

This item is the archived peer-reviewed author-version of:

DFNA9 : de meest voorkomende erfelijke vorm van progressief gehoorverlies en evenwichtsuitval op volwassen leeftijd in de Lage Landen

Reference:

Janssens de Varebeke Sebastien, Van Camp Guy, Van de Heyning Paul, Topsakal Vedat, Van Rompaey Vincent.- DFNA9 : de meest voorkomende erfelijke vorm van progressief gehoorverlies en evenwichtsuitval op volwassen leeftijd in de Lage Landen
Tijdschrift voor geneeskunde / Nederlandstalige medische fakulteiten in België - ISSN 0371-683X - 76:6(2020), p. 249-257
Full text (Publisher's DOI): <https://doi.org/10.2143/TVG.76.06.2003036>
To cite this reference: <https://hdl.handle.net/10067/1671330151162165141>

DFNA9: de meest voorkomende erfelijke vorm van progressief gehoorverlies en evenwichtsuitval op volwassen leeftijd in de Lage Landen.

Sebastien Janssens de Varebeke 1,2

Guy van Camp 3,4

Paul Van de Heyning 2,4

Vedat Topsakal 2,4

Vincent Van Rompaey 2,4

1: Jessa Ziekenhuis, Dienst NKO, Hasselt, België

2: Translationele neurowetenschappen, Faculteit Geneeskunde en
Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, België

3: Centrum Medische Genetica, Universiteit en Universitair Ziekenhuis Antwerpen,
Antwerpen, België

4: Dienst NKO, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen, België

Tijdschr. voor Geneeskunde, 76, nr. 6, 2020 249-257

doi: 10.2143/TVG.76.06.2003036

correspondentieadres:

Dr. Sebastien Janssens de Varebeke, dienst NKO ziekten, Jessa Ziekenhuis, Stadsomvaart 11,
3500 Hasselt, drs_janssens@gmail.com, sebastien.janssensdevarebeke@jessazh.be

In één oogopslag:

DFNA9 is de meest voorkomende oorzaak van erfelijk gehoorverlies in de Lage Landen. Het is een autosomaal dominante erfelijke aandoening ten gevolge van mutaties in het *COCH*-gen.

Samenvatting:

DFNA9 is een ziektebeeld dat in de Lage Landen vooral wordt veroorzaakt door de p.P51S mutatie in het *COCH*-gen, met een laattijdige aanvang (ongeveer 4^e decade) van het gehoorverlies én evenwichtstoornissen, die binnen enkele decaden evolueren naar een beiderzijdse uitval. Een aantal patiënten kunnen in de beginfase een Menière-achtig ziektebeeld vertonen onder de vorm van fluctuerend gehoorverlies, druksensaties en aanvallen van duizeligheid. Zowel het gehoor als het evenwicht takelen het snelste af tijdens de 5^e decade. De exacte aanvang van de evenwichtstoornissen is minder goed omschreven omdat er weinig presymptomatische dragers werden onderzocht en omdat de vestibulaire symptomen discreter zijn bij aanvang of sterk verschillend kunnen zijn per individu. Recente studies toonden aan dat bijna de helft van de gehoorgestoorde patiënten hun gehoorprobleem voor het eerst met de huisarts bespreken, die daarom een belangrijke rol speelt bij de aanpak van deze problemen. Bij volwassenen met een progressief gehoorverlies en/of met een Menière-achtig ziektebeeld én die een positieve familiale anamnese hebben voor gehoor- en/of evenwichtsproblemen, moet DFNA9 in de differentiaal diagnose toegevoegd worden. Dit artikel geeft een overzicht van nieuwe inzichten over de verschillende mutaties in het *COCH*-gen, de pathogenese, de verschillende ziektebeelden tussen de mutaties die voorkomen in de Lage Landen, recente nieuwe radiologische bevindingen bij DFNA9 en toekomstperspectieven.

Abstract:

The p.P51S is the most prevalent mutation in the *COCH* gene that causes DFNA9 in the Low Countries (Belgium & The Netherlands), with late onset (around the 4th decade) progressive sensorineural hearing loss and vestibular deterioration towards bilateral very poor function within a few decades. A fair part of these patients shows Menière-like symptoms (fluctuating hearing loss, ear fullness and dizziness), especially in the early phase. The highest deterioration rates are observed in the 5th age decade for both the hearing and vestibular function. The start of the vestibular deterioration is not well defined, however, because presymptomatic carriers have not been studied in depth and due to a more discrete and variable vestibular phenotype. Almost half of the hearing defective patients visit their family physician for first treatment of the hearing loss, who therefore plays a central role. In case of an adult presenting with a rapid progressive familial hearing loss and (Menière-like) vestibular signs, DFNA9 should be considered in the differential diagnosis. This paper provides an update of new insights of *COCH* mutations, the pathogenesis, phenotypic differences between the variants identified in the Low Countries, recent radiological lesions associated with DFNA9 and future research on this disorder.

Inleiding:

Gehoorstoornissen vormen een toenemend aandeel in de gezondheidszorg in onze vergrijzende Westerse maatschappijen (1). De Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) schat dat wereldwijd 466 miljoen mensen een gehoorprobleem hebben en beschouwt gehoorverliezen vanaf 30 (decibel) dB gemeten aan het beste oor als invaliderend voor kinderen en 40 dB voor volwassenen. De prevalentie van gehoorstoornissen in België wordt geschat rond 9,6 % voor alle leeftijden en voor 18-plussers loopt dit cijfer op tot 11,50% (2). Daarnaast zijn er jaarlijks 1 op 1000 levend pasgeborenen met een beiderzijds gehoorverlies van minstens 35 dB. De kosten van onbehandeld gehoorverlies bedraagt wereldwijd niet minder dan 750 miljard US dollar (1).

Men onderscheidt pre- en postlinguale doofheid in functie van het ontstaan ervan ten opzichte van de spraakontwikkeling (tabel 1A). Erfelijk gehoorverlies komt familiaal op verschillende wijze klinisch tot uiting (fenotype) naargelang de mutatie autosomaal dominant of recessief overdraagbaar is (genotype) (tabel 1B) (3, 4). De term “autosomaal” duidt aan dat de afwijking in het gen (mutatie) zich bevindt op eender welk chromosoom buiten het X of Y-chromosoom, die het geslacht van de drager bepalen.

Sedert 1992 zijn er niet minder dan 179 doofheidsgenen geïdentificeerd, onder meer dankzij genkoppelingsstudies en genidentificatiestudies (3-6). Doofheid verwekkende genmutaties kunnen vandaag op basis van één specifiek bloedstaal afkomstig van de gehoorgestoorde patiënt opgespoord worden dankzij moderne en zeer performante “next generation” genoom sekwentie analyse technieken (3).

Men kan het volledige DNA of grote stukken ervan in één keer screenen op de aanwezigheid van een hele reeks verschillende genmutaties, de zogenaamde syndromale en niet-syndromale doofheidspanels (7). Dit heeft bijgedragen tot de ontdekking van ongekende of nieuwe mutaties

en ziektebeelden en tot een vereenvoudiging van de diagnostiek van erfelijke doofheid of slechthorendheid (8).

DFNA9 is een autosomaal dominant erfelijke vorm van niet-syndromale doofheid, dat veroorzaakt wordt door mutaties in het *COCH* -gen, en dat pas tussen de 2de en 5e decade fenotypisch tot uiting komt. DFNA9 komt wereldwijd eerder zelden voor, maar voor de Lage Landen is dit helemaal anders omdat het ziektebeeld hier veel frequenter voorkomt, met honderden vertegenwoordigers in zowel België als Nederland.

Dit artikel geeft een overzicht weer van de recentste inzichten over DFNA9, met de nadruk op de rol die de huisarts bij de identificatie en begeleiding van deze patiënten kan spelen.

DFNA9: het ziektebeeld:

Het acroniem “DFNA9” verwijst naar “DeaFNess” (‘doofheid’ in het Engels), gevolgd door hoofdletter “A” als aanduiding voor de autosomaal dominante erfelijkheid, in tegenstelling tot “B” dat verwijst naar een autosomale recessieve overerving, en het cijfer “9”, omdat dit chronologisch het negende ziektebeeld is dat door genkoppelingsstudies werd herkend (6).

De belangrijkste eigenschappen van DFNA9 zijn een laattijdige begin van het ziektebeeld en een fenotype dat zowel bestaat uit gehoor- als evenwichtsstoornissen, met aanvang rond de 4^e leeftijdsdecade met een (snelle) progressieve aftakeling naar ernstige tot diepe slechthorendheid en uitval van de evenwichtsfunctie.

Verscheidene grootscheepse genotype-fenotype correlatiestudies werden verricht in de jaren 1990 en 2000 door Nijmeegse, Antwerpse en Leuvense onderzoekers (9-14). Dankzij het groot aantal gehoor- en evenwichtsfunctiemetingen behoort de p.P51S mutatie tot de best beschreven mutatie in het *COCH* -gen tot op heden. De gemiddelde leeftijd bij aanvang van het gehoorverlies bedraagt 32,8 jaar. Het gehoorverlies blijft op die leeftijd beperkt tot de hoogste frequenties van het gehoorspectrum, waardoor het ziektebeeld in het begin redelijk

onopgemerkt ontwikkelt (14). Het gehoorverlies kent daarna een snelle aftakeling, terwijl het zich ook naar alle andere (lagere) frequenties van het gehoorspectrum verspreidt (12, 14).

In een recente literatuurstudie van het fenotype van de p.P51S mutatie in het *COCH*-gen werden gegevens van 243 gehoormetingen en 136 evenwichtstesten verzameld, goed voor functiemetingen bij zo'n honderd-tal Belgische, Nederlandse en voor een heel klein deel Noord-Amerikaanse DFNA9 patiënten (15). Op basis van deze 243 gehoormetingen werd een gemiddelde "Leeftijdsspecifieke typische audiogram" of ARTA ("Age-Related Typical Audiogram") opgesteld, in analogie met de inmiddels 15 jaar oude Nijmeegse ARTA, die gebaseerd was op kleinere aantallen (12, 14, 15) (figuur 1). De snelste achteruitgang wordt waargenomen tussen 41 en 50 jaar (5^e decade), met een gemiddelde jaarlijkse gehoordrempelverlaging van 2,5 dB over alle gehoorfrequenties. Op de leeftijd van 70 jaar liggen de gehoordrempels aan beide oren gemiddeld rond 80 dB (15). Bovendien gaat het progressief gehoorverlies gepaard met een opvallend moeilijk verstaan van de spraak, vooral dan in ruis, wat zou verklaard kunnen worden door een aantasting van de neurieten van de gehoorzenuw (zie lager) (16, 17).

In het begin van de jaren 2000 berekenden Nijmeegse onderzoekers dat de evenwichtsproblemen ongeveer 9 jaar eerder dan de gehoorstoornissen kunnen aanvangen (14). Figuur 2 illustreert de evolutie van het evenwicht in functie van de leeftijd (per decade) op basis van 136 functiemetingen bij 84 Belgische, Nederlandse en Noord-Amerikaanse p.P51S dragers. Het evenwicht begint gemiddelde rond 34 jaar af te takelen (14, 15). Bijna 40% van de dertigers (4^e decade) vertoont reeds enige vorm van vestibulaire aantasting, terwijl het snelste verval gezien wordt bij de veertigers (5^e decade), in analogie met de progressie van het gehoorverlies. Zo is op figuur 2 te zien dat op 40 jaar 34% van de DFNA9 patiënten aan elke zijde een totale evenwichtsuitval vertoont terwijl dit gezien wordt bij niet minder dan 85% onder hen op 50 jaar. Vanaf 60 jaar hebben alle DFNA9 patiënten, zonder uitzondering, aan

elke zijde een totale functieuitval ter hoogte van het horizontale semicirculaire kanaal (SCK) van het evenwichtsorgaan, hetgeen illustreert dat het aftakelingsproces van het evenwicht sneller voortschrijdt dan dat van het gehoor (14, 15). Het valt tevens op dat ruim 40% van individuen onder de leeftijd van 30 jaar een zekere graad van hyperreactiviteit van het evenwichtsorgaan vertonen, dit wil zeggen dat de amplitude van de nystagmus, die tijdens de evenwichtsproeven uitgelokt wordt, sterker is dan in normale omstandigheden (14). Het is echter onduidelijk of dit mag beschouwd worden als het begin van de aantasting van het evenwicht. Bovendien berusten deze gegevens op een zeer klein aantal individuen. Een redelijk aantal p.P51S dragers kunnen, vooral in de beginfase, een Menière-achtig ziektebeeld ontwikkelen met wisselend gehoorverlies, druksensatie, aanvallen van vertigo, ..., waardoor het soms moeilijk is om ze te onderscheiden van échte Menière-patiënten (11). De ziekte van Menière ontstaat, in analogie met DFNA9, klassiek op middelbare leeftijd (4^e -5^e decade) en gaat gepaard met zowel (fluctuerende) otogene als vestibulaire symptomen, bestaande uit een volheidsgevoel in het aangetast oor, gehoorstoornissen (voornamelijk op de lage frequenties) en met aanvallen van vertigo (11).

Bij DFNA9 patiënten komen de vestibulaire klachten vaker apart voor zonder verergering van de gehoordrempels, die onverstoord progressief verder achteruit gaan. De typische fluctuerende perceptieve gehoorverliezen op de lage frequenties, zoals deze gekend zijn bij de ziekte van Menière, komen hier zelden voor (14, 18). In de praktijk echter kan het moeilijk worden om deze beide ziektebeelden uit elkaar te houden. Genetisch onderzoek kan in geval van twijfel uitsluitsel geven.

DFNA9: pathogenese en moleculair-biologische aspecten

DFNA9 werd voor het eerst in Nederland beschreven door Verhagen et al. in de jaren 1980, snel gevolgd door vrijwel simultane beschrijvingen van identieke fenotypische kenmerken bij Nederlandse, Belgische en Noord-Amerikaanse families (6, 18, 19).

Het ziektebeeld werd in de jaren 1990 gekoppeld met het chromosoom 14q12 en geïdentificeerd met het *COCH*-gen (6, 20) (21).

Het *COCH*-gen produceert een eiwit genaamd 'cochlin', wiens echte rol vandaag nog niet helemaal opgehelderd is, maar het vertegenwoordigt ruim 80% van alle eiwitten in het slakkenhuis en het vervult een sleutelrol in het behoud van de architectuur en immuniteit (17, 22-26).

Men vond in histologische coupes van het slakkenhuis van overleden DFNA9 patiënten een typische eosinofiele/acidofiele neerslag ter hoogte van diezelfde plaatsen in het slakkenhuis en het evenwichtsorgaan waar het *COCH*-gen het meest tot expressie komt, en dus waar het normale (wild type) cochlin eiwit in normale omstandigheden in grote hoeveelheden voorkomt, dit wil zeggen: het spiraal ligament, de spirale limbus en de zenuwcellen-bevattende beenderige lamina spiralis in het slakkenhuis en nabij de gevoelscellen ter hoogte van de crista ampullaris van de semicirculaire kanalen (SCK) van het evenwichtsorgaan (17). Deze neerslag bleek te bestaan uit voornamelijk misvormd mutante cochlin eiwit, dat geproduceerd wordt als gevolg van bepaalde mutaties in het *COCH*-gen (17, 23, 27). Echter gaat deze neerslag ook gepaard met een degeneratie van de zenuwcellen ter hoogte van de lamina spiralis, waardoor bij DFNA9 patiënten niet alleen de haarcellen, maar ook de zenuwcellen een degeneratieproces ondergaan (17). Dit zou kunnen verklaren waarom DFNA9-patiënten een opvallende snelle achteruitgang vertonen in het spraakverstaan (zie lager) (16).

Tot in 1996 waren er slechts 3 verschillende mutaties geïdentificeerd in het *COCH*-gen, waaronder de Pro51Ser (p.P51S) mutatie, die heel frequent voorkomt in de Lage Landen (9, 11). In deze regio leven honderden vertegenwoordigers die een gemeenschappelijke voorvader

hebben die vermoedelijk in de 17^e eeuw leefde (10). De benaming “p.P51S” wordt op eiwit niveau gebruikt voor de aanduiding dat er een omwisseling gebeurd is van proline naar serine ter hoogte van de 51^{ste} eiwit-bouwsteen (Pro51Ser) als gevolg van een overeenkomstige DNA-bouwsteen (nucleotide) omwisseling van cytosine naar thymine op DNA niveau. Vandaag echter zijn er wereldwijd over alle continenten niet minder dan 27 verschillende *COCH* mutaties geïdentificeerd, waarvan er 24 pathogeen (ziekteverwekkend) zijn (6, 28, 29).

Toch vertonen ze verschillen in het ziektebeeld, die voornamelijk bepaald worden door de locatie van de mutatie op het *COCH* -gen (30). Het mutante cochlin dat ontstaat door mutaties in het LCCL (limulus factor C cochlin and late gestation lung protein Lgl 1) domein, dus aan de “kop” van het gen, veroorzaakt een fenotype dat gekenmerkt wordt door een uitgestelde celdood (30). Dit verklaart het laatijdige begin (4^e decade) van de gehoor- en evenwichtsstoornissen. Het mutante cochlin gevormd door mutaties ter hoogte van de vWFA-domeinen (vWFA I en II), dus meer aan de “staart” van het gen, veroorzaakt een veel snellere celdood en gaat daarom gepaard met een veel vroegere aanvang (2^e decade) en met opvallend minder of helemaal geen evenwichtsstoornissen (30). Deze laatsten vormen evenwel de minderheid van de *COCH* mutaties. De p.P51S mutatie, die zo frekwent voorkomt in de Lage Landen, behoort tot de mutaties in het LCCL domein, zoals 17 andere *COCH* mutaties, en deze gaat daarom gepaard met een laatijdig ziektebeeld (12-14).

Tot recent werden uitsluitend autosomaal dominante mutaties in het *COCH* -gen gevonden, waarbij een heterozygote dragerschap voldoende is om het ziektebeeld te ontwikkelen en waarbij het risico op overdracht van het fenotype naar de volgende generaties 50% bedraagt (zie tabel 1B). In 2018 werd bij twee doofgeboren siblings in een Belgisch gezin van Marokkaanse afkomst, een homozygote autosomaal recessieve mutatie p.R98x in het *COCH* -gen ontdekt (29). Het vinden van een DFNA9 familie met aangeboren doofheid stond in schril contrast met de laatijdige aanvang van de tot dan gekende DFNA9 ziektebeelden.

In Nederland zijn er ook andere mutaties gevonden, zoals de p.I109T, de p.G87W en de p.G88E mutatie (31-33). Ze hebben evenwel veel minder vertegenwoordigers. Het ziektebeeld is gelijkaardig als de p.P51S mutatie (31-33), met toch enkele verschillen: zo ontstaat het gehoorverlies bij de p.G88E mutatie even laat als de p.P51S, maar takelt deze trager af, terwijl het vroeger aanvangt en sneller aftakelt bij de p.I109T mutatie. De evenwichtsproblemen gaan de gehoorverliezen vooraf bij de p.P51S mutatie, terwijl ze gelijktijdig optreden voor de p.G88E en p.G87W varianten, en ze pas na het gehoorverlies optreden bij de p.I109T variant. Uiteindelijk vertonen alle DFNA9 patiënten, ongeacht de mutatie, op 70 jaar aan elke zijde een totale uitval van de evenwichtsfunctie (34).

Symptomatie en de rol van de huisarts:

Bij aangeboren doofheid spelen de vroegtijdige diagnostiek en de aanpak een sleutelrol in de verbetering van de zorgverlening voor dove en slechthorende pasgeborenen, zoals bijvoorbeeld verbeterde spraak- en taalontwikkeling en betere integratie in het normaal onderwijs dankzij vroegtijdige hoortoestelaanpassing en/of cochleaire implantaten (CI). De huisarts heeft hier een belangrijke rol in de sensibilisering van het belang van een vroegtijdige aanpak en de begeleiding van de ouders en slechthorende kinderen.

Voor slechthorendheid dat later begint, zoals DFNA9, komt het gehoorverlies niet voor bij geboorte en is het voor de huisarts vooral van belang om het probleem tijdig te herkennen en aan te pakken op het moment van de verschijning van het ziektebeeld (symptomatische DFNA9 patiënt), om ervoor te zorgen dat de patiënt tijdig hulp zoekt en om te beletten dat een te langdurig gebrek aan gepaste behandeling zou lijden tot een sterkere aftakeling van het verstaan van de spraak (neurogene deprivatie). Het feit dat 45% van de patiënten met een gehoorverlies het probleem voor het eerst in de huisartsenpraktijk bespreken, bevestigt wederom dat de

huisarts een centrale rol heeft in verhoging van de aandacht, preventie en identificatie van gehoorproblemen (2).

De typische, maar minder opvallende, gehoorverliezen op de hoogste gehoorfrequenties, die de dertigers met de p.P51S mutatie in het *COCH*-gen in het begin vertonen, kan herkend worden door een verminderd vermogen om moeiteloos gesprekken te volgen met achtergrondslawaai of in gezelschap. Dit probleem is bij DFNA9 nog opvallender gezien de discrepantie tussen de toon- en de spraakgehoortesten bij deze patiënten door het feit dat de aantasting niet alleen de haarcellen treft, maar ook, zoals hoger vermeld, de gehoorzenuw (17).

Omdat deze patiënten op die leeftijd meestal professioneel actief zijn, wordt dit voor het eerst vaak op de werkvloer of tijdens werkvergaderingen opgemerkt. Een dertig- of veertigjarige patiënt met een familiale voorgeschiedenis van gehoorverlies én evenwichtstoornissen met aanvang rond de 4^e leeftijdsdecade, en die op audiometrie gehoordrempels vertoont die sterk lijken op presbycusie (ouderdomsgehoorverlies), heeft een verhoogde kans om DFNA9 te hebben. Indien er binnen de daarop volgende decade(n) een (snelle) progressie van het gehoorverlies en de vestibulaire functie wordt vastgesteld, is deze kans nog groter, aangezien deze combinatie vrijwel uniek is voor DFNA9 (12, 14, 16).

De symptomatologie van de evenwichtsuitval zijn bij DFNA9 patiënten vergelijkbaar met deze van bilaterale vestibulopathie, dat vooral problemen zoals “oscillopsie” (de illusie van bewegende omgeving tijdens het wandelen) en instabiliteit op oneffen ondergronden en in minder goed belichte omgeving of duister als voornaamste klacht veroorzaakt. In de vroegere fazen van het ziektebeeld kunnen deze patiënten vertiginuze aanvallen vertonen die soms sterke gelijkenissen hebben met de ziekte van Menière. Zogenaamde Menière-patiënten die een onvolledig ziektebeeld vertonen (enkelvoudige vestibulaire tekens en/of ontbreken van fluctuerend perceptief gehoorverlies op lage gehoorfrequenties, ..) en met positieve familiale voorgeschiedenis van gehoor- en evenwichtsuitval hebben ook een verhoogde kans voor

DFNA9. Doordat de snelle aftakeling van de evenwichtsfunctie zich aan beide zijden voordoet, verhoogt de kans op valrisico en daarmee gepaard gaande verwondingen. De patiënten hebben een permanente verhoogde waakzaamheid nodig om bewust in evenwicht te blijven waardoor multitasking moeilijker wordt. Ze moeten bijvoorbeeld stoppen met wandelen of fietsen om de blik zijwaarts te richten of om andere opdrachten uit te voeren. Het fietsen is daarenboven vaak de eerste activiteit die ze moeten stopzetten in geval van gevorderde aftakeling van het evenwicht. Ook het besturen van voertuigen wordt moeilijk, tot soms helemaal onmogelijk, aanvankelijk alleen in het duister, maar op langer termijn dikwijls ook op klaarlichte dag.

Behandeling:

Gehoorstoornissen kunnen vanaf een minimaal gehoorverlies van 30 dB behandeld worden met conventionele hoortoestellen van zodra dit een negatieve impact heeft op het spraakverstaan. De snelle achteruitgang van de gehoordrempels, die bij vele DFNA9 patiënten bovendien niet noodzakelijk op symmetrische wijze verloopt, vereist een strikte opvolging om deze hoortoestellen systematisch zo nauwkeurig mogelijk te corrigeren in functie van het voortschrijdend gehoorverlies. Wanneer het neurosensorieel gehoorverlies ernstig tot diep is geworden, zijn conventionele hoortoestellen vaak niet meer voldoende en kan een cochleair implantaat (CI) voorgesteld worden. Het CI vervangt de werking van het binnenoor door middel van de plaatsing van een electrode in het slakkenhuis, die de neurieten van de gehoorzenuw ter hoogte van de modiulus van het slakkenhuis rechtstreeks kan stimuleren. Op deze wijze worden de afgestorven of afunctionele haarcellen overbrugd.

Men mag op moment van schrijven pretenderen dat de DFNA9 patiënten op gebied van de behandeling van het gehoorverlies met een CI goed geholpen kunnen worden, ook al zullen er in de toekomst meer dan waarschijnlijk nog heel wat innovaties en verbeteringen aangebracht

worden. De hoger beschreven aantasting van de gehoorzenuw blijkt geen negatieve gevolgen te hebben op de gehoorprestaties met een CI bij deze patiëntenpopulatie (35).

Voor de huidige behandeling van bilaterale evenwichtsuitval ligt het anders. Er is immers momenteel nog geen echte duurzame behandeling beschikbaar om de evenwichtsfunctie te herstellen.

Vestibulaire rehabilitatie (VR) kan opgestart worden, dat bestaat uit evenwichtsoefeningen, visus oefeningen en gangtraining, maar hier beperkt men zich vooral tot het behoud van de maximale capaciteit van de resterende functie, het soepel houden van de spieren en verhoging van het zelfvertrouwen. Omdat alle DFNA9 patiënten tegen 60 jaar een totale uitval vertonen van het horizontale SCK aan elke zijde, worden ze voor zeer grote problemen geconfronteerd. De laatste jaren wordt veelbelovend onderzoek verricht naar behandelingsmogelijkheden via diverse invalshoeken: vestibulaire implantatie (VI), genterapie en genmanipulatie of haarcelregeneratie.

Het belang van onderzoek bij DFNA9 en de toekomstperspectieven:

De beperkte behandelingsmogelijkheden bij bilaterale vestibulopathie, en in het bijzonder DFNA9 patiënten met beiderzijdse total evenwichtsuitval, zullen op korte termijn mogelijk voor een deel aangevuld kunnen worden met Vestibulaire implantaten (VI) (36). Het VI zendt elektrische prikkels rechtstreeks naar de nabij gelegen neurieten van de evenwichtszenuwen. De afgestorven sensoriele cellen ter hoogte van de crista ampullaris van de SCK kunnen hiermee overbrugd worden in analogie met wat we bereiken met CI voor de gehoorfunctie. Ook al is het VI vandaag nog niet beschikbaar, zijn op moment van schrijven de eerste klinische studies met de eerste implantaties bij de mens opgestart.

Maar ook moleculair-biologische behandelingsmogelijkheden zijn vandaag het onderwerp van intens onderzoek, bijvoorbeeld naar mogelijkheden voor het in leven houden van aangetaste

haarcellen en zelfs het regenereren ervan (37). Hiervoor is een betere kennis van de moleculaire mechanismen, die kunnen leiden tot celdood en welke dit kunnen tegengaan, van toenemend belang.

Ook is een betere kennis van het natuurlijke verloop van DFNA9 noodzakelijk. Omdat de huidige kennis van dit verloop gebaseerd is op voornamelijk symptomatische DFNA9 patiënten, bij wie het ziektebeeld al goed tot uiting was gekomen, beschikt men op moment van schrijven over relatief weinig gegevens van presymptomatische p.P51S dragers en dus over weinig gegevens over de wijze waarop de diverse evenwichtscomponenten aftakelen bij DFNA9. We moeten bovendien ook rekening houden met het feit dat de evenwichtsfunctie 15 jaar geleden enkel gemeten kon worden ter hoogte van het horizontale semicirculair kanaal (SCK). De huidige cijfers van de vestibulaire aftakeling, zoals beschreven in hogere paragraaf over het ziektebeeld, zijn daarom niet noodzakelijk een echte weergave van het natuurlijk verloop van het vervalproces ter hoogte van de andere componenten van het evenwicht. De gevoeligheid van de SCK en de andere componenten, die deel uitmaken van het evenwichtsorgaan, is immers niet beperkt tot één frekwentie en deze kan evenmin bepaald worden met slechts één enkele functie meting ter hoogte van slechts één component, bijvoorbeeld het horizontale (laterale) SCK. Een betere kennis hiervan zou ons nieuwe inzichten kunnen verschaffen over de pathofysiologie van het ziektebeeld. Zo hebben hoog kwalitatieve beeldvormingstechnieken, zoals cone beam computer geleide tomografie (CB-CT) en hoogwaardige magnetische resonantie (MR) beelden, bijgedragen tot de recente ontdekking van typische radiologische letsels thv één of meer SCK's bij DFNA9 patiënten met gevorderde graad van gehoorverlies en evenwichtsdysfunctie (38). Er werd tevens een verband tussen de verminderde werking van de evenwichtsfunctie en de kans op het voorkomen van deze radiologische letsels aangetoond.

Nieuwe vestibulaire onderzoekstechnieken laten ons toe de werking van het evenwichtsorgaan aan elke zijde met meer nauwkeurigheid op te meten en te ontleden in de verschillende compartimenten ervan (39). Voorbeelden hiervan zijn de o- en c-VEMP test (vestibular evoked myogenic potentials), die respectievelijk een maat is voor de werking van de utriculus- en sacculusfunctie en de video Head Impulse test (vHIT) waarmee de functie van de 3 SCK's voor elke zijde apart en op hogere (en meer fysiologische) snelheden opgemeten kunnen worden.

Besluit:

DNA9 is één van de frekwentste voorkomende autosomaal dominante niet-syndromale doofheid in de Lage Landen met honderden vertegenwoordigers. Het wordt veroorzaakt door de mutaties in het *COCH* – gen, waarvan de p.P51S variant veruit de meest prevalentie vorm is. Het ziektebeeld ontstaat pas laattijdig, met name rond de 4^e decade en takelt zowel voor de gehoorverliezen als voor de evenwichtsfunctie nog het snelst af in de 5^e decade. Alle dragers ontwikkelen rond de 6^e tot 7^e decade niet alleen beiderzijdse zware gehoorverliezen maar ook totale uitval van de evenwichtsfunctie, met aanzienlijke beperkingen tot gevolg. De diepe gehoorstoornissen worden vandaag behandeld door middel van CI. De bilaterale vestibulopathie is momenteel nog niet behandelbaar , maar mogelijks zal het VI op kortere termijn een deel van het probleem helpen verlichten. Naast fundamenteel onderzoek op genetisch en moleculair-biologisch niveau, zijn klinische studies voor een verbeterde kennis van het natuurlijk verloop belangrijk.

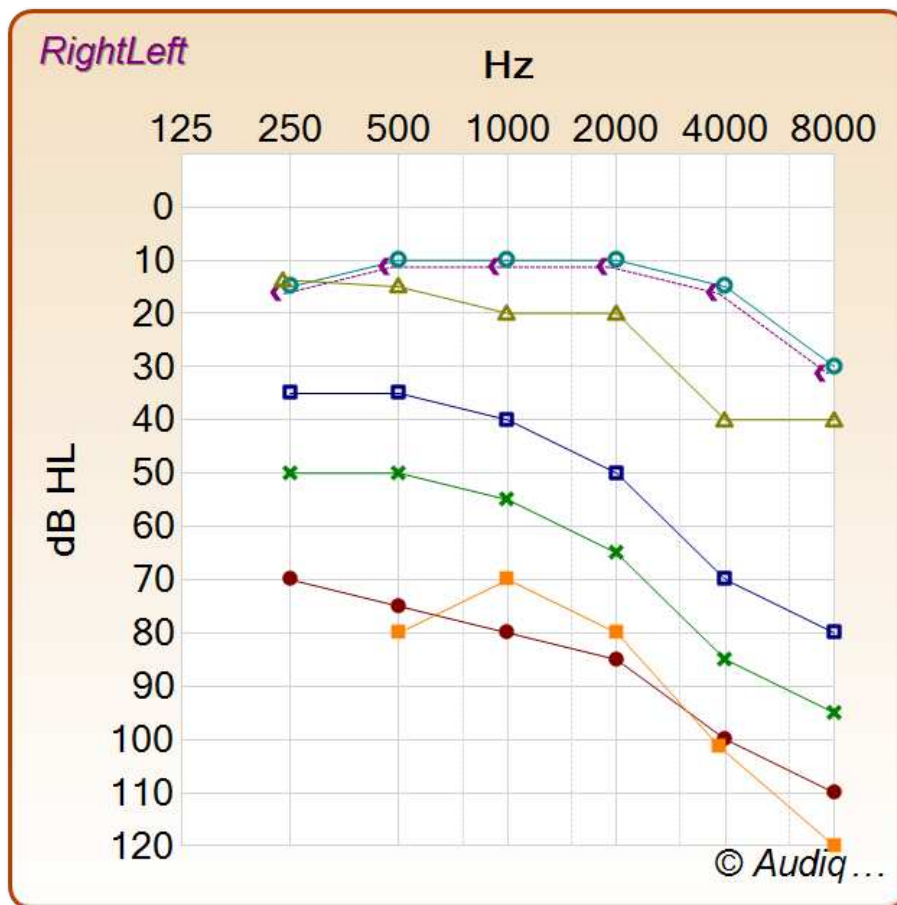
Belangenconflict:

Er zijn geen belangenconflicten te vermelden.

Figuren & tabellen:

Figuur 1:

ARTA (age-related typical audiogram of leeftijdsspecifieke audiogram) op basis van 246 gehoormetingen bij ongeveer 100-tal p.P51S dragers (15)



open bolletjes: gemiddelde van de gehoordrempels voor beide oren bij p.P51S dragers < 20 jaar

haakjes: idem voor 30 jaar

open driehoekjes: idem voor 40 jaar

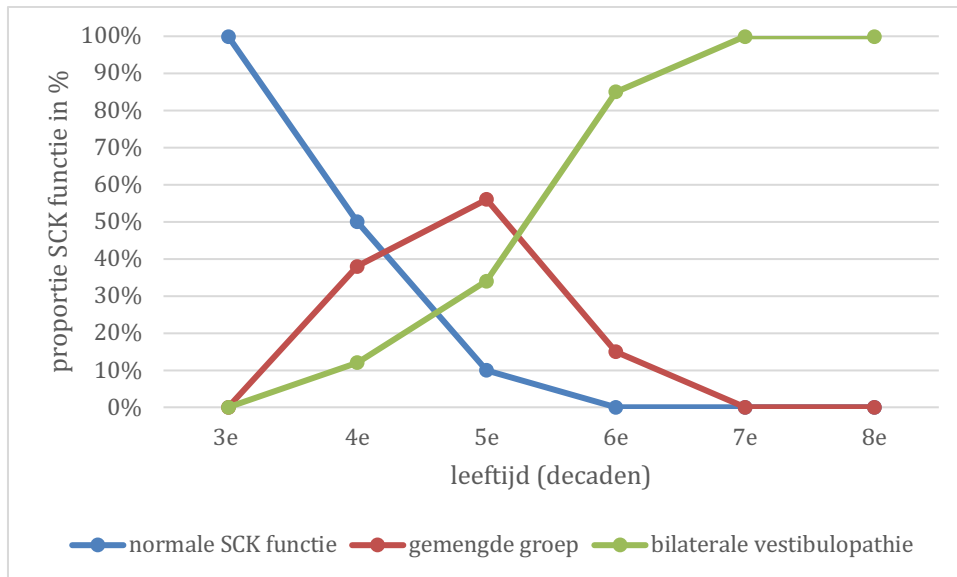
open vierkantjes: idem voor 50 jaar

kruisjes: idem voor 60 jaar

gevulde bolletjes: idem voor 70 jaar

gevulde blokken: idem voor 80 jaar

Figuur 2: Evolutie van het evenwicht in functie van de leeftijd (per decade) bij 136 functiemetingen van het horizinantel semicirculair kanaal (SCK) bij 84 Belgische, Nederlandse en Noord-Amerikaanse p.P51S dragers (15).



Normale & hyperreactieve SCK functie = groep van p.P51S dragers met normale of hyperreactieve vestibulaire functie aan elke zijde

gemengde groep = groep van p.P51S dragers met de volgende configuraties per individu: éézijdige hyporeflexie, tweezijdige hyporeflexie, tweezijdige ernstige hyporeflexie, areflexie aan één zijde met hyporeflexie aan de contralaterale zijde, éézijdige areflexie.

bilaterale vestibulopathie (beiderzijdse uitval) = groep van p.P51S dragers met beiderzijdse totale evenwichtsuitval van het horizontale SCK

Tabel 1A & 1B: classificatie van gehoorstoornissen:

1A: Pre- en postlinguale doofheid:

Type	Taalwerving	Aandachtspunten voor huisarts	Repercussies indien geen behandeling
Prelinguaal	Ontstaat voor de taalwerving	Vroegtijdige diagnostiek en aanpak	Irreversibele achterstand in spraak- en taalontwikkeling
Postlinguaal	Ontstaat na de taalverwerving	Tijdig herkennen van behandelbare gehoorverliezen	Irreversibele aftakeling van het spraakverstaan (neurogene deprivatie)

1B: erfelijke doofheid:

type	Prevalentie	Eigenschappen	Medische beeldvorming
syndromaal	30%	Associatie met afwijkingen op andere organen (hart, nier, ogen, schildklier,..)	Vaak afwijkingen zichtbaar (Mondini dysplasie, choanale atresie, dysmorphie, LVAS,..)
Niet-syndromaal	70%	15-24% autosomaal dominant 75-85% autosomaal recessief	Zelden afwijkingen

		1-2% andere: mitochondriaal, X-linked	
	<i>overervingswijze</i>	<i>Uiting van het ziektebeeld</i>	<i>Overdracht fenotype</i>
	Autosomaal dominant	- één van beide allelen vertoont de mutatie (heterozygote dragerschap) - elke generatie kan aangetast worden	-50% kans op overdracht
		-beide allelen vertonen de mutatie (homozygote dragerschap) -elke generatie kan aangetast worden	-100% kans op overdracht
	Autosomaal recessief	-heterozygote dragerschap leidt NIET tot het ziektebeeld (maar wel tot overdracht van het afwijkend allel naar de nabestaanden) - het fenotype heeft meer risico om tot uiting te komen in geval van consanguïniteit	-zeer klein risico op overdracht -25% bij ouders met zelfde genotype
		- homozygote dragerschap is een <i>vereiste</i> om fenotypisch tot uiting te komen -het fenotype kan generaties overspringen	-25% kans op overdracht

Referenties:

1. <https://www.who.int/deafness/en/>. World Health Organization: deafness prevention 2019 [
2. Anovum-Eurotrak. Eurotrak 2017. 2017.
3. Sommen M, Wuyts W, Van Camp G. Molecular diagnostics for hereditary hearing loss in children. Expert review of molecular diagnostics. 2017;17(8):751-60.
4. Choi BY, Park G, Gim J, Kim AR, Kim BJ, Kim HS, et al. Diagnostic application of targeted resequencing for familial nonsyndromic hearing loss. PLoS One. 2013;8(8):e68692.
5. Gao J, Xue J, Chen L, Ke X, Qi Y, Liu Y. Whole exome sequencing identifies a novel DFNA9 mutation, C162Y. Clin Genet. 2013;83(5):477-81.
6. Manolis EN, Yandavi N, Nadol JB, Jr., Eavey RD, McKenna M, Rosenbaum S, et al. A gene for non-syndromic autosomal dominant progressive postlingual sensorineural hearing loss maps to chromosome 14q12-13. Hum Mol Genet. 1996;5(7):1047-50.
7. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(45):19096-101.
8. Robertson NG, Morton CC. Beginning of a molecular era in hearing and deafness. Clin Genet. 1999;55(3):149-59.
9. Fransen E, Verstreken M, Verhagen WI, Wuyts FL, Huygen PL, D'Haese P, et al. High prevalence of symptoms of Meniere's disease in three families with a mutation in the COCH gene. Hum Mol Genet. 1999;8(8):1425-9.

10. Fransen E, Verstreken M, Bom SJ, Lemaire F, Kemperman MH, De Kok YJ, et al. A common ancestor for COCH related cochleovestibular (DFNA9) patients in Belgium and The Netherlands bearing the P51S mutation. *J Med Genet.* 2001;38(1):61-5.
11. Verstreken M, Declau F, Wuyts FL, D'Haese P, Van Camp G, Fransen E, et al. Hereditary otovestibular dysfunction and Meniere's disease in a large Belgian family is caused by a missense mutation in the COCH gene. *Otol Neurotol.* 2001;22(6):874-81.
12. Bom SJ, Kemperman MH, Huygen PL, Luijendijk MW, Cremers CW. Cross-sectional analysis of hearing threshold in relation to age in a large family with cochleovestibular impairment thoroughly genotyped for DFNA9/COCH. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(3):280-6.
13. de Kok YJ, Bom SJ, Brunt TM, Kemperman MH, van Beusekom E, van der Velde-Visser SD, et al. A Pro51Ser mutation in the COCH gene is associated with late onset autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss with vestibular defects. *Hum Mol Genet.* 1999;8(2):361-6.
14. Bischoff AM, Huygen PL, Kemperman MH, Pennings RJ, Bom SJ, Verhagen WI, et al. Vestibular deterioration precedes hearing deterioration in the P51S COCH mutation (DFNA9): an analysis in 74 mutation carriers. *Otol Neurotol.* 2005;26(5):918-25.
15. JanssensdeVarebeke S, Topsakal V, Van Camp G, Van Rompaey V. A systematic review of hearing and vestibular function in carriers of the Pro51Ser mutation in the COCH gene. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(5):1251-62.
16. Bom SJ, De Leenheer EM, Lemaire FX, Kemperman MH, Verhagen WI, Marres HA, et al. Speech recognition scores related to age and degree of hearing impairment in DFNA2/KCNQ4 and DFNA9/COCH. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(9):1045-8.

17. Robertson NG, Resendes BL, Lin JS, Lee C, Aster JC, Adams JC, et al. Inner ear localization of mRNA and protein products of COCH, mutated in the sensorineural deafness and vestibular disorder, DFNA9. *Hum Mol Genet.* 2001;10(22):2493-500.
18. Verhagen WI, Bom SJ, Huygen PL, Franssen E, Van Camp G, Cremers CW. Familial progressive vestibulocochlear dysfunction caused by a COCH mutation (DFNA9). *Arch Neurol.* 2000;57(7):1045-7.
19. Verhagen WI, Huygen PL, Joosten EM. Familial progressive vestibulocochlear dysfunction. *Arch Neurol.* 1988;45(7):766-8.
20. Robertson NG, Skvorak AB, Yin Y, Weremowicz S, Johnson KR, Kovatch KA, et al. Mapping and characterization of a novel cochlear gene in human and in mouse: a positional candidate gene for a deafness disorder, DFNA9. *Genomics.* 1997;46(3):345-54.
21. Robertson NG, Khetarpal U, Gutierrez-Espeleta GA, Bieber FR, Morton CC. Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening. *Genomics.* 1994;23(1):42-50.
22. Jung J, Yoo JE, Choe YH, Park SC, Lee HJ, Lee HJ, et al. Cleaved Cochlin Sequesters *Pseudomonas aeruginosa* and Activates Innate Immunity in the Inner Ear. *Cell Host Microbe.* 2019;25(4):513-25 e6.
23. Robertson NG, Cremers CW, Huygen PL, Ikezono T, Krastins B, Kremer H, et al. Cochlin immunostaining of inner ear pathologic deposits and proteomic analysis in DFNA9 deafness and vestibular dysfunction. *Hum Mol Genet.* 2006;15(7):1071-85.
24. Jones SM, Robertson NG, Given S, Giersch AB, Liberman MC, Morton CC. Hearing and vestibular deficits in the Coch(-/-) null mouse model: comparison to the Coch(G88E/G88E) mouse and to DFNA9 hearing and balance disorder. *Hear Res.* 2011;272(1-2):42-8.

25. Robertson NG, Jones SM, Sivakumaran TA, Giersch AB, Jurado SA, Call LM, et al. A targeted Coch missense mutation: a knock-in mouse model for DFNA9 late-onset hearing loss and vestibular dysfunction. *Hum Mol Genet.* 2008;17(21):3426-34.
26. Robertson NG, O'Malley JT, Ong CA, Giersch AB, Shen J, Stankovic KM, et al. Cochlin in normal middle ear and abnormal middle ear deposits in DFNA9 and Coch (G88E/G88E) mice. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2014;15(6):961-74.
27. Khetarpal U. DFNA9 is a progressive audiovestibular dysfunction with a microfibrillar deposit in the inner ear. *Laryngoscope.* 2000;110(8):1379-84.
28. Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, McKenna M, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nature genetics.* 1998;20(3):299-303.
29. Janssens de Varebeke SPF, Van Camp G, Peeters N, Elinck E, Widdershoven J, Cox T, et al. Bi-allelic inactivating variants in the COCH gene cause autosomal recessive prelingual hearing impairment. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(4):587-91.
30. Bae SH, Robertson NG, Cho HJ, Morton CC, Jung DJ, Baek JI, et al. Identification of pathogenic mechanisms of COCH mutations, abolished cochlin secretion, and intracellular aggregate formation: genotype-phenotype correlations in DFNA9 deafness and vestibular disorder. *Hum Mutat.* 2014;35(12):1506-13.
31. Pauw RJ, Huygen PL, Collin RW, Cruysberg JR, Hoefsloot LH, Kremer H, et al. Phenotype description of a novel DFNA9/COCH mutation, I109T. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(5):349-57.
32. Pauw RJ, Collin RW, Huygen PL, Hoefsloot LH, Kremer H, Cremers CW. Clinical characteristics of a Dutch DFNA9 family with a novel COCH mutation, G87W. *Audiol Neurootol.* 2007;12(2):77-84.

33. Kemperman MH, De Leenheer EM, Huygen PL, van Duijnhoven G, Morton CC, Robertson NG, et al. Audiometric, vestibular, and genetic aspects of a DFNA9 family with a G88E COCH mutation. *Otol Neurotol.* 2005;26(5):926-33.
34. Pauw RJ, Huygen PL, Colditz GM, Cremers CW. Phenotype analysis of an Australian DFNA9 family with the 1109N COCH mutation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(6):414-21.
35. Vermeire K, Brokx JP, Wuyts FL, Cochet E, Hofkens A, De Bodt M, et al. Good speech recognition and quality-of-life scores after cochlear implantation in patients with DFNA9. *Otol Neurotol.* 2006;27(1):44-9.
36. van de Berg R, Guinand N, Ranieri M, Cavuscens S, Khoa Nguyen TA, Guyot JP, et al. The Vestibular Implant Input Interacts with Residual Natural Function. *Frontiers in neurology.* 2017;8:644.
37. Chen Y, Zhang S, Chai R, Li H. Hair Cell Regeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1130:1-16.
38. de Varebeke SP, Termote B, Van Camp G, Govaerts PJ, Schepers S, Cox T, et al. Focal sclerosis of semicircular canals with severe DFNA9 hearing impairment caused by a P51S COCH-mutation: is there a link? *Otol Neurotol.* 2014;35(6):1077-86.
39. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Frontiers in neurology.* 2017;8:258.