

Patient Care 2007; 33 (6): 15-18

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

## **Klinische genetica (47): een erfelijke vorm van slechthorendheid gelijkend op de ziekte van Ménière**

Dr. D. Marcus-Soekarman, klinisch geneticus,

Y. Detisch, genetisch consultant

Prof. Dr. C. Schrander-Stumpel, Klinisch Geneticus/Kinderarts, Afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis, Maastricht

Dr. R. Stokroos, KNO-arts, Afdeling Keel- Neus- Oorheelkunde, Academisch Ziekenhuis, Maastricht

D.C. Flikweert, KNO-arts, Afdeling Keel- Neus- Oorheelkunde, Atrium Medisch Centrum, Kerkrade

Dr. L. Hoefsloot, moleculair bioloog

Afdeling DNA-diagnostiek, Klinisch Genetisch Centrum, Nijmegen

Tien procent van de bevolking in de Westerse wereld heeft een gehoorbeperking op basis van genetische of omgevingsfactoren, of een combinatie daarvan.<sup>1</sup> Van de vormen van verminderd gehoor die al op de kinderleeftijd duidelijk zijn, speelt in 60% een genetische factor een belangrijke rol.

In een derde deel betreft het de zogenaamde syndromale vormen van slechthorendheid waarbij dysmorphe kenmerken of aangeboren afwijkingen een vingerwijzing kunnen zijn naar een onderliggende diagnose (tabel 1). Een voorbeeld hiervan is het syndroom van Waardenburg waarbij pigmentafwijkingen in combinatie met een gehoorprobleem gevonden worden. De meerderheid van de erfelijke gehoorstoornissen betreft het dus de monogenetische, niet-syndromale vormen waarbij uitval van het gehoor op de voorgrond staat. Terwijl bij de erfelijke vormen van niet-syndromaal gehoorverlies vooral de autosomaal recessieve vorm op basis van een Connexine-26-gen-mutatie bekend is, is 15-20% van de niet-syndromale vormen van erfelijk gehoorverlies terug te voeren op een genmutatie met een autosomaal dominant patroon van overerving.

### **EXPRESSINFORMATIE**

**Van een familie met een autosomaal dominante vorm van slechthorendheid in combinatie met evenwichtsstoornissen, gelijkend op de ziekte van Ménière, wordt de mogelijkheid van DNA-onderzoek als aanvullend diagnosticum besproken.**

### **De ziekte van Ménière.**

De ziekte van Ménière is een aandoening van het gehoor- en evenwichtsorgaan met een prevalentie van 1-2 per 10.000.<sup>2</sup> Typische klachten zijn aanvallen van draaiduizeligheid, vaak gepaard gaande met misselijkheid en braken. Daarbij treedt veelal een fluctuerend, progressief, perceptief gehoorverlies met tinnitus op, en soms een drukkende sensatie in of rond het oor. De klachten kunnen zowel unilateraal als bilateraal voorkomen. De aanvallen van duizeligheid nemen in de loop der jaren in ernst en frequentie weliswaar af, maar veroorzaken in die periode vaak ernstige beperkingen in het sociaal en professioneel functioneren. Ook resteert vaak een matig-ernstig perceptief gehoorverlies. Gehoorrevalidatie met conventionele luchtgeleidingshoortoestellen is veelal mogelijk.

Hoewel een aantal symptomen zeer kenmerkend zijn voor de aandoening, is het niet altijd eenvoudig in een individueel geval deze diagnose te stellen. Het *Committee on Hearing and Equilibrium* heeft daarom een aantal criteria opgesteld die hierbij behulpzaam kunnen zijn.<sup>3</sup>

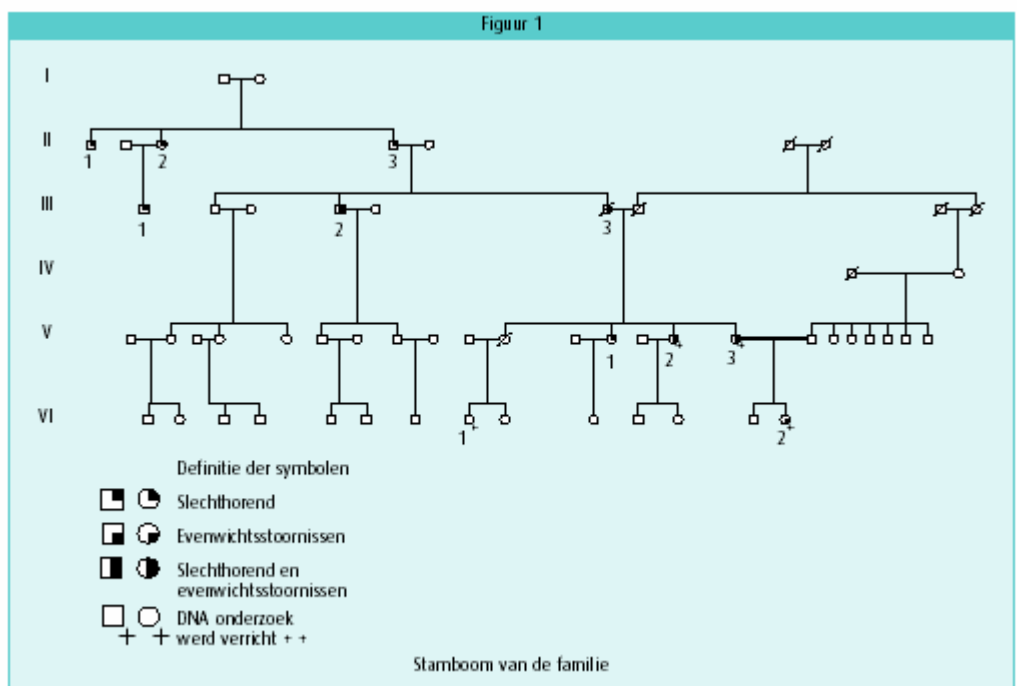
Als voorwaarden om de diagnose te kunnen stellen, moeten de volgende bevindingen aanwezig zijn:

- twee of meer episodes van draaiduizeligheid die tussen de 20 minuten en 24 uur kunnen duren;
- een afwijkend audiogram wijzend op fluctuerend perceptief gehoorverlies in de lage frequenties;
- tinnitus of drukgevoel op het oor;
- een andere oorzaak werd uitgesloten.

Met name is het uitsluiten van een brughoektumor, die soortgelijke symptomatologie kan vertonen, van belang omdat de behandeling en prognose hiervan een geheel andere is.

In onderstaande casuïstiek wordt een familie besproken waar in eerste instantie aan de ziekte van Ménière gedacht werd. DNA-onderzoek bood uitkomst bij het stellen van de juiste diagnose.

Tabel 1 – Erfelijke gehoorstoornis	
-	70% niet-syndromaal
-	30% syndromaal
-	15-20% autosomaal dominant
-	70-80% autosomaal recessief
-	2-3% X-gebonden



## Casus

De adviesvraagster (figuur 1: V.3 in de stamboom) was 49 jaar op het moment van het eerste gesprek. Vanaf de leeftijd van 33 jaar had zij drie keer een aanval van draaiduizeligheid met braken gehad, die langere tijd duurde. Sinds twee jaar bemerkte zij dat zij in het donker niet zelfstandig kon lopen en dat zij steun nodig had van iemand anders. Zij had geen visusstoornissen. Vestibulair onderzoek liet een sterke afname van de functie van de laterale, halfcirculaire kanalen beiderzijds zien, rechts meer uitgesproken dan links. Vanaf haar 40<sup>ste</sup> jaar bemerkte zij dat zij progressief slechthorend werd aan beide oren en sinds een half jaar had zij een gehoorapparaat nodig. Op 48-jarige leeftijd toonde een toonaudiogram een perceptieverlies links, beginnende bij 20 dB in de lagere frequenties en geleidelijk oplopend tot 70 dB bij 4.000 Hz. Rechts was de perceptiedrempel 55 dB; oplopend tot 70 dB bij 4.000 Hz. Het spraakaudiogram toonde links een maximale score van 85% bij 90-100 dB, rechts was dit 55% bij 100 dB. Een MRI-onderzoek van hersenen, hersenstam, cerebellum, brughoek en binnenoor toonde geen afwijkingen.

De 53-jarige zus van de adviesvraagster (figuur 1: V.2 in de stamboom) had identieke problemen vanaf het 40<sup>ste</sup> jaar, waarbij opgemerkt dient te worden dat bij haar het gehoorverlies met abrupte sprongen afnam. Zij had inmiddels twee gehoorapparaten. Op 47-jarige leeftijd kreeg zij duidelijke aanvallen van duizeligheid met braken, in een periode van twee à drie maanden. Zij bemerkte een onzekere gang in het donker. Voor die tijd zou zij al langere tijd last van een wankel evenwicht hebben gehad.

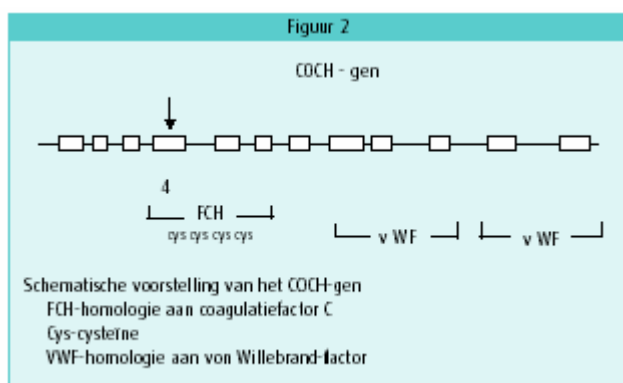
De dochter van de adviesvraagster (VI.2) meldde zich wegens soortgelijke klachten op 30-jarige leeftijd voor DNA-onderzoek. Zij maakte recent voor het eerst een episode van aanvallen van draaiduizeligheid door die twee weken aanhielden. De aanvallen gingen gepaard met misselijkheid en braken. De klachten namen toe bij vermoeidheid en namen af met rechtop zitten. Anamnestic had zij geen klachten over het gehoor.

Ook VI.1 wenste onderzoek. Haar moeder was op 29-jarige leeftijd overleden aan nier- en hartfalen. Hier konden geen nadere gegevens over verkregen worden. Anamnestic zou deze vrouw nooit aanvallen van slechthorendheid of draaiduizeligheid vertoond hebben. De adviesvraagster zelf had op 35-jarige leeftijd gedurende een week aanvallen van draaiduizeligheid ervaren zonder gehoorstoornissen. Controle van bloeddruk, ijzergehalte en bloedsuikergehalte toentertijd waren normaal geweest. Zij was nooit onderzocht door een KNO-arts om de klachten te objectiveren.

Slechthorendheid en evenwichtsstoornissen kwamen tevens voor bij hun (groot)moeder en een maternale (oud)oorm (Figuur 1: III.2 en III.3). Van een aantal personen wisten adviesvraagster V.3 en haar zus alleen zeker dat er slechthorendheid voorkwam (II.1, II.2, II.3, III.1).

### DNA-onderzoek.

Bij beide zusters (V.3 en V.2) en de dochter van V.3 (VI.2) toonde DNA-onderzoek van het COCH-gen op chromosoom 14, band q12-13, een mutatie in het exon 4 aan op positie 151. Hierbij wordt een cytosine-nucleotide veranderd in een thymidine. De nicht (VI.1) toonde geen afwijking in het COCH-gen. Het COCH-gen codeert voor een eiwit van 550 aminozuren. N-terminaal bevat het een cysteïnerijk gebied dat homolog is aan een domein in het gen voor coagulatie factor C. C-terminaal bevinden zich twee domeinen die homologie vertonen met de Willebrand-factor. De mutatie zoals in de gemelde casus valt in het cysteïnerijke domein (figuur 2).<sup>4</sup>



## Expresinformatie

### Soms komen er evenwichtsstoornissen voor en het gehoorverlies begint vaker in het gebied van de hoge tonen.

#### Beschouwing.

In het merendeel van de gevallen komt de ziekte van Ménière sporadisch (slechts bij een persoon) in een familie voor. Hoewel de aanvallen van duizeligheid in de loop der jaren afnemen in ernst en frequentie, is het een invaliderende aandoening tijdens de aanvallen met als restverschijnsel een belangrijk perceptief gehoorverlies. Al langer is bekend dat in een subgroep (circa 15% van de gevallen) de aandoening familiaal voorkwam, meestal passend bij een autosomaal-dominante vorm van overerving.<sup>5</sup> In 1998 werden in families met slechthorendheid mutaties in het COCH-gen op chromosoom 14 gevonden. In deze families leden personen aan het type slechthorendheid dat als DFNA9 bekend staat.<sup>4</sup> Genotype-fenotypestudies toonden aan dat het DFNA9-type van slechthorendheid op basis van de mutatie zoals in de hier gerapporteerde familie, klinisch toch een wat andere symptomatologie heeft dan de klassieke ziekte van Ménière (tabel 2).<sup>6-9</sup> De slechthorendheid bij DFNA9 begint tussen de 35 en 50 jaar. Soms, maar niet altijd, komen er evenwichtsstoornissen bij voor en in tegenstelling tot het klassieke type van de ziekte van Ménière begint het gehoorverlies vaker in het gebied van de hoge tonen. In de loop van 20 jaren treedt een gestaag gehoorverlies op dat uiteindelijk alle frequenties betreft. De mutatie zoals gevonden in de hier gemelde familie komt vaker voor in families uit Zuid-Nederland en Vlaamstalig België.<sup>10</sup> Haplotypering van een aantal families met deze mutatie toonde sterke aanwijzingen, dat deze mutatie van een enkele voorouder afstamt.<sup>11</sup>

Het vaststellen van slechthorendheid van het type DFNA9 in een vroeg stadium is van belang, ten eerste omdat men hiermee de onrust bij de aangedane persoon kan wegnemen dat het om een brughoektumor gaat die zich met een vergelijkbare symptomatologie kan presenteren. Hierbij dient opgemerkt te worden dat bij de brughoektumor het gehoorverlies op de voorgrond staat t.o.v. de vestibulaire klachten. Tevens is bij DFNA9 vaker beschreven dat het uiteindelijke gehoorverlies ernstiger is dan bij de gemiddelde patient met de ziekte van Meniere. Dit kan belangrijke consequenties hebben voor de gehoorrevalidatie en begeleiding op langere termijn.

Het aantonen van een mutatie in een familie maakt presymptomatisch dragerschaponderzoek voor familieleden mogelijk. In deze situatie is counselling in een klinisch genetisch centrum van belang, om adviesvragers zo volledig mogelijk te informeren over keuzes bij voorspellend DNA-onderzoek.<sup>12</sup> De precieze functie van het eiwit dat door het COCH-gen gecodeerd wordt, is nog onbekend.<sup>13</sup> Studies in kippe-embryos lieten zien dat in gebieden, overeenkomend met de cochlea en het labirynth in de mens, dit gen tot expressie komt. Histopathologisch onderzoek van weefsel van het binnenoor van patiënten met DFNA9, toonde een acidofiele neerslag aan in deze gebieden.<sup>14,15</sup> Een hypothese is dat door het gemuteerde eiwit neerslag van bepaalde producten plaats vindt die ter plekke de normale homeostase verstoren.<sup>4</sup>

<b>Tabel 2</b>	
<b>DFNA9 op basis van 151 C-T mutatie</b>	<b>Ziekte van Ménière</b>
in 25% van de gevallen duizeligheid onzekere gang in het donker uiteindelijk totale vestibulaire areflexie	aanvallen van draaiduizeligheid unilateraal, zelden bilateraal tinnitus, drukgevoel op het oog
sensorineuraal gehoorverlies beginnende in de hoge frequenties beginnend tussen 35 en 50 jaar	sensorineuraal gehoorverlies fluctuerend perceptief gehoor verlies in de lage frequenties tijdens aanval van draaiduizeligheid
resterend matig-ernstig gehoorverlies voor alle frequenties	resterend matig gehoorverlies

## Conclusie.

De ziekte van Ménière laat zich niet altijd eenduidig diagnosticeren, met name omdat klachten in het begin vaak aanvalsgewijs optreden en afgewisseld worden door betrekkelijk symptomloze perioden. De aard van de klachten kan grote onrust bij patiënten te weeg brengen omdat ze deels ook gevonden worden als symptomen bij een hersentumor. Tegenwoordig kan DNA-diagnostiek naast klinisch, audiologisch, vestibulair en MRI-onderzoek uitkomst bieden. Met name lijkt dit onderzoek aangewezen bij slechthorendheid die op volwassen leeftijd begint en gepaard gaat met evenwichtsstoornissen. Dit onderzoek dient men zeker in te zetten als de familieanamnese ondersteuning geeft voor een autosomaal-dominante overerving van de klachten en/of de aangedane persoon/familie oorspronkelijk afkomstig is uit de zuidelijke Nederlanden. ■

Met dank aan mevr. Francis van de Lubbe, fotografe, voor de illustraties .

### Referenties:

1. Lange K, Gross M, Spormann-Lagodzinski ME. Genetik syndromaler Hoerstoerungen-ein kurzer Ueberblick. Medizinische Genetik. 2002;14:5-9
2. Friberg U, Stahle J. The epidemiology of Meniere's disease; in Harris JP (ed): Meniere's disease. The Hague: Kugler Publications. 1999;pp 17-28
3. Committee on hearing and equilibrium. Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;113:181-185
4. Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavy RD, McKenna M, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. Nat Genet. 1998;20:299-303
5. Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. Genetic hearing loss with no associated abnormalities; in Motulsky AG, Bobrow M, Harper PS, Scriver C (eds): Hereditary hearing loss and its syndrome. Oxford University Press. 1995;pp.57-58
6. Fransen E, Camp G. van The Coch gene: a frequent cause of hearing impairment and vestibular dysfunction? Br J Audiol. 1999;33:297-302
7. Verstreken M, Declau F, Wuyls FL, D'Haese P, Camp G. van, 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;22:874-881
8. Fransen E, Verstreken M, Verhagen WIM, Wuyls FL, Huygen P, D'Haese P, et al. High prevalence of symptoms of Meniere's diseases in three families with a mutation in the COCH gene. Hum Mol Genet. 1999;8:1425-1429
9. Verhagen WIM, Bom SJH, Fransen E, Van Camp G, Huygen PLM, Theunissen EJJM, et al. Hereditary cochleovestibular dysfunction due to a COCH gene mutation (DFNA9): a follow-up study of a family. Clin Otolaryngol. 2001;26:477-483
10. Velde- De Kok YJM, Bom SJH, Brunt TM, Kemperman MH, Van Beusekom E, Van der 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;8:361-366
11. Fransen E, Verstreken M, Bom SJH, Lemaire F, Kemperman MH, De Kok YJM, et al. A common ancestor for COCH related cochleovestibular (DFNA9) patients in Belgium and the Netherlands bearing the P51S mutation J Med Genet. 2001;38:61-64
12. Galjaard H. Future developments in genetic research. II. Psychological and social aspects. Ned Tijdschr Geneesk. 1997;141:2438-43
13. Robertson NG, Hamaker SA, Patriub V, Aster JC, Morton CC. Subcellular localisation, secretion, and post-translational processing of normal cochlin, and of mutants causing the sensorineural deafness and vestibular disorder, DFNA9. J Med Genet 2003;40:479-486
14. Khetarpal U. Autosomal dominant sensorineural hearing loss: further temporal bone findings. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;119:106-108
15. Khetarpal U. DFNA9 is a progressive audiovestibular dysfunction with a microfibrillar deposit in the inner ear. Laryngoscope. 2000;110:1379-1384

### Correspondentieadres:

Dr. D. Marcus-Soekarman, Afdeling Klinische Genetica,  
Academisch Ziekenhuis Maastricht  
PO Box 5800, 6202 AZ Maastricht  
tel.: 043-387 58 55, fax: 043-387 58 00  
e-mail [dominique.soekarman@gen.unimaas.nl](mailto:dominique.soekarman@gen.unimaas.nl)