

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

ワーデンブルグ症候群の診断基準および  
重症度分類策定に関する調査研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美真一

平成30（2018）年3月

## 目 次

### I . 総括・分担研究報告

難治性聴覚障害に関する調査研究 宇佐美 真一、茂木 英明、西尾 信哉	-----	1
---------------------------------------	-------	---

II . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	13
---------------------	-------	----

・ **總括・分担研究報告**



平成29年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
総括・分担研究報告書

## ワーデンブルグ症候群の診断基準および 重症度分類策定に関する調査研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学学術研究院医学系）

研究分担者 茂木 英明（信州大学学術研究院医学系医学部附属病院）  
西尾 信哉（信州大学学術研究院医学系）

### 研究要旨

ワーデンブルグ症候群は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞やHirschsprung病を合併する例もある。

常染色体優性遺伝形式をとる症候群性難聴の内では最も頻度の高い疾患の一つで、難聴児童の2 - 4%に見られると報告されているが、現在までに大規模な疫学調査は行われておらず、その実態は必ずしも明確となっていない。

ワーデンブルグ症候群による難聴は非常にバリエーションが多く、軽度から高度難聴まで報告されている。また、両側性難聴の例が多いが、まれに片側難聴例の報告もある。大部分は感音難聴であるが、伝音性・混合性難聴を呈するケース、内耳奇形を合併する例も報告されている。これに加え、難聴の浸透率も30~60%程度とメンデル遺伝性疾患としては低く、難聴の臨床的特徴に関しては不明な点も多い。

そこで、本研究ではワーデンブルグ症候群に関する疫学調査および遺伝子解析を行い、遺伝子診断を用いた新しい診断法の確立、遺伝子診断に基づいた診断基準の確立を目的に全国80施設の共同研究施設を対象に疫学調査研究を行うことを目的に研究を行った。

本年度は研究初年度であることより、ワーデンブルグ症候群の各種症状の臨床的特徴と重症度、また補聴器・人工内耳などの治療効果を解析可能となるよう臨床情報調査項目の選定を行った。また、選定した調査項目を元にデータベース(症例登録レジストリ)を開発し、信

州大学での試験運用を開始した。今後、全国の拠点医療機関より患者データを収集するとともに、データベースより得られた臨床的所見(臨床像・随伴症状など)を基に、タイプ毎の臨床的特徴を取りまとめ、適切な治療方針を示すことが可能であると期待される。

また、診断基準(案)に合致する症例の登録を行うとともに、AMED 班との連携により遺伝子解析を実施するとともに臨床情報の分析を行った。また、ワーデンブルグ症候群では各種症状の浸透率が 100%ではないことが特徴の一つであることより、システムティックレビューを行い、各症状の浸透率の詳細に関して検討を行った。

## A . 研究目的

ワーデンブルグ症候群は 1951 年に Waardenburg が初めて報告した疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性感音難聴、眼角離解、精神運動発達遅滞、Hirschsprung 病などを呈することが特徴である。常染色体優性遺伝形式をとる症候群性難聴の内では最も頻度の高い疾患の一つであり、難聴児童の 2~4%に見られると言われ、本邦では約 5 万人に 1 人の発症頻度であると考えられているが、我が国における実態は未だ不明確であり、正確な実態把握が必要な状況である。

ワーデンブルグ症候群は、その臨床像から 4 つのタイプに分かれる。WS1 型では内眼角離解と、突出した鼻根(鼻根部過形成)が見られ、WS2 型は WS1 型で内眼角離解・鼻根部過形成が無いものを指す。WS3 型は眼角離解と上肢の奇形を伴う。WS4 型は Waardenburg-Shah syndrome としても知られており、Hirschsprung 病を合併する。

現在までに 6 種類の原因遺伝子 (*PAX3*、

*MITF*、*SNAI2*、*EDNRB*、*EDN3*、*SOX10*) が報告されており遺伝子型と表現型の相関があることが知られている。

このように大まかな症状の分類に関しては明らかになってきているものの、ワーデンブルグ症候語群に伴う難聴は軽度から高度難聴まで様々なタイプの感音難聴が報告されており、両側性が多いが時に片側難聴例の報告もある。また、伝音性・混合性難聴を呈するケースや内耳奇形を合併する例も報告されている。これに加え、難聴の浸透率は 36~69%程度であり、表現型にバリエーションが大きい疾患であるため、その実態は必ずしも明確となっていない。

そこで、本研究ではワーデンブルグ症候群に関する疫学調査および遺伝子解析を行い、遺伝子診断を用いた新しい診断法の確立、遺伝子診断に基づいた診断基準の確立を目的に全国 80 施設の共同研究施設を対象に疫学調査研究を行う。本研究では臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、全国の拠点医療機関より患者データを収集するとともに、データベースより得られた臨床的所見(臨床像・随伴症状など)を基に、タイプ毎の臨床的特徴を取りまと

め、適切な治療方針を示す計画である。

特に、近年の補聴器・人工内耳の発達により、聴覚障害に関しては医学的介入による QOL の改善が可能となってきたため、遺伝子診断に基づいたタイプ分類と、分類に応じた適切な介入により聴覚障害を軽減し QOL を向上させることが可能であると期待される。

## B . 研究方法

ワーデンブルグ症候群は、聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天的感音難聴、眼角離解、精神運動発達遅滞、Hirschsprung 病などを呈するが、その表現型にはバリエーションが大きいため、その実態は必ずしも明確となっていない

そこで、本研究ではワーデンブルグ症候群に関する疫学調査および遺伝子解析を行い、遺伝子診断を用いた新しい診断法の確立、遺伝子診断に基づいた診断基準の確立を目的に全国 80 施設の共同研究施設を対象に疫学調査研究を行う。本研究では臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、全国の拠点医療機関より患者データを収集するとともに、データベースより得られた臨床的所見(臨床像・随伴症状など)を基に、タイプ毎の臨床的特徴を取りまとめ、適切な治療方針を示す計画である。

### 1 ) 臨床情報の収集およびデータベースの構築

本年度は研究計画初年度であることより、診断基準(案)を策定するとともに、データベースに症例登録を行うための患者選定基準を設け、対象患者を明確にした。

また、現在までに報告されている表現型を基に臨床情報調査項目の選定を行った。調査項目の選定に関しては、ワーデンブルグ症候群の各種症状の臨床的特徴と重症度、また補聴器・人工内耳などの治療効果を解析可能となるよう配慮して調査項目を選定した。

また、選定された調査項目に関して症例登録データベース(症例登録レジストリ)を開発するとともに、信州大学において試験運用を開始し、臨床情報および遺伝子サンプルを収集を行った。

### 2 ) 遺伝子型に基づくタイプ分類

本研究では、上記患者選定基準を満たす症例を対象に DNA 試料を取得して次世代シーケンサーを用いた網羅的解析を行い、サブタイプ分類を行った。具体的には、現在までにワーデンブルグ症候群の原因遺伝子として報告されている *PAX3*, *MITF*, *SNAI2*, *EDNRB*, *EDN3*, *SOX10* のスクリーニング解析を AMED のデータベース事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究班」との連携で行った。

### 3 ) ワーデンブルグ症候群の臨床的特徴に

## 関する検討

前項までに記載したが、ワーデンブルグ症候群は、聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性感音難聴、眼角離解、精神運動発達遅滞、Hirshsprung 病などを呈する常染色体優性遺伝形式をとる疾患である。

基本的にはメンデル遺伝性疾患であるが、各症状はいずれも不完全浸透であり、全ての症状を有する症例は稀である。アーデンブルグ症候群症例の大部分は、症候のうちの一部を有するのみであり、家系内ではらつきを認める例も報告されている。そこで、本年度はワーデンブルグ症候群の主要な症候の浸透率（有症率）を明らかにすることを目的に、システマティックレビューを行い、過去に報告のある家系の情報を集積するとともに、原因遺伝子の種類毎の浸透率（各症候の有症率）を明らかにした。

### （倫理面への配慮）

・当該疫学調査に関しては信州大学医学部および各施設の倫理委員会で承認を得ている。また、匿名化など疫学研究に関する倫理指針を遵守している。

・遺伝子診断に関しては信州大学医学部および各施設の遺伝子解析倫理委員会で承認を得ている。また、実施に当たりヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守している。

・臨床情報の収集および遺伝子診断に際しては、研究協力者に対する十分な説明の後、

書面で同意を得てから解析を行っている。

また、サンプルには ID 番号を付加して匿名化することで個人情報の漏洩を防止する手順を遵守して行っている。

## C . 研究結果

### 1 ) 臨床情報の収集およびデータベースの構築

本研究ではワーデンブルグ症候群に関する疫学調査および遺伝子解析を行い、遺伝子診断を用いた新しい診断法の確立、遺伝子診断に基づいた診断基準の確立を目的に全国 80 施設の共同研究施設を対象に疫学調査研究を行う。また、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、全国の拠点医療機関より患者データを収集するとともに、データベースより得られた臨床的所見(臨床像・随伴症状など)を基に、タイプ毎の臨床的特徴を取りまとめ、適切な治療方針を示す計画である。

研究初年度は、海外の診断基準を参考に臨床症状を基盤にした診断基準(案)を作成した(参考資料1)。この際、臨床診断に遺伝子診断を加えることで、確実例の特異度を高めるよう海外の基準をモディファイして作成を行った。この基準案をもとに「疑い例」以上の臨床情報、DNA 試料を次年度以降収集する計画である。

また、現在までに報告されている表現型を基に臨床情報調査項目の選定を行った。調査項目の選定に関しては、ワーデンブルグ症候群の各種症状の臨床的特徴と重症度、また補聴器・人工内耳などの治療効果を解

Sample#	Family#		Amino Acid change	exon	hereditary form	de novo mutation compound both parents	Level of Hearing rt,sear	disturbance	other clinical feature				
									leaar	dystopia canthorum	heterochromia	hair discoloration	Hirschprung
JHLB1588	15-1	1	PAX3:p.[R223X];[=]	exon5	sporadic		moderate	(COR)	+	+	unknown	-	-
JHLB1655	16-1	2	PAX3:c.[c792+1G>A];[=]	exon6	AD		profound	(COR)	+	+	unknown	-	-
	16-2	3					normal(no data)	normal(no data)	-	-	-	-	-
JHLB2469	17-1	4	MITF:p.[A111V];[=]	exon3	sporadic		normal(no data)	HL(no data)	+	+	unknown	-	unknown
JHLB1623	18-1	5	MITF:p.[Y130fs];[=]	exon4	AD		profound	profound	-	+	-	-	-
	18-2	6					normal	normal	-	-	-	-	unknown
	18-3	7					severe	severe	-	-	-	-	-
JHLB1593	19-1	8	MITF:p.[E184X];[=]	exon5	AD		severe	severe	-	+	unknown	-	unknown
	19-2	9					profound(no data)	profound(no data)	-	+	unknown	-	-
JHLB2091	20-1	10	MITF:p.[S109fs];[=]	exon3	AD		profound	(COR)	-	+	-	-	unknown
	20-2	11					profound	(COR)	-	+	-	-	unknown
	20-3	12					profound(no data)	profound(no data)	-	+	+	-	unknown
JHLB175	21-1	13	SOX10:p.[134_139del];[=]	exon2	sporadic	○	profound	profound	-	+	-	-	unknown
JHLB1632	22-1	14	SOX10:p.[W142C];[=]	exon2	sporadic		profound	profound	-	+	unknown	-	+(hypoplasia)
JHLB2550	24-1	15	EDNRB:p.[D75fs];[=]		AD		moderate	severe	-	+	unknown	-	-
	24-2	16					unilateral HL	(no data)	-	+	unknown	-	unknown
JHLB2343	23-1	17	PAX3:p.[R271H];[=]	exon6	AD		severe	(no data)	-	+	unknown	-	-
	23-2	18					mild	mild	-	+	unknown	-	-
JHLB3480	26-1	19	SOX10:p.[S287fs];[=]	exon4	sporadic	○	severe	severe	-	+	-	+	+(EVA,SCC hypoplasia)
JHLB4270	25-1	20	SOX10:p.[R261fs];[=]	exon4	sporadic		severe	severe	-	+	-	+	unknown

表 1 日本人ワーデンブルグ症候群患者から見出された遺伝子変異の種類と臨床像 (Ideura et al., submitted)

析可能となるよう配慮して調査項目を選定した。

さらに、選定された調査項目をもとに、症例登録レジストリ(電子レジストリシステム)を開発するとともに、試験運用を開始し、信州大学耳鼻咽喉科のワーデンブルグ症候群症例 27 例の登録を行った。

## 2) 遺伝子型に基づくタイプ分類

また、上記の登録を行った 18 家系 27 例を対象に、AMED のデータベース事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究班」との連携で既知ワーデンブルグ症候群の原因遺伝子(PAX3, MITF, SNAI2, EDNRB, EDN3, SOX10)のスクリーニング解析を行った。

その結果、12 家系(67%)より原因遺伝子変異を同定することに成功した(表 1)。次年度は全国からの症例登録を開始するとともに、さらに大規模症例について検討を行うことで、遺伝子診断を加えた診断基準の有用性を確認する。また、上記のレジストリに登録された症例をもとに、原因遺伝子

毎に各種症状(難聴、内眼角離開、虹彩異色、色素異常など)の検討を行った。その結果、SOX10 遺伝子変異症例では難聴の重症度が高いなど、一定の傾向を得ることができたが、症例数が少ないため、次年度以降にさらに症例数を増やし詳細に検討を行う予定である。

## 3) ワーデンブルグ症候群の臨床的特徴に関する検討

ワーデンブルグ症候群の症候である、聴覚障害、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性感音難聴、眼角離開、精神運動発達遅滞、Hirschsprung 病などの症候はいずれも不完全浸透であり、症候のうちの一部を有するケースが大部分であり、家系内でばらつきを認める。

そこで、本研究ではワーデンブルグ症候群の主要な症候の浸透率(有症率)を明らかにすることを目的に、システマティックレビューを行い、過去に遺伝子解析の報告のある家系の情報を集積するとともに、原因遺伝子の種類毎の浸透率(各症候の有症率)を明らかにした(表 2)。

	Hearing loss	Heterochromia /blue eyes	White forelock /early gray hair /hair discoloration	Skin depigmentation	freckles	Dystopia canthorum
<i>PAX3</i> (hetero) (175 cases)	94(55%)	97(55%)	81(46%)	32(18%)	4(2%)	175(100%)
<i>MITF</i> (hetero) (127 cases)	115(91%)	82(65%)	63(50%)	15(12%)	43(34%)	0(0%)
<i>SOX10</i> (hetero) (57cases)	53(93%)	42(74%)	25(44%)	17(30%)	0(0%)	0(0%)
<i>EDNRB</i> (hetero) (56 cases)	15(27%)	27(48%)	4(7%)	2(4%)	0(0%)	0(0%)
<i>EDNRB</i> (homo) (24cases)	8(33%)	11(46%)	9(38%)	10(42%)	0	1(4%)
<i>EDN3</i> (hetero) (22cases)	2(9%)	1(5%)	6(27%)	1(5%)	0	0
<i>EDN3</i> (homo) (4cases)	4(100%)	4(100%)	3(75%)	1(25%)	0	0

表2 ワーデンブルグ症候群の原因遺伝子の種類と各症状の浸透率（有症率）  
（Ideura et al., submitted）

その結果、最も罹患者頻度の高い *PAX3* 遺伝子変異症例では、難聴の浸透率が 55%、虹彩色素異常が 55%、毛髪色素異常が 46%、皮膚色素異常が 18%、内眼角離開が 100%であることが明らかとなった。また、原因遺伝子毎に症状を有する割合が大きく異なることが明らかとなり、遺伝子診断を行うことの有用性が強く示唆される結果が得られた。

#### D. 考察

本年度は研究初年度であることより、海外の診断基準を参考に臨床症状を基盤にした診断基準(案)を作成した。この際、臨床診断に遺伝子診断を加えることで、確実例の特異度を高めるよう海外の基準から改定を加えることにした。これは、前項までに記載したように、ワーデンブルグ症候群の各症候の浸透率（有症率）が 100%の完全浸透にならない場合が多いことより、臨床症状の組み合わせだけで診断を行うと、部分的

に症候を有している症例を見逃す恐れがあると考えられることより、大症状 1 つ + 遺伝子変異が認められた例を確実例に加えることとした。

実際、*PAX3* 変異の見つかった家系で、遺伝子変異を有するものの、難聴以外の症状を伴わない症例などを経験しており、臨床症状のみからワーデンブルグ症候群と診断することが困難な症例があることが明らかとなったことから、この診断基準は妥当な基準であると考えられる。

また、信州大学にて症例登録レジストリの試験運用を開始するとともに、登録を行った 18 家系 27 例を対象に、AMED のデータベース事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究班」との連携で既知ワーデンブルグ症候群の原因遺伝子(*PAX3*, *MITF*, *SNAI2*, *EDNRB*, *EDN3*, *SOX10*)のスクリーニング解析を行った。

その結果、12家系(67%)より原因遺伝子変異を同定することに成功した。ここでは、大症状を2つ以上有するワーデンブルグ症候群確実例のみを対象にしたこともあり、比較的高い診断率をえることができた。また、その後の検討により、Copy Number Variationによるワーデンブルグ症候群症例も新たに見出しており、今後全国規模で症例収集を行うことで、効率的にサブタイプ分類が行われ、重症度分類の確立や治療方針確立のためのエビデンスが得られると期待される。

また、ワーデンブルグ症候群の主要な症候がいずれも不完全浸透であることより、システムティックレビューを行い、過去に遺伝子解析の報告のある家系の情報を集積するとともに、原因遺伝子の種類毎の浸透率(各症候の有症率)を明らかにした。その結原因遺伝子の種類により、症候の浸透率が大きく異なることが明らかとなっており、今後、遺伝子解析と症例登録レジストリが充実することで、有用な情報が得られると期待される。

## E . 結論

平成29年度は、ワーデンブルグ症候群の各種症状の臨床的特徴と重症度、また補聴器・人工内耳などの治療効果を解析可能となるよう臨床情報調査項目の選定を行った。また、選定した調査項目を元にデータベース(症例登録レジストリ)を開発し、信州大学での試験運用を開始した。今後、全国の拠点医療機関より患者データを収集すると

ともに、データベースより得られた臨床的所見(臨床像・随伴症状など)を基に、タイプ毎の臨床的特徴を取りまとめ、適切な治療方針を示すことが可能であると期待される。

また、診断基準(案)に合致する症例の登録を行うとともに、AMED班との連携により遺伝子解析を実施するとともに臨床情報の分析を行った。また、ワーデンブルグ症候群では各種症状の浸透率が100%ではないことが特徴の一つであることより、システムティックレビューを行い、各症状の浸透率の詳細に関して検討を行った。

次年度以降、全国の共同研究施設から症例登録を進めることで、レジストリに集積されたデータを基に詳細な検討が行われることで得られた成果は、発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となることが示唆される。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nishio.SY, Usami.SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. Acta Otolaryngol. 2017; 137(7):730-742.

### 2. 学会発表

- 1) 宇佐美真一, 耳鼻咽喉科領域の遺伝子診断, 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会, 2017.5.17-20, 広島国際会議場
- 2) Usami.SI. Genetics of deafness. ENT

- WORLD CONGRESS 2017, 2017.6.24-28, Paris
- 3) Nishio SY, Usami SI. NGS-Based Genetic Testing for Deafness, AAO-HNSF 2017, 2017.9.10-13, Chicago, USA
  - 4) Gonda A, Miyagawa M, Moteki H, Usami SI. Relationship between etiology and early auditory development after pediatric cochlear implantation. APCSLH 2017, 2017.9.17-19, 国際医療福祉大学成田キャンパス
  - 5) 権田綾子、宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一、小児人工内耳装用児における初期聴性行動の発達について、第 62 回日本音声言語医学会, 2017.10.5-6, 仙台国際センター
  - 6) 西尾信哉、宇佐美真一、遺伝性難聴患者を対象とした臨床ゲノムデータベースの構築, 第 62 回日本人類遺伝学会, 2017.11.15-18, 神戸国際会議場
  - 7) 宇佐美真一、患者のための遺伝子診断を目指して～難聴医療での実践～ Genetic diagnosis for patients～practice in hearing-impaired medical care～, 第 37 回医療情報学連合大会, 2017.11.20-23, グランキューブ大阪
  - 8) 西尾信哉、宇佐美真一、遺伝性難聴患者を対象とした臨床ゲノムデータベースの構築, 第 27 回日本耳科学会, 2017.11.22-24, パシフィコ横浜
  - 9) 出浦美智恵、西尾信哉、宇佐美真一、Waardenburg 症候群日本人患者の遺伝子変異と臨床症状について, 第 27 回日本耳科学会, 2017.11.22-24, パシフィコ横浜
  - 10) 渡邊築、塚田景大、小林正史、宇佐美真一、Waardenburg 症候群における平衡機能の検討, 第 76 回日本めまい平衡医学会, 2017.11.29-12.1, 軽井沢プリンスホテル
  - 11) Nishio SY, Usami SI. Comprehensive analysis of alternative splicing variants identified from tonotopical differences in the mouse cochlea. Association for Research in Otolaryngology 2018, 2018.2.10-14, San Diego, USA

資料1 ワーデンブルグ症候群の診断基準 (案)

診断基準

確実例：大症状2つ，または大症状1つ+小症状2つ  
大症状1つ+原因遺伝子変異

疑い例：大症状1つ+小症状1つ

(大症状)

- 先天性感音難聴（混合性難聴の場合もあり）
- 前頭部白髪束または毛髪低色素
- 虹彩色素異常（完全虹彩異色・部分的/分節的異色）
- 低形成の青色虹彩または輝く青色虹彩
- 内眼角外方偏位：W index >1.95
- 1度近親者に患者（優性遺伝形式）
- 腕の異常（3型のみ）
- ヒルシュスプリング病（4型のみ）

(小奇形)

- 皮膚低形成（先天性白皮）
- 連続眉毛/内側眉毛フレア
- 幅広い/高い鼻根部，目立つ鼻小柱
- 鼻翼低形成
- 早期白髪（30歳未満で）

(原因遺伝子)

タイプ		OMIM entry	遺伝子	遺伝子座
I	WSI	193500	<i>PAX3</i>	2q35
II	WSIIa	193510	<i>MITF</i>	3p14-p12.3

	WSIIb	600193		1p21-p13. 3
	WSIIc	606662		8p23
	WSIIId	608890	<i>SNAI2</i>	8q11
III	WS3	148820	<i>PAX3</i>	2q35
	WS4a	277580	<i>EDNRB</i>	13q22. 3
IV	WS4b	131242	<i>EDN3</i>	20q13. 22
	WS4c	602229	<i>SOX10</i>	22q13. 1

## 研究成果の刊行に関する一覧表

[1] Nishio SY, Usami SI. The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Hum Mutat.* 2017; 38: 252-259.

[2] Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137(7):730-742.