

## Van gen naar ziekte; een op middelbare leeftijd optredende progressieve cochleavestibulaire disfunctie (DFNA9)

C.W.R.J.Cremers, M.H.Kemperman, S.J.H.Bom, P.L.M.Huygen, W.I.M.Verhagen en J.M.J.Kremer

### DE ZIEKTE

Slechthorendheid die ontstaat op middelbare leeftijd is geen zeldzaamheid. Op 50-jarige leeftijd heeft één op de tien personen al een hinderlijk gehoorverlies. De oorzaak van het gehoorverlies blijft meestal onbekend. Toch blijkt bij navraag nogal eens dat op die leeftijd in de familie meerdere personen al een hoortoestel dragen. Het kan zijn dat bij één of meer van hen een gehoorverbeterende operatie uitkomst heeft gebracht en in die gevallen is er doorgaans otosclerose, waarbij het geleidingsverlies door een stijgbeugelfixatie is ontstaan. Door gehoormetingen kunnen dergelijke geleidingsverliezen van het middenoor enerzijds en van het binnenoor anderzijds eenvoudig onderscheiden worden. Voor de erfelijke vormen van perceptieve slechthorendheid en doofheid geldt dat op kinderleeftijd een autosomaal recessieve erfgang veelvuldig voorkomt en dat op die leeftijd een autosomaal dominante erfgang uitzonderlijk is. In het laatste geval gaat het om een in ernst wisselend gehoorverlies bij de verschillende familieleden of om niet ernstig gehoorverlies. De theorie van de 'survival of the fittest' kan dit goed verklaren.

Voor de niet-syndromale erfelijke vormen van slechthorendheid en doofheid zijn door genkoppelingsstudies en genidentificatiestudies sedert 1992 bijna honderd afzonderlijke ziektebeelden onderscheiden (Camp G van, Smith RJH. Hereditary hearing loss homepage; <http://webhost.ua.ac.be/hhh>). De benamingen hiervan beginnen met 'DFN' ('deafness') om aan te geven dat het om slechthorendheid of doofheid gaat. Autosomaal dominante overerving wordt aangeduid met een 'A' en autosomaal recessieve met een 'B'; zonder A of B gaat het om geslachtsgebonden overerving. Het eraan toegevoegde nummer is het nummer van de volgorde in de tijd waarin het ziektebeeld door genkoppelingsstudies is herkend.

DFNA9 is opvallend in het klinische beeld en beloop, omdat het gehoorverlies zoals beschreven in diverse Nederlandse en Vlaamse families pas rond het 40e levensjaar gaat opvallen en veelal vergezeld gaat van perioden van heftige duizeligheidsaanvallen met vegetatieve verschijnselen.<sup>1-9</sup> Bij enkele Amerikaanse families met deze aandoening was de aanvangsleeftijd rond het 20e levensjaar.<sup>10</sup> Voor een erfelijke vorm van gehoorverlies is het opvallend dat de aantasting van de gehoorfunctie en van de evenwichtsfunctie ongelijk in de tijd voor de beide oren plaats heeft. Rond het 70e jaar is er doorgaans volledige uitval van het gehoor en het evenwicht. De gemiddelde progressie van het gehoorverlies is 3 dB per jaar, wat in verhouding snel is. Voor andere erfelijke progressieve vormen van gehoorverlies is die toename veelal 1 dB per jaar of minder. Het spraakverstaan is bij DFNA9 in verhouding tot de ernst van het gehoorverlies doorgaans slecht, wat een retrocochleaire lokalisatie voor het gehoorverlies suggereert.<sup>11</sup> Het ziektebeeld DFNA9 is voor het eerst in Nederland beschreven.<sup>4 5 12-14</sup> In de figuur is het beloop van het gehoorverlies van DFNA9 weergegeven in de vorm van een typisch leeftijdgerelateerd audiogram.

### HET GEN

In 1996 werd voor een Amerikaanse DFNA9-familie koppeling gevonden op chromosoom 14q12-q13.<sup>15</sup> In 1998 werden 3 'missense'-mutaties (V66G, G88E, W117R) in het COCH-gen gevonden, en wel bij de oorspronkelijke Amerikaanse familie en bij twee andere Amerikaanse families met een soortgelijk klinisch beeld.<sup>16 17</sup> Onafhankelijk hiervan en vrijwel gelijktijdig werd in 1998 met een soortgelijk klinisch beeld en wel opnieuw onafhankelijk van elkaar in Nijmegen en in Antwerpen een vierde 'missense'-mutatie (te weten P51S) in het COCH-gen gevonden bij een Nederlandse en een Vlaamse familie.<sup>2 3</sup> Het COCH-gen was een voor de hand liggend kandidaat-gen, omdat het geïsoleerd werd uit een menselijke foetale cochleaire cDNA-bibliotheek en dit gen op chromosoom 14 gelokaliseerd was binnen de voor het DFNA9 bekende locus.<sup>18</sup> Nadien is een 5e missense-mutatie (I109N) gevonden in een Australische familie en een 6e mutatie die leidt tot de deletie van een aminozuur in het eiwit (V104del) in een Hongaarse familie.<sup>19 20</sup>

De P51S-mutatie blijkt in Vlaanderen en Nederland frequent voor te komen en is in tientallen afzonderlijke families gevonden.<sup>21</sup> Analyses van haplotypen van de mutatie-

Universitair Medisch Centrum St Radboud, kliniek voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

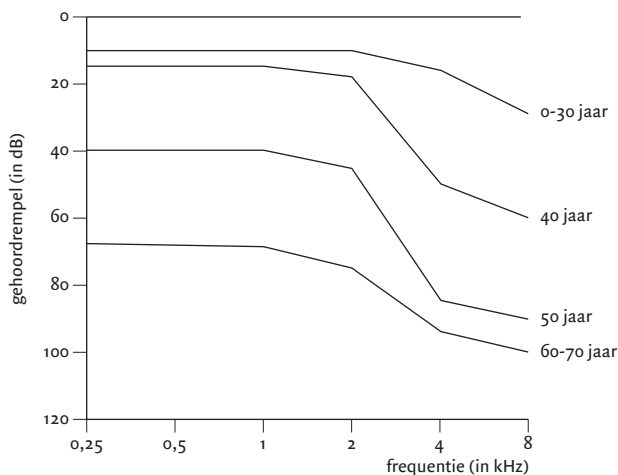
Hr.prof.dr.C.W.R.J.Cremers en hr.dr.S.J.H.Bom, kno-artsen; hr.M.H.Kemperman, assistent-geneeskundige; hr.dr.P.L.M.Huygen, bioloog; mw.J.M.J.Kremer, moleculair bioloog.

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Neurologie, Nijmegen.

Hr.dr.W.I.M.Verhagen, neuroloog.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.C.W.R.J.Cremers

(c.cremers@kno.umcn.nl).



Typisch leeftijdgerelateerd audiogram voor de progressieve cochleovestibulaire disfunctie (DFNA9). De lijnen die de drempels om geluiden te horen aanduiden, geven het beloop van het gehoorverlies op verschillende leeftijden weer.

dragende chromosomen maken aannemelijk dat een deel van deze families een gemeenschappelijke voorouder heeft. Inmiddels zijn in Nijmegen in Nederlandse families (naast de P51S-mutatie) twee andere al bekende mutaties (onder andere G88E) in het COCH-gen gevonden;<sup>9</sup> één van deze twee is nog niet gepubliceerd.

#### HET EIWIT

Het door het COCH-gen gecodeerde eiwit is cochline genoemd. Cochline vormt een belangrijk deel van de extracellulaire matrix in het binnenoor.<sup>22</sup> Het eiwit is voornamelijk aangetoond in het spirale ligament en de spirale limbus in de cochlea en in het stroma onder het zintuigepitheel van de crista ampullaris in het vestibulaire labrynt.<sup>23</sup> Histopathologische studies van rotsbeenderen van DFNA9-patiënten toonden een bijzondere, acidofiele neerslag in de cochlea, macula en crista's met een ernstige degeneratie van cochleaire en vestibulaire sensorische elementen en dendrieten.<sup>10 17 24</sup> Met elektronenmicroscopisch onderzoek werd een licht vertakte, niet-gebogen microfibrillaire substantie gezien, die was bedekt met glycosaminoglycaanachtige granules.<sup>10 17 24</sup>

Bij de mens zijn twee verschillende isovormen van het cochline-eiwit aangetoond, één van circa 63 kDa en één van circa 40 kDa. De langste isovorm bestaat uit een N-terminaal signaalpeptide en een LCCL-domein dat homoloog is aan onder andere twee Von Willebrand-factor-A-eiwitdomeinen ('LCCL' staat voor het eiwitcomplex 'limulus-factor C, Coch-5b2 en Lgl1'). In de korte isovorm is er geen LCCL-domein.<sup>22</sup>

Alle tot nog toe bekende DFNA9-mutaties zijn in het LCCL-domein gevonden. Er zijn aanwijzingen dat een deel van de mutaties de vouwing van cochline verstoort.<sup>25 26</sup> Dit leidt mogelijk tot de neerslag van het eiwit in het binnenoor, waardoor er afbraak optreedt van collagenen en andere componenten van de extracellulaire matrix.<sup>10 17</sup> Echter, de specifieke functie van het cochline-eiwit en de pathogenese van DFNA9 zijn nog niet opgehelderd.

#### DE POPULATIE

In 2002 waren er reeds 15 DFNA9-families met de P51S-mutatie uit Vlaanderen en Nederland in de literatuur beschreven,<sup>6</sup> en uit eigen ervaring weten wij dat dergelijke bevindingen in andere Vlaamse en Nederlandse DFNA9-families niet gepubliceerd zijn. Er is niet precies bekend wat de frequentie van DFNA9 in de Nederlandse bevolking is.

#### DIAGNOSTIEK

Klinisch kenmerkend voor DFNA9 is het tussen het 40e en het 50e levensjaar ontstaan van een progressief, vaak asymmetrisch perceptief gehoorverlies dat het meest uitgesproken is in de hoge tonen, mogelijk in combinatie met heftige vestibulaire klachten en met een familieanamnese die kenmerkend is voor een autosomaal dominante erfgang.<sup>1 6 7 9</sup> Mutatieanalyse van het COCH-gen is in Nijmegen als routine-DNA-diagnostiek beschikbaar.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 8 juni 2005

#### Literatuur

- 1 Bom SJH, Kemperman MH, Kok YJM de, Huygen PLM, Verhagen WIM, Cremers FPM, et al. Progressive cochleovestibular impairment caused by a point mutation in the COCH gene at DFNA9. *Laryngoscope*. 1999;109:1525-30.
- 2 Franssen E, Verstreken M, Verhagen WIM, Wuyts FL, Huygen PLM, D'Haese P, et al. High prevalence of symptoms of Ménière's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1425-9.
- 3 Kok YJM de, Bom SJH, Brunt TM, Kemperman MH, Beusekom E van, Velde-Visser SD van der, 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; 8:361-6.

- 4 Verhagen WIM, Bom SJH, Huygen PLM, Fransen E, Camp G van, Cremers CWRJ. Familial progressive vestibulocochlear dysfunction caused by a COCH mutation (DFNA9). *Arch Neurol.* 2000;57:1045-7.
- 5 Verhagen WIM, Bom SJH, Fransen E, Camp G van, 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 Allied Sci.* 2001;26:477-83.
- 6 Kemperman MH, Bom SJH, Lemaire FX, Verhagen WI, Huygen PL, Cremers CW. DFNA9/COCH and its phenotype. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;61:66-72.
- 7 Bom SJH, Kemperman MH, Huygen PLM, Luijendijk MWJ, Cremers CWRJ. 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;112:280-6.
- 8 Lemaire FX, Feenstra L, Huygen PLM, Fransen E, Devriendt K, Camp G van, et al. Progressive late-onset sensorineural hearing loss and vestibular impairment with vertigo (DFNA9/COCH): longitudinal analyses in a Belgian family. *Otol Neurotol.* 2003;24:743-8.
- 9 Kemperman MH, Leenheer EM de, Huygen PL, Wijk E van, Duijnhoven G van, Cremers FP, et al. A Dutch family with hearing loss linked to the DFNA20/26 locus: longitudinal analysis of hearing impairment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:281-8.
- 10 Khetarpal U, Schuknecht HF, Gacek RR, Holmes LB. Autosomal dominant sensorineural hearing loss. Pedigrees, audiologic findings, and temporal bone findings in two kindreds. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:1032-42.
- 11 Bom SJH, Leenheer EM de, Lemaire FX, Kemperman MH, Verhagen WIM, Marres HAM, 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;127:1045-8.
- 12 Verhagen WIM, Huygen PLM, Joosten EMG. Familial progressive vestibulocochlear dysfunction. *Arch Neurol.* 1988;45:766-8.
- 13 Verhagen WIM, Huygen PLM, Theunissen EJ, Joosten EMG. Hereditary vestibulo-cochlear dysfunction and vascular disorders. *J Neurol Sci.* 1989;92:55-63.
- 14 Verhagen WIM, Huygen PLM, Bles W. A new autosomal dominant syndrome of idiopathic progressive vestibulo-cochlear dysfunction with middle-age onset. *Acta Otolaryngol.* 1992;112:899-906.
- 15 Manolis EN, Yandavi N, Nadol jr JB, 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;5:1047-50.
- 16 Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, McKenna M, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human non-syndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet.* 1998;20:299-303.
- 17 Khetarpal U. DFNA9 is a progressive audiovestibular dysfunction with a microfibrillar deposit in the inner ear. *Laryngoscope.* 2000;110:1379-84.
- 18 Robertson NG, Skvorak AB, Yin Y, Weremowicz S, Johnson KR, Kovach 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;46:345-54.
- 19 Kamarinos M, McGill J, Lynch M, Dahl H. Identification of a novel COCH mutation, I109N, highlights the similar clinical features observed in DFNA9 families. *Hum Mutat.* 2001;17:351.
- 20 Nagy I, Horvath M, Trexler M, Repassy G, Pathy L. A novel COCH mutation, V104del, impairs folding of the LCCL domain of cochlin and causes progressive hearing loss. *J Med Genet.* 2004;41:e9.
- 21 Fransen E, Verstrecken M, Bom SJH, Lemaire F, Kemperman MH, Kok YJM de, et al. A common ancestor for COCH related cochleovestibular (DFNA9) patients in Belgium and the Netherlands bearing the P51S mutation. *J Med Genet.* 2001;38:61-5.
- 22 Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, Ichinose S, Watanabe A, et al. Identification of a novel cochlin isoform in the perilymph: insights to cochlin function and the pathogenesis of DFNA9. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314:440-6.
- 23 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;10:2493-500.
- 24 Khetarpal U. Autosomal dominant sensorineural hearing loss. Further temporal bone findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:106-8.
- 25 Grabski R, Szul T, Sasaki T, Timpl R, Mayne R, Hicks B, et al. Mutations in COCH that result in non-syndromic autosomal dominant deafness (DFNA9) affect matrix deposition of cochlin. *Hum Genet.* 2003;113:406-16.
- 26 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;40:479-86.

---

#### Abstract

**From gene to disease; a progressive cochlear-vestibular dysfunction with onset in middle-age (DFNA9).** – DFNA9 is an autosomal dominant genetic inner-ear hearing impairment that starts to show itself in the 3rd and 4th decades of life. This hearing impairment may be of a different degree of severity in each ear. Progression of hearing loss is about 3 dB/year. In about one in three patients severe vestibular symptoms similar to those in Ménière's disease are present as a result of a progressive impairment of the vestibular system. Several mutations were found in the COCH-gene on chromosome 14. There are indications that some of the mutations disrupt the folding of the cochlin protein, an important component of the extracellular matrix in the inner ear. DNA-diagnostics confirming the diagnosis of DFNA9 are possible. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2619-21