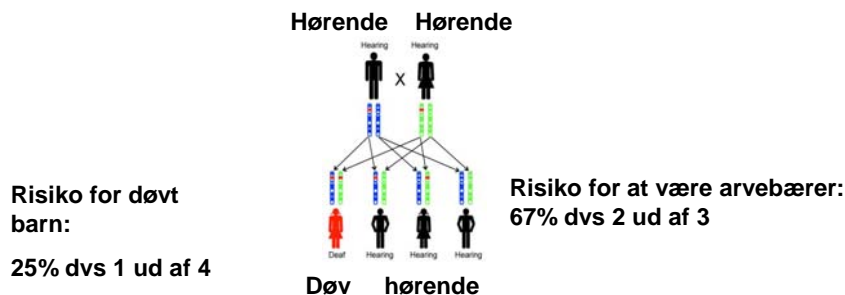
Hvis man kan finde den konkrete arveforandring i f. eks. **CONNEXIN 26** arveanlægget, kan man præcist undersøge normalthørende søskende, og forældrenes søskende for den arveforandring, som er relevant for netop deres familie. Denne undersøgelse foretages på en blodprøve.

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).

Omkring 80% af al arvelig hørenedsættelse arves på denne måde. 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.

Autosomal recessiv arv = skjult arv

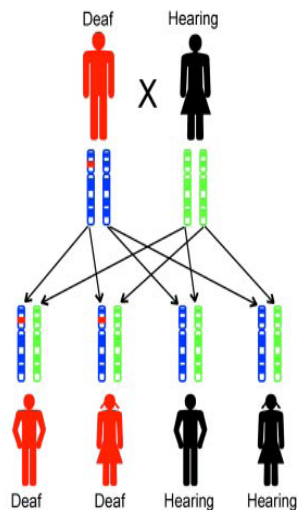


Dominant arvelig hørenedsættelse.

Typisk lægger man mærke til dominant arvelig hørenedsættelse, efter at talesprog er udviklet, og høretabet kan forværres med årene. Rundt regnet 20% af al arvelig hørenedsættelse følger dette mønster.

Ved dominant arv findes hørenedsættelsen i alle generationer af en familie, og den rammer lige hyppigt drenge og piger. En normalthørende person i sådan en familie har oftest ikke risiko for at få børn med hørenedsættelsen, da han eller hun ikke har arvet det arveanlæg, som findes i den familie. Der er ikke ét arveanlæg, som er specielt hyppigt involveret ved dominant høretab, så stort set hver familie har sit private arveanlæg, og sin private arveforandring, hvilket gør det vanskeligere at finde den præcise arvelige årsag ved dominant høretab.

Autosomal dominant arv



Hørenedsættelse i alle generationer.

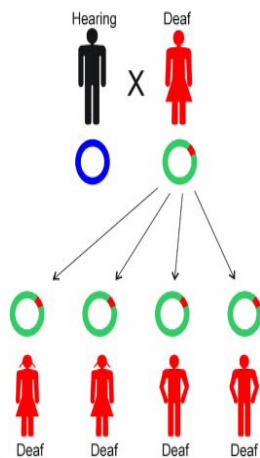
Risiko er 50 % for en hørehæmmet at få hørehæmmet barn.

Drenge og piger rammes lige ofte

Mitokondrielt arvelig hørenedsættelse

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.

Mitokondriel 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. Målet er at udrede påvist eller mistænkt arvelig årsag til hørenedsættelsen hos patienten eller i familien. Denne udredning omfatter detaljerede medicinske oplysninger, grundig familiehistorie, og evt blodprøve til undersøgelse for arveforandringer i arveanlæg, som er involveret i hørenedsættelse.

I en del tilfælde kan man påvise den nøjagtige årsag, mens det sjældent kan lade sig gøre at UDELUKKE en arvelig årsag, da der findes > 100 forskellige arvelige årsager, og det er ikke praktisk muligt at undersøge alle teoretisk mulige arveanlæg. I en familie,

hvor en arvelig årsag er kendt, kan man derimod med stor grad af sikkerhed afklare situationen for andre familiemedlemmer.

Når henvisningen er modtaget, får patienten tilsendt et skema til oplysning om helbredsforhold hos familiemedlemmer, og patienten bliver indkaldt til en ambulante samtale (genetisk vejledning) på Audiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital. Nærmere oplysninger om henvisning findes på hjemmesiden for Audiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital <http://www.hosp.dk/BBH-audiologisk>

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

Vores hidtidige erfaring tilsiger, at forældre til børn er meget interesseret i at kende årsagen til barnets hørenedsættelse. Med indførelsen af hørescreening af alle nyfødte, kan man også forvente, at udredningen for at fastslå årsagen, starter tidligt, og at dette retter opmærksomheden på også arvelige faktorer. En udredning af arvelig årsag til hørenedsættelse bør altid ledsages af informationssamtale (genetisk vejledning), da der let kan opstå misforståelser, og være mange ubesvarede spørgsmål hos patienten eller forældrene. Det viser sig for eksempel, at en negativ (altså normal) undersøgelse for en bestemt arveforandring i CONNEXIN 26 arveanlægget ofte opfattes som udtryk for, at testen har vist, at der IKKE var en arvelig forklaring. Den korrekte fortolkning er imidlertid, at denne bestemte arveforandring ikke var tilstede, men barnet kan sagtens have en anden arveforandring i det samme arveanlæg eller en forandring i et helt andet arveanlæg, som ikke er blevet undersøgt.

Informationen er skrevet især rettet til forældre til børn, der diagnosticeres med svær hørenedsættelse i barndommen, men kan også bruges af andre personer, som selv har hørenedsættelse, uanset deres alder.

Lisbeth Tranebjærg, Professor, PhD
Speciallæge i klinisk genetik
Audiologisk Afdeling
Bispebjerg Hospital
2400 København NV
Telefon: 3531 6341
Email: tranebjaerg@imbg.ku.dk
Lt05@bbh.hosp.dk

Tak til Heidi Rehm, Harvard Medical School, som har givet tilladelse til at anvende de viste figurer til illustration af forskellige typer arvelig hørenedsættelse.