

Sordità ereditaria

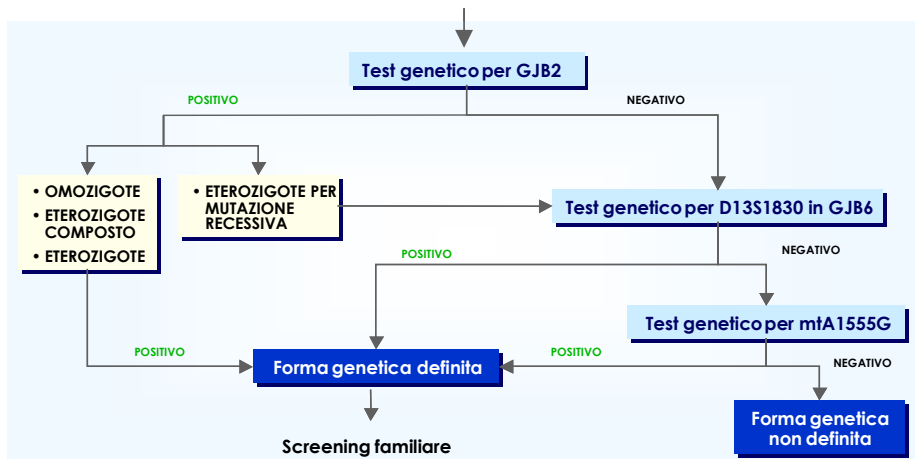
Analisi delle mutazioni nel gene GJB2 , GJB6 e mtA1555G

L'**ipoacusia** è una malattia frequente ed estremamente eterogenea. Nella popolazione generale la sua prevalenza aumenta con l'età: lo 0,1% dei bambini presenta problemi all'udito così come il 4% degli adulti e il 10 % della popolazione con età superiore ai 60 anni.

Nei paesi occidentali il 60% dei casi di sordità è legata a fattori genetici ed il 40% a cause ambientali come infezioni durante la gravidanza, traumi, l'utilizzo di farmaci ototossici o altre patologie.

La sordità con componente genetica può essere sindromica se accompagnata ad altri segni clinici e non sindromica quando l'ipoacusia è l'unico sintomo presente.

Le forme di sordità genetica non sindromica si presentano con un'ampia eterogeneità genetica e diverse modalità di trasmissione : **autosomica recessiva** in circa il 75% dei casi, **autosomica dominante** nel 20%, **X-linked** nel 5% ed inferiore all' 1% quelle di tipo **mitocondriale**.



Approccio analitico alla sordità ereditaria

La maggior parte dei casi (circa 80%) di sordità autosomica recessiva è causata dalla presenza di mutazioni nel gene **GJB2** (gap-junction protein beta 2), localizzato sul cromosoma 13q11-q12 e codificante per la **Connexina 26**. Generalmente queste mutazioni determinano una forma congenita di sordità moderata o profonda. La delezione 35delG è l'alterazione genetica più frequentemente riscontrata nella popolazione italiana con una incidenza dei portatori pari a 1/30.

La diagnosi genetica viene complicata dal fatto che il 10%-50% dei soggetti affetti ha solo un allele mutato. Tra questi pazienti eterozigoti per GJB2, il 50% è portatore anche della delezione D13S1830 nel locus **GJB6** localizzato in 13q12 e codificante per la **Connexina 30**: si tratta pertanto di un'ereditarietà digenica.

INDICAZIONI TEST post-natale, conferma di diagnosi clinica, diagnosi differenziale, identificazione dei portatori eterozigoti sani, storia familiare.

METODO ANALITICO livello 1 analisi della delezione 35delG nel gene GJB2 mediante PCR e analisi di restrizione.
 livello 2 ricerca di mutazione nel gene GJB2 mediante sequenziamento diretto.
 livello 3 analisi della delezione Delta (GJB6-D13S1830) mediante sequenziamento diretto.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue

Bibliografia

Cohn ES et al. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB2), the most common cause of childhood hearing loss *Am J Med Genet*; 89(3):130-6, 1999

Gasparini Pe et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG *Eur J Hum Genet* 8(1):19-23, 2000

del Castillo et al. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multicenter study. *Am. J. Hum. Genet.* 73: 1452-1458, 2003.

Torroni, A et al. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1349-1358, 1999.