



## Usher-Syndrom [H54.9, H91.9]

OMIM-Nummer: 276900 (USH1B), 276903 (*MYO7A*); 601067 (USH1D), 605516 (*CDH23*), 602083 (USH1F), 605514 (*PCDH15*)

Dr. rer. biol. hum. S. Chahrokh-Zadeh

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Das Usher-Syndrom (USH) umfasst eine Gruppe von klinisch und genetisch heterogenen, **autosomal-rezessiven** Erkrankungen mit bilateralem, sensorineuralem Hörverlust, z.T. auch vestibulärer Dysfunktion und gradueller retinaler Degeneration bzw. Retinitis Pigmentosa (RP). USH ist die Hauptursache (> 50%) für **Taub-Blindheit**. Die Prävalenz wird auf 1:6.000 geschätzt. Schwere und Progression der Schwerhörigkeit sowie Präsenz der vestibulären Defekte bestimmen die Einteilung in die 3 Haupt-Subtypen **USH1**, **USH2** und **USH3**. Bisher sind 12 Gene und ein sog. Modifier-Gen (*PDZD7*) identifiziert.

30-40% aller Betroffenen können **USH1** zugeordnet werden, der schwersten Form mit hochgradiger kongenitaler Taubheit, präpubertäre Beeinträchtigung der Sehkraft (RP) und häufig kombiniert mit vestibulärer Dysfunktion. Bei Patienten mit USH1 wird oft ausschließlich die **Schwerhörigkeit** diagnostiziert, bis die **Gesichtsfeldbeeinträchtigung** (sog. Tunnelblick) und **Nachtblindheit** (erste Anzeichen einer RP) so weit fortgeschritten sind, dass sie ebenfalls auffallen. Eine frühe Diagnosestellung ist wichtig für eine Frühförderung im Kindesalter und die Auswahl der Schule. Die Klassifikation der einzelnen Subtypen allein aufgrund klinischer Daten ist unzureichend, da die **phänotypische Variabilität**, selbst bei Vorliegen identischer Mutationen sehr hoch sein kann. 9 Loci und 6 Gene sind bisher bekannt: *MYO7A* (USH1B; 53-63% aller USH1), *USH1C* (USH1C; 1-15%), *CDH23* (USH1D; 7-20%), *PCDH15* (USH1F; 7-12%), *USH1G* (USH1G) und *CIB2* (USH1J)

Der am häufigsten auftretende Subtyp betrifft USH2 (moderater bis schwerer Hörverlust, eher postpubertäre RP und normale vestibuläre Funktion. Die meisten Mutationen sind im *USH2A*-Gen (USH2A; 57-79%) nachweisbar.

Mutationen in den oben genannten Genen sind auch bei Patienten mit autosomal-rezessiver, **nicht-syndromaler**, kongenitaler oder prälingualer Schwerhörigkeit, z.B. *MYO7A* bei DFNA11 (autosomal-dominant) und DFNB2 (autosomal-rezessiv), *CDH23* bei DFNB12, *PCDH15* bei DFNB23 beschrieben. Auch digenische Vererbung, mit jeweils einer Mutation in einem der betroffenen Gene z.B. *CDH23* und *PCDH15* sind bekannt. Autosomal-rezessive, nicht-syndromale, kongenitale oder prälinguale Schwerhörigkeit ist genetisch heterogen, mit bis dato bis zu 50 bekannten Genen und ca. 25 Loci.

### Indikation

V.a. Usher-Syndrom DD: autosomal-rezessiv vererbte Hörstörung, V.a. Anlageträgerschaft für USH

### Anforderung/Versand

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

Ausnahmekennziffer: **32010**

Diagnose: **Usher-Syndrom** oder **autosomal-rezessive Hörstörung (ICD-10 Code: [H54.9] und [H91.9])**

Auftrag: **Stufe I: Mutationssuche *MYO7A*-Gen** und/oder

**Stufe II: Mutationssuche *CDH23*-Gen** und/oder

**Stufe III: Mutationssuche *PCDH15*-Gen** und/oder

**Stufe IV: MLPA-Analyse *PCDH15*-Gen**

Hinweis:

Schriftliche **Einwilligungserklärung** gemäß GenDG erforderlich

### Material

1 ml EDTA-Blut

### Methode

**Stufe I:** Aus genomischer DNA werden alle 48 codierenden Exons des *MYO7A*-Gens einschließlich Spleißstellen sequenziert.

**Stufe II:** Aus genomischer DNA werden alle 69 codierenden Exons des *CDH23*-Gens einschließlich Spleißstellen sequenziert.

**Stufe III:** Aus genomischer DNA werden alle 34 codierenden Exons des *PCDH15*-Gens einschließlich Spleißstellen, inklusive 5 alternativ gespleißter Exons weiterer Transkriptvarianten sequenziert.

**Stufe IV:** Aus genomischer DNA wird eine quantitative Analyse des *PCDH15*-Gens auf das Vorhandensein von Deletionen mittels MLPA durchgeführt.

**Alternativ:** Multi-Gen-Panel-Diagnostik (**MGPS**): Hörstörungen (autosomal-rezessiv und/oder autosomal-dominant und/oder X-Chromosomal und/oder Mitochondrial und/oder syndromal)

Es besteht die Möglichkeit einer **erweiterten Diagnostik mittels Next Generation Sequencing (NGS)**. Die Untersuchung mit NGS ist keine Regelleistung der Krankenkassen; vor der Untersuchung muss daher eine Kostenübernahme bei der Krankenversicherung beantragt werden. Hier können alle Gene, die mit Usher-Syndrom und/oder Hörverlust (autosomal-rezessiv, autosomal-dominant, X-Chromosomal, Mitochondrial, syndromal) im Zusammenhang stehen, untersucht werden.

### Dauer der Untersuchung

**Stufe I:** 3 Wochen

**Stufe II:** weitere 3 Wochen



**Stufe III:** weitere 3 Wochen

**Stufe IV:** weitere 1 Woche

**NGS:** ca. 6 - 8 Wochen

**Literatur**

Krawitz et al, Mol Genet&Genomic Med 2:393 (2014) / Rong et al, PLOS ONE 9: e97808 (2014) / García-García et al, Mol Vis 19:367 (2013) / Kimberling et al, Genet Med. 12: 512 ( 2010) / Ebermann et al, J Clin Invest 120:1812 (2010)