

Homozigotna drugačnopomenska različica v genu *OTOF*: prikaz kliničnega primera dečka z gluhostjo

Homozygous missense variant in the *OTOF* gene: a case report of a boy with hearing loss

Andreja Bajič, Alenka Erjavec Škerget,
Boris Zagradišnik, Janez Rebol,
Danijela Krgović, Nadja Kokalj Vokač

Izvleček

Diagnozo izgubo sluha, povezano z genom *OTOF*, potrdimo z identificiranjem bialelnih patogenih različic v genu *OTOF*. V tem prispevku prikaza kliničnega primera opisujemo klinične značilnosti in molekularne izsledke 10-letnega gluhega dečka, pri katerem smo identificirali homozigotno drugačnopomensko različico v genu *OTOF*.

ARMS-PCR za odkrivanje mutacije c.35delG je pri preiskovanju dokazal prisotnost heterozigotne različice s premikom bralnega okvirja v genu *GJB2*, podedovane po materi. S sekvenciranjem naslednje generacije je bila v genu *OTOF* odkrita še homozigotna drugačnopomenska različica c.2464C>T z neznanim pomenom. V prikazu tega primera je predstavljena tudi družinska segregacija te odkrite različice našega preiskovanca.

Prikazani primer nakazuje možnost, da bi lahko bila prej omenjena različica c.2464C>T v genu *OTOF* vzrok za prelingvalno nesindromsko senzornevralno izgubo sluha.

Ključne besede: otoferlin, drugačnopomenska različica, nesindromska avtosomno recesivna okvara sluha.

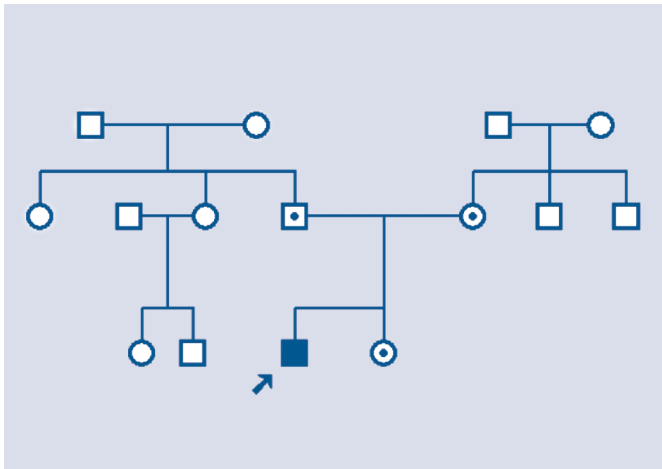
Abstract

The diagnosis of *OTOF*-related deafness is confirmed by the identification of biallelic pathogenic variants in the *OTOF* gene. In this case report, we describe the clinical characteristics and molecular findings of a ten-year-old hearing-impaired boy in whom we identified a homozygous missense variant in the *OTOF* gene.

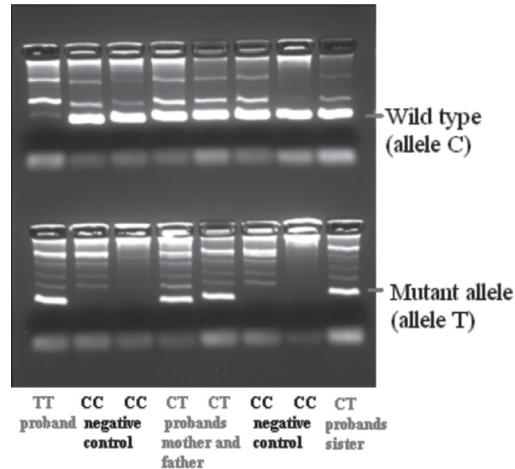
ARMS-PCR for the detection of the c.35delG mutation revealed the presence of a heterozygous frameshift variant in the *GJB2* gene in the proband, inherited from his mother. Next-generation sequencing identified a homozygous missense variant, c.2464C>T, of uncertain significance in the *OTOF* gene. Family segregation analysis of this variant in our proband is also presented in this case report.

Our case highlights the possibility that the c.2464C>T variant in the *OTOF* gene may be causative of prelingual, non-syndromic sensorineural deafness.

Keywords: otoferlin, missense variant, non-syndromic autosomal recessive deafness.



SLIKA 1. RODOVNIK PREDSTAVLJENEGA DEČKA (PREISKOVANEC).
FIGURE 1. PEDIGREE OF THE PRESENTED BOY (THE PROBAND).



SLIKA 2. ELEKTROFOREZNI VZOREC RAZLIČICE C.2464C>T V GENU OTOF Z ALENNO SPECIFIČNIM POMNOŽEVANJEM PCR; TT – PREISKOVANEC, HOMOZIGOT ZA RAZLIČICO C.2464C>T; CC – NEGATIVNA KONTROLA (DIVJI TIP), CT – STARŠI IN SESTRA PREISKOVANCA, HETEROZIGOTNI VZORCI ZA RAZLIČICO C.2464C>T.

FIGURE 2. ELECTROPHORETIC PATTERN OF THE C.2464C>T VARIANT IN THE OTOF GENE BY ALLELE-SPECIFIC PCR AMPLIFICATION: TT – THE PROBAND, A HOMOZYGOTE FOR THE C.2464C>T VARIANT; CC – A NEGATIVE CONTROL (WILD TYPE); CT – THE PROBAND'S PARENTS AND SISTER, SHOWING HETEROZYGOTE PATTERNS FOR THE C.2464C>T VARIANT.

Uvod

V diagnostičnem postopku ugotavljanja vzrokov okvare sluha je prišlo v zadnjem desetletju do velikih sprememb na področju genetskega testiranja, s čimer so omogočene tudi nove terapevtske možnosti za preiskovance (1). Nesindromska izguba sluha predstavlja 70 % vseh sensorinevralnih izgub sluha (2, 3). Največji delež ima avtosomno recesivna oblika, za katero so najpogostejše vzročne spremembe v genih *GJB2*, *GJB6*, *SLC26A4*, *OTOF*, *CDH23*, *TMPRSS3* in *TMC1* (1,2,3). V evropski in slovenski populaciji so najpogostejši vzrok predvsem patogene različice v genu *GJB2*, ki kodira koneksin 26 (1, 2, 3), v slovenskem prostoru pa sta tudi opisani 2 sestavljeno heterozigotni različici v genu *OTOF*, ki zapisuje protein otoferlin (2). Če je ta protein okvarjen, povzroči prekinitev prenosa signala preko živcev do možganov, izguba sluha pa je lahko prisotna že ob rojstvu ali pa se pojavi nekoliko kasneje; pri tem je pomembno tudi zgodaj opraviti genetsko diagnosticiranje pri gluhih otrocih (1, 2).

Prikaz kliničnega primera

V prispevku predstavljamo 10-letnega dečka s prelingvalno nesindromsko sensorinevralno izgubo sluha, ki je prvi otrok zdravih in nesrodnih staršev (Slika 1). Družinska anamneza je negativna. Med nosečnostjo so pri njegovi materi v drugem trimesečju v sklopu ultrazvočne (UZ) morfologije ploda ugotavljali polihidramniji. Deček se je rodil po spontanem razpoku plodovih ovojev v 37. tednu gestacijske starosti s porodno težo 2520 g (10.–50. percentilo), porodno dolžino 52 cm (50.–90. percentilo) in obsegom glave 35,5 cm (75.–90. percentilo), podatka o APGAR-ju pa ni na voljo. Takoj po porodu je prišlo do odpovedi dihanja zaradi aspiracije amnijske tekočine, zaradi česar je bila potrebna ustrezna intervencija. Kmalu po rojstvu je bila zaradi težav pri hranjenju opravljena slikovne preiskave z uporabo kontrastnega sredstva, ki je pokazala prisotnost atrezije požiralnika s fistulo med distalnim delom požiralnika in sapnikom. Slednja je bila t. i. izolirana prirojena razvojna

nepravilnost. Izvedena je bila urgentna korekcijska operacija, in sicer brez zapletov.

Presejalni test za zgodnje odkrivanje okvare sluha pri novorojenčkih (otoakustične emisije) je bil v mejah normale; sicer naj bi ga po besedah mame večkrat zapored ponavljali, preden so dobili ustrezen odziv. Po nekaj mesecih so starši opazili, da se deček zelo slabo odziva na slušne dražljaje. V starosti 18 mesecev je pri dečku z diagnostičnimi preiskavami otorinolaringol (APMD) odkril obojestransko hudo sensorinevralno izgubo sluha (odgovora ni bilo vse do 100 dB). Prejel je slušni aparat obojestransko, s pomočjo katerega pa naj bi deček slišal le zelo glasne zvoke. Posumili so na prirojeno nesindromsko sensorinevralno okvaro sluha in odvzeli vzorec krvi za molekularno genetsko analizo. V starosti 21 mesecev je bila opravljena najprej vstavitve polževga vsadka na desnem ušesu, na levem ušesu pa je sprva nosil le slušni aparat, nato pa še je imel v starosti 4 let vstavitve polževga vsadka na levem ušesu. Njegovi zgodnji razvojni mejniki so bili

Results	Gene	Genomic Change (UCSC, hg19)	mRNA Sequence Change	Variant Classification	Zygosity
NGS: Oto-GeneSGKit	OTOF	GRCh37: Chr2:26700099 C>T	NM_194248.3: c.2464C>T	Missense	Homozygote
Oto-GeneSGKit	GJB2	GRCh37: Chr13:20763686 delG	NM_004004.5: c.35delG	Frameshift	Heterozygote

TABELA 1. MOLEKULARNOGENETSKA ANALIZA REZULTATOV NGS ANALIZE GENOV *OTOF* IN *GJB2*.

TABEL 1. MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF THE NGS RESULTS FOR THE *OTOF* AND *GJB2* GENES.

ustrezni, v starosti 3 let so ugotavljali blago govorno-jezikovno motnjo, ki pa se je nato korigirala po obojestranski vstavitvi polževega vsadka in po logopedski obravnavi. Doslej ni bilo pomembnih omejenosti v intelektualnem razvoju in sposobnostih.

Metode in rezultati

V sklopu genetskega testiranja je bil prvi korak uporaba tehnike specifične verižne reakcije s polimerazo (ARMS-PCR), s katero je bila odkrita heterozigotna različica s premikom bralnega okvirja 35delG v genu *GJB2*, podedovana po materi. Metoda sekvenciranja naslednje generacije (NGS) genomске DNA, (Sistemas Genomicos®: Oto-GeneSGKit®) je pri preiskovancu zaznala dodatno še homozigotno drugačnopomensko različico c.2464C>T z neznanim pomenom v genu *OTOF* (Tabela 1). Za analizo in interpretacijo podatkov NGS je bila uporabljena programska oprema Illumina.

Enako različico c.2464C>T, vendar v heterozigotnem stanju, smo našli pri njegovih starših in zdravi sorojenki (sestri). Družinska segregacija odkrite različice c.2464C>T v genu *OTOF* je prikazana na Sliki 2.

Razpravljanje

Razširjenost patogenih različic v genu *OTOF* pri osebah s prirojeno nesindromsko avtosomno recesivno izgubo sluha se razlikuje glede na etnično poreklo. Izsledki raziskav na španski populaciji kažejo, da je lahko okvara sluha, povezana z genom *OTOF*, odgovorna za 5–8% prelingvalne avtosomno recesivne izgube sluha (4), 2–3% pri izbrani skupini preiskovancev iz ameriškega laboratorija (5) in 1–2% pri japonski skupini preiskovancev. (6) Večina odkritih različic v genu *OTOF* je bila sicer unikatna za posamezno družino (7), pri nekaterih populacijah pa so opisane t. i. specifična predilekcijska mesta mutacij v genu *OTOF*; npr. različica c.2485C>T je pogostejša pri španski populaciji (8).

Izsledki slovenske raziskave sekvenciranja genoma gluhih preiskovancev, ki so imeli opredeljeno tako sindromsko kot nesindromsko izgubo sluha, so pokazali, da so pri 21% podskupine preiskovancev, ki so imeli nesindromsko izgubo sluha, ugotovili vzročne različice v 5 genih (2). Eden od teh genov je tudi gen *OTOF*, v katerem so identificirali sestavljeno heterozigotni različici (c.2677-2A>G;c.4483C>T) pri 1 preiskovancu (2).

Opisani primer v tem prispevku nakazuje možnost, da je odkrita homozigotna drugačnopomenska različica c.2464C>T v genu *OTOF* lahko morda vzrok za prelingvalno nesindromsko sensorinevralno izgubo sluha pri našem preiskovancu. To različico, ki še do sedaj v slovenskem in evropskem prostoru ni bila opisana v homozigotni obliki, smo interpretirali kot različico z neznanim pomenom, kljub temu da je v podatkovni bazi ClinVar različica c.2464C>T zavedena pod identifikacijsko številko 21837 in opisana kot benigna različica. V starejši publikaciji, iz leta 2005, sta opisana 2 primera glu-

hih bolnikov (sorojenca) iz Združenega kraljestva Velike Britanije, ki sta nosilca enake različice, kot jo ima naš preiskovanec, vendar v heterozigotni obliki, obenem sta pa ta sorojenca tudi nosilca še druge homozigotne nesmiselne različice v genu *OTOF* (9).

Družinska segregacija odkrite različice v genu *OTOF* pri našem preiskovancu nakazuje na možni genetski vzrok, saj se okvara sluha, povezana z bialelnimi različicami v genu *OTOF*, deduje avtosomno recesivno. V publikacijah, povezanih z genom *OTOF*, je opisano, da je pri diagnozi prirojene obojestranske okvare sluha ključnega pomena, da je tudi potrjena z identifikacijo bialelnih (homozigotnih ali sestavljeno heterozigotnih) različic v genih, povezanih z nesindromsko avtosomno recesivno senziorinevralno okvaro sluha, med katere sodi tudi gen *OTOF* (1, 2). Poleg tega tudi redka prisotnost različice c.2464C>T v splošni populaciji (pogostnost: 0,02 % homozigoti – podatki iz projekta gnomAD) kaže na potencialno patogenost odkrite različice pri našem preiskovancu. Torej obstaja možnost, da je morebiti homozigotna različica c.2464C>T v genu *OTOF* zadosten vzrok za nesindromsko senziorinevralno izgubo sluha. V primeru, da bi v prihodnosti morebiti pri našem preiskovancu jasno opredelili in interpretirali identificirano zgoraj navedeno različico v genu *OTOF* kot (verjetno) patogeno, bi bil takrat lahko naš preiskovanec kandidat za gensko zdravljenje, ki je trenutno edino klinično uspešno pri z *OTOF*-povezani gluhosti (10). Slednje bi zato tako lahko v prihodnosti nadomestilo vsaditev polževega vsadka pri okvari tega gena (10).

Zaključek

Zaključujemo, da zaenkrat še ni v publikacijah poročanih primerov gluhih preiskovancev z bialelno različico c.2464C>T v genu *OTOF*, ki bi lahko potrdili možni patogeni učinek omenjene različice pri našem preiskovan-

cu. Zato je opisovanje primerov, kot je predstavljen v tem prispevku, ključnega pomena za nadaljevanje odkrivanja fenotipskih učinkov vseh odkritih različic. Vsekakor pa so potrebne še nadaljnje raziskave za dokončno opredelitev fenotipskih karakterizacij otoferlina in posledično izboljšanje interpretacij genetskih analiz za nadaljno možnost genskega zdravljenja, ki se trenutno vzporedno intenzivno uspešno razvija (10, 11).

Soglasje za objavo

Od staršev preiskovanca je bilo svobodno pridobljeno pisno informirano soglasje za objavo rezultatov v tem prispevku.

Konflikt interesov

Avtorji izjavljamo, da ni navzkrižja interesov.

Literatura

- Božanič Urbančič N, Battelino S, Tesovnik T, Trebušak Podkrajšek K. The importance of early genetic diagnostics of hearing loss in children. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(9): 471.
- Likar T, Hasanhodžić M, Teran N, Maver A, Peterlin B, Writzl K. Diagnostic outcomes of exome sequencing in patients with syndromic or non-syndromic hearing loss. *PLoS ONE* 2018; 13(1): 1–14.
- Pirnat A, 2019. Analiza varioma izgube sluha v slovenski populaciji (online). Magistrska naloga. (Accessed 3 May 2025). Dosegljivo na: <https://repositorij.uni-lj.si/lzpis/Gradiva.php?lang=eng&id=111223>.
- Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, Villamar M, Morera C, Santarelli R et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (*OTOF*) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat* 2008; 29(6): 823–31.
- Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, Kolbe DL, Nishimura CJ, Frees KL et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet* 2016; 135(4): 441–50.
- Iwasa YI, Nishio SY, Sugaya A, Kataoka Y, Kanda Y, Taniguchi M et al. *OTOF* mutation analysis with massively parallel DNA sequencing in 2,265 Japanese sensorineural hearing loss patients. *PLoS One* 2019; 14(5): e0215932.
- Jiang L, Xu H, Liu D, Zhang S, Xu Y. Case report: Clinical and genetic analysis of a family with nonsyndromic auditory neuropathy. *Front Pediatr* 2022; 10: 1005335.
- Del Castillo I, Morín M, Domínguez-Ruiz M, Moreno-Pelayo MA. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe. *Hum Genet* 2022; 141(3-4): 683–96.
- Hutchin T, Coy NN, Conlon H, Telford E, Bromelow K, Blyndon D et al. Assessment of the genetic causes of recessive childhood non-syndromic deafness in the

UK - implications for genetic testing. *Clin Genet* 2005; 68(6): 506–12.

10. Wang H, Chen Y, Lv J. Bilateral gene therapy in children with autosomal recessive deafness 9: single-arm trial results. *Nat Med* 2024; 03023.

11. Vona B, Rad A, Reisinger E. The many faces of *DFNB9*: Relating *OTOF* variants to hearing impairment. *Genes (Basel)* 2020; 11(12): 1411.

Andreja Bajič

(kontaktna oseba / *contact person*)
Zdravstveni dom Kranj,
Gosposvetska ul. 10, Kranj, Slovenia
e-naslov: andreja.bajic@zd-kranj.si

Alenka Erjavec Škerget

PAZU Pomurska akademsko
znanstvena unija, Murska Sobota,
Slovenia

Boris Zagradišnik

Klinični inštitut za genetsko
diagnostiko, UKC Maribor, Maribor,
Slovenia

Janez Rebol

Klinični oddelek za otorinolaringologijo,
UKC Maribor, Maribor, Slovenia

Danijela Krgović

Klinični inštitut za genetsko
diagnostiko, UKC Maribor, Maribor,
Slovenia in
Medicinska fakulteta Maribor, Maribor,
Slovenia

Nadja Kokalj Vokač

Klinični inštitut za genetsko
diagnostiko, UKC Maribor, Maribor,
Slovenia in
Medicinska fakulteta Maribor, Maribor,
Slovenia

Bajič A, Erjavec Škerget A, Zagradišnik B, Rebol J, Krgović D et al. Homozigotna drugačnopomenska različica v genu *OTOF*: prikaz kliničnega primera dečka z gluhostjo. *Slov Pediatr* 2025; 33(1): 53–56. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2026-1-09>.

prispelo / *received*: 24. 10. 2024
sprejeto / *accepted*: 10. 5. 2025