

Academiejaar 2012 - 2013

INSTROOM EN OUTCOME VAN HET OTOGENETISCH SPREEKUUR

Ann DEKLERCK

Promotor: Prof. Dr. Els De Leenheer

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Academiejaar 2012 - 2013

INSTROOM EN OUTCOME VAN HET OTOGENETISCH SPREEKUUR

Ann DEKLERCK

Promotor: Prof. Dr. Els De Leenheer

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Voorwoord

Allereerst gaat mijn oprechte dankwoord uit naar mijn promotor, prof. dr. Els De Leenheer. Dankzij haar duidelijke en constructieve adviezen, motiverende ondersteuning en de structuur die zij aanbracht in de werkplanning, kon deze masterproef tot stand komen. Haar flexibiliteit in het beantwoorden van vragen, het maken van afspraken, en het nazien van teksten, was voor mij steeds een grote steun.

Graag had ik ook dr. Frederic Acke bedankt voor de praktische begeleiding bij het verzamelen van de gegevens, en de aangename werksfeer bij het inventariseren van de patiënteninformatie op de NKO-dienst in het UZ Gent. Ook dr. Freya Swinnen, lic. Birgit Philips, lic. Lindsey Van Yper, en de overige NKO-dienstleden wil ik bedanken voor de vriendelijkheid waarmee ik ontvangen ben.

Ten slotte was dit werk niet mogelijk geweest zonder de morele steun van mijn vrienden en familie. In het bijzonder wil ik mijn tweelingzus Els bedanken voor haar luisterend oor en haar vertrouwen in het tot een goed einde brengen van deze scriptie. Ook mijn ouders verdienen een dankwoord, voor de kans die ze mij gegeven hebben om verder te studeren, en hun niet-aflatende steun tijdens mijn studies.

Bedankt!

Ann Deklerck

Inhoudsopgave

1.	Abstract	1
2.	Inleiding	2
2.1	Prevalentie en impact van gehoorverlies	2
2.2	Audiologische screening en verdere uitwerking	3
2.2.1	Organisatie in Vlaanderen	4
2.2.2	Automatische BERA/ALGO®	5
2.2.3	Audiometrie	5
2.3	Etiologie van gehoorverlies	7
2.3.1	Genetisch	8
2.3.1.1	Syndromaal	8
2.3.1.2	Niet-syndromaal	8
2.3.2	Verworven	9
2.3.2.1	ToRCHeS	9
2.3.2.2	High Risk Registry	10
2.3.3	Etiologische investigaties	11
2.3.3.1	Anamnese	12
2.3.3.2	Klinisch onderzoek	12
2.3.3.3	Genetisch onderzoek	12
2.3.3.4	Beeldvorming	14
2.3.3.5	Oftalmologisch onderzoek	15
2.3.3.6	Laboratoriumonderzoek	16
2.3.3.7	Bijkomende investigaties	17
2.4	Doelstelling	17
3.	Methodologie	18
3.1	Algemeen	18
3.2	Literatuuronderzoek	18
3.3	Selectie van de studiebevolking	19
3.4	Samenstelling dataset	20
3.5	Statistische analyse	21
4.	Resultaten	22
4.1	Studiepopulatie	22
4.2	Kenmerken van het gehoorverlies	22

4.3	Kenmerken van de diagnostische testen.....	24
4.3.1	Anamnese en klinisch onderzoek	24
4.3.2	Genetisch onderzoek.....	25
4.3.3	Beeldvorming	27
4.3.4	Oftalmologisch onderzoek	30
4.3.5	Laboratoriumonderzoek	30
4.3.6	Bijkomende investigaties	30
4.4	Resultaten van de diagnostische testen.....	31
4.4.1	Etiologie	31
4.4.2	Anamnese	34
4.4.3	Genetisch onderzoek.....	36
4.4.4	Beeldvorming	37
4.4.5	Oftalmologisch onderzoek	38
4.4.6	Laboratoriumonderzoek	39
5.	Discussie	39
5.1	Studiedesign.....	40
5.2	Studieresultaten	41
5.2.1	Kenmerken studiepopulatie en gehoorverlies	41
5.2.2	Etiologie	41
5.2.3	Diagnostische waarde van de testen	42
5.3	Toekomstperspectieven	48
5.3.1	Aanbevelingen voor verder onderzoek	48
5.3.2	Aanbevelingen voor verdere praktijkvoering.....	49
6.	Bibliografie.....	51
7.	Appendices	I

1. Abstract

Inleiding Het vinden van een etiologie voor slechthorendheid is van groot belang voor het opstarten van een vroege en adequate interventie. Ca. 50% van de gehoorverliezen is genetisch, met een belangrijk aandeel voor Cx26 mutaties. Na anamnese en klinisch onderzoek blijft ca. 80% zonder etiologie. Verdere investigaties zijn beeldvorming van het (binnen)oor en oftalmologisch onderzoek, alsook labotesten en een ECG. Ook genetisch onderzoek neemt een steeds prominentere plaats in binnen dit diagnostisch aanbod. Er blijft echter nood aan transparante richtlijnen voor de meest effectieve volgorde waarmee deze testen dienen worden aangevraagd.

Doelstelling Met dit onderzoek wordt een optimalisatie van het etiologisch-diagnostisch bilan voor gehoorverlies beoogd.

Methodologie De dossiers van de patiënten van het otogenetisch consult in het UZG tussen 3.07.2006-4.06.2012 werden retrospectief onderzocht op audiometrische en etiologische gegevens met inventarisatie van het resultaat en aanvraagpatroon van de diagnostische testen.

Resultaten 191 patiënten werden onderzocht. Van 81,2% kon een oorzaak vermoed worden. Hierbij had 65,4% een (vermoedelijk) genetische etiologie, met Cx26 mutaties en het Pendred syndroom als koplopers. Slechts bij 1 patiënt echter werd een biallelische SLC26A4-mutatie gevonden. De anamnese met navraag van de risicofactoren en stamboomanalyse bleek de hoogste diagnostische winst te geven (61,3% en 41,8%). Labotesten waren slechts in enkele gevallen relevant (8,0% van de uitgevoerde testen), en het uitvoeren van een ECG en urineanalyse bleek niet nuttig. Cx26 mutaties werden bij 47,1% van de mildere gehoorverliezen gevonden en kwamen significant meer voor bij bilateraal gehoorverlies ($P=0,004$). CT-afwijkingen kwamen meer voor bij unilateraal ($P=0,003$), profound ($P<0,001$) gehoorverlies met aanwezigheid van dysmorphe kenmerken ($P<0,001$). In 42,9% van de CT-afwijkingen betrof het een EVA, hoewel deze vaak niet in relatie stond met de etiologie van het gehoorverlies. Oftalmologische afwijkingen werden bij 35,7% van de onderzochte patiënten gedetecteerd.

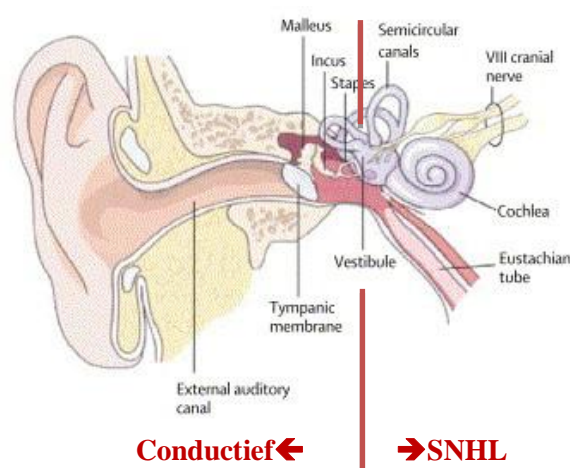
Conclusie Op basis van de bovenstaande bevindingen werd een algoritme geopperd voor de etiologische diagnostiek van gehoorverlies, ongeacht audiometrische of patiëntenkenmerken.

2. Inleiding

2.1 Prevalentie en impact van gehoorverlies

Neurosensorieel gehoorverlies (sensorineural hearing loss, SNHL) is een vorm van gehoorvermindering waarbij het probleem gesitueerd is in de cochlea/het binnenoor, ter hoogte van de n. VIII (nervus vestibulocochlearis), of in de hersenstam. De grens met termen als ‘centraal’ en ‘retrocochleair’ gehoorverlies is nauw. Wanneer gesproken wordt over centraal gehoorverlies, bedoelt men dat de laesie in het centraal zenuwstelsel/de hersenen is gesitueerd, bij retrocochleair gehoorverlies zit de afwijking dan weer ter hoogte van de n.VIII, of de hersenstam.

Naast SNHL of perceptief gehoorverlies bestaat ook een conductief gehoorverlies, waarbij het probleem in het buiten- en/of middenoor is gesitueerd (geleidingsverlies)(fig. 1). Het gehoorverlies kan ook gemengd zijn, d.i. een combinatie van SNHL en de conductieve vorm. Auditieve neuropathie/dyssynchroniciteit is een verzamelnaam voor pathologieën waarbij de buitenste haarcellen (outer hair cells, OHC) intact zijn, maar de transmissie van het geluid naar de n.VIII en de hersenen verstoord is. Dit kan te wijten zijn aan een probleem ter hoogte van de binnenste haarcellen (inner hair cells, IHC), de synaps tussen de IHC en de n.VIII, of de n.VIII zelf. Typisch is dat het testen van het gehoor via oto-acoustische emissies (OAE) geen afwijking weergeeft bij auditieve neuropathie, terwijl de auditieve hersenstamrespons (ABR) een afwijkend gehoor aangeeft(1;2).



Figuur 1. Dwarse doorsnede van het buiten-, midden- en binnenoor(1)

Ongeveer 2-4/1.000 kinderen worden geboren met neurosensorieel gehoorverlies, wat het tot de meest voorkomende geboortefwijking maakt (1;3). Bovendien wordt 1 op 1.000 kinderen met een bilaterale vorm van SNHL geboren, met een ernst van ≥ 40 dB(1).

Gehoorverlies treft zo'n 6 per 1.000 schoolkinderen (4), waarvan 1,2-3,3/10.000

gediagnosticeerd worden met een gehoorverlies dat vermoedelijk een vertraagde start ('late onset') kent en minstens 40 dB bedraagt (1). De prevalentie van gehoorverlies bij volwassenen bedroeg in 2003-2004 in de VS 16,1% voor 20- tot 69-jarigen (5), en dit cijfer stijgt met hogere leeftijd.

Toch wordt niet alleen het voorkomen, maar ook de impact van gehoorverlies sterk onderschat. De gevolgen van gehoorverlies zijn divers, zowel voor milde, unilaterale verliezen, als de meer ernstige vormen; hoewel de consequenties uiteraard groter zijn in deze laatste groep. Slechthorendheid kan een negatieve invloed hebben op de taal-, spraak- en cognitieontwikkeling van het jonge kind, wat op lange termijn voor problemen op sociaal en professioneel vlak kan zorgen (3;4). Wanneer het gehoorverlies prelinguaal optreedt, d.i. vóór de taalontwikkeling van het kind, zijn de gevolgen ervan ernstiger dan als deze pas later, postlinguaal (ná de ontwikkeling van taal en spraak) ontwikkelt.

Op schoolleeftijd kan gehoorvermindering zorgen voor moeilijkheden met aandacht en concentratie, naast verminderde spraakverstaanbaarheid (1). Gehoorgestoorde kinderen kunnen meer problemen hebben met vakken als taal en lezen, maar ook bv. wiskunde kan voor hen moeilijker zijn.

Een bemoeilijkte integratie (zowel door het gehoorverlies zelf als door de eventuele taal- en spraakproblemen die eruit voortvloeien) in de maatschappij kan ook problematisch zijn op psychologisch vlak, met een laag zelfbeeld, zelfs depressies en angsten, tot gevolg. Sociale interacties kunnen minder vlot lopen, en ook de werkproductiviteit en de toegang tot gezondheidszorg kunnen eronder lijden (5). Dit alles kan een effect hebben op de kwaliteit én kwantiteit van het leven.

2.2 Audiologische screening en verdere uitwerking

Het doel van neonatale gehoorscreening is de impact van gehoorverlies zo laag mogelijk te houden en de communicatieve vaardigheden van slechthorenden te optimaliseren. Hiervoor wordt ernaar gestreefd de screening te laten plaatsvinden vóór de leeftijd van 1 maand, het gehoorverlies te diagnosticeren vóór de leeftijd van 3 maanden en de interventie te starten vóór 6 maanden (3;6;7). Bovendien moeten systematisch alle kinderen op gehoorverlies gescreend worden ('universele' neonatale gehoorscreening, UNHS), en niet enkel diegene met risicofactoren (tabel 1). 65,6% van de kinderen zonder risicofactoren bleek namelijk toch een vorm van gehoorverlies te hebben (8).

Tabel 1: risicofactoren voor gehoorverlies bij de neonaat(6;9)

TABLE 2. Neonatal (birth to 28 days) risk indicators associated with sensorineural and/or conductive hearing loss (Joint Committee on Infant Hearing 1994).

-
1. Family history of childhood congenital hearing loss.
 2. Congenital infections such as the TORCH (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Syphilis, and Herpes).
 3. Craniofacial anomalies, including morphological abnormalities of the pinna, ear canal, nose, and throat.
 4. Birth weight less than 1500 g.
 5. Hyperbilirubinemia requiring exchange transfusion.
 6. Ototoxic medications, including but not limited to aminoglycosides, used in multiple courses or in combination with loop diuretics.
 7. Bacterial meningitis.
 8. APGAR scores of 0–4 at 1 minute or 0–6 at 5 minutes.
 9. Mechanical ventilation for 5 days or longer, ECMO, or persistent pulmonary hypertension.
 10. Stigmata or other findings associated with a syndrome known to include sensorineural and/or conductive hearing loss.
-

2.2.1 Organisatie in Vlaanderen

Sinds 1998 heeft Vlaanderen een screeningprogramma dat gebruik maakt van ABERA (Automatic Brainstem Evoked Response Audiometry, of AABR, Automatic Auditory Brainstem Response), meer specifiek de ALGO® screening (8). Vóór 1998 gebeurde de screening via Ewing (CORaudiometrie, Conditioned Orientation Response/Reflex, d.i. een subjectieve audiometrie, gebaseerd op de spontane oriëntatie van een kind naar het geluid). Dit gebeurde pas op de leeftijd van 9 maand, waardoor de diagnose pas bekend werd op een gemiddelde leeftijd van 15 maand, en de hierop volgende interventie en revalidatie pas op tweejarige leeftijd kon starten.

De screening wordt georganiseerd door het gezondheidszorgagentschap ‘Kind & Gezin’, dat in het algemeen instaat voor de preventieve gezondheidszorg en het welzijn van kinderen in Vlaanderen. De AABR test wordt uitgevoerd rond de leeftijd van 2-4 weken (8). Sinds 2002 wordt de test ook uitgevoerd op de NICU (Neonatal Intensive Care Unit). Indien het kind faalt voor de test (“refer”), wordt de test herhaald binnen de 48 uur. Als de test dan opnieuw een “refer” of een dubieus resultaat weergeeft, wordt het kind verwezen naar een tertiair centrum voor verdere audiometrische en diagnostische uitwerking. De dekking van deze screeningsmethode is 96% in Vlaanderen, met een specificiteit van 99,94% (8).

In het verwijscentrum wordt enerzijds het gehoorverlies al dan niet bevestigd, en de aard, configuratie en ernst van de slechthorendheid wordt bepaald. Standaard gebeurt dit via anamnese, klinisch (NKO) onderzoek, en uitgebreider audiometrisch onderzoek. Bij bevestiging van het gehoorverlies wordt ook getracht de etiologie ervan te achterhalen, en wordt, bij een bilateraal verlies van ≥ 40 Db, multidisciplinaire revalidatie opgestart. De revalidatie omvat diverse aspecten, o.a. een audiologische training om de gehoordrempels te

optimaliseren, het aanleren van gebarentaal of andere communicatieve vaardigheden, en het aanpassen van hoortoestellen of cochleaire implantaten. Hierbij wordt er ook aandacht geschonken aan de emotionele verwerking van de auditieve handicap, en het geven van voldoende informatie over het gehoorverlies en de gevolgen ervan, maar ook over eventuele sociale voorzieningen. Dit gebeurt met ondersteuning door een multidisciplinair revalidatieteam, waarbinnen ondermeer een revalidatie-NKO-arts, een psycholoog, een sociaal assistent, een audioloog en een logopedist zetelen.

2.2.2 Automatische BERA/ALGO®

In Vlaanderen gebeurt de screening met de automatische BERA/ALGO®, elders wordt voor de screening soms ook gebruik gemaakt van oto-acoustische emissies(10). ABERA werkt via het aanbieden van ‘clicks’ in het oor van de kinderen (11). Dit lokt een elektrofysiologische respons uit in de hersenstam en de nervus vestibulocochlearis, en deze potentialen worden gedetecteerd via elektroden op het hoofd van het kind. Deze worden vergeleken met de signalen van kinderen met een normaal gehoor. Via deze methode worden alle gehoorverliezen vanaf 35 dB gedetecteerd, tussen de frequenties 1000 en 4000 Hz (8). Het resultaat wordt uiteindelijk weergegeven als “pass” (geslaagd), of “refer” (gefaald). Voordelen van deze AABR zijn: elk oor kan getest worden, tegelijkertijd; interpretatie behoeft geen opleiding; en zowel de interpretatie als de generatie van het antwoord is objectief. De test geeft echter niet de configuratie van het gehoorverlies weer (niet frequentie-specifiek), en is gevoelig voor bewegingsartefacten. Bovendien worden enkel verliezen van bovenvermelde ernst en frequentie gedetecteerd. Daarbovenop kan de test ook vals-negatief zijn, vooral als er een normaal gehoor is bij één of meerdere frequenties (12).

2.2.3 Audiometrie

Gehoorverlies wordt ingedeeld in verschillende graden, naargelang de ernst van de gehoorvermindering(1): de gehoorafname kan *mild* (20-40dB verlies), *matig* (41-55dB), *matig ernstig* (56-70dB), *ernstig* (71-90dB), of *zeer ernstig* (>90dB) zijn. De gehoorstoornis wordt ook gesitueerd in het frequentiegebied: laagfrequent (<500Hz), middelfrequent (501-2000Hz), en hoogfrequent (>2000Hz) gehoorverlies. Zo komt het bijvoorbeeld voor dat iemand een ernstige gehoorvermindering heeft in het hoogfrequente gebied, maar een normaal gehoor of mild verlies in de lage frequenties. Het type van gehoorverlies wordt klassiek onderverdeeld in neurosensorieel, conductief, of gemengd; maar ook bv. auditieve neuropathie of retrocochleair gehoorverlies zijn onderscheiden vormen (zie onder 2.1 Prevalentie en impact van gehoorverlies). Ook wordt de gehoorstoornis geklasseerd als stabiel of progressief, uni- of

bilateraal. Het tijdstip van aanvang van het gehoorverlies is niet altijd even makkelijk te bepalen, maar wordt onderverdeeld in early onset (congenitaal of vroeg begin) en late onset (latere aanvang). Audiologische karakteristieken kunnen echter ook evolueren over de jaren heen, waardoor deze niet altijd uniform kunnen vastgesteld worden (7).

Voor audiometrie maakt men gebruik van objectieve en subjectieve testen. In functie van de leeftijd van de te testen persoon is de ene test meer bruikbaar dan de andere (11).

Objectieve testen

Deze audiometrie meet op een objectieve manier de integriteit van het audiologische systeem. We onderscheiden BERA, OAE, tympanometrie en auditory/automated steady state responses (ASSR)(1;11). Bij **click-BERA** worden, vergelijkbaar met de ABERA, clicks aangeboden, en de respons van de n. VIII wordt gemeten met elektrodes op de huid. In tegenstelling tot ABERA is de interpretatie van de resultaten subjectief. Vijf pieken worden gezien, waarbij vooral gekeken wordt naar golf V om de sensitiviteit van het gehoor/integriteit van n.VIII te interpreteren. Naast de click-BERA (die niet-frequentiespecifiek de drempelintensiteit bepaalt tot waar golf V nog detecteerbaar is, tussen 1 en 4 kHz), bestaat ook een frequentiespecifieke vorm, de toneburst-BERA. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een ander soort stimuli ('toneburst' in plaats van clicks). Bij neonati vraagt deze techniek echter veel tijd, zodat deze audiometrie eerder later (bij controle op ca. 3 maand) wordt toegepast. Bovendien zijn de bekomen resultaten nog onderhevig aan grote standaarddeviaties in deze leeftijdsgroep. **Oto-acoustische emissies** testen de functie van de buitenste haarcellen tussen 0,5 en 4kHz. De OAE test toont dan pas een stoornis aan indien het gehoorverlies meer dan 30 dB bedraagt, en bij auditieve neuropathie is deze test vals-negatief. Bovendien is de test gestoord als er middenoorpathologieën, of zelfs verandering in de uitwendige gehoorgang (bv. cerumen) aanwezig zijn. Deze geluiden, afkomstig van de cochlea/OHC en gemeten in het buitenoor, worden ofwel spontaan geëmitteerd, ofwel na een korte stimulus ('transient evoked OAE'), ofwel na twee stimuli van verschillende frequentie ('distortion-produced OAE'), of na een continue toon ('sustained-frequency OAE'). **Tympanometrie** test de middenoorfunctie (gehoorbeentjes, mobiliteit trommelvlies, functionele buis van Eustachius) en de druk in het middenoor. Praktisch wordt een probe in het externe oor geplaatst, en wordt de druk daar gewijzigd. De respons/compliance van het trommelvlies op deze drukveranderingen wordt vastgelegd in een curve. Klassiek wordt getest op lage frequenties, maar recent is gebleken dat bij jonge kinderen en baby's een hogere frequentie (1000 Hz) meer betrouwbare resultaten oplevert (11). Bij **ASSR** kan, net als bij toneburst-BERA, op een frequentiespecifieke manier gewerkt worden, doordat men gebruik maakt van tonale, continue tonen als stimuli. In

tegenstelling tot BERA kunnen intensere geluiden aangeboden worden. Met ASSR gaat men met huidelektroden na of de neuronen aan ‘phaselocking’ doen, d.i. steeds tijdens een bepaalde fase van de geluidsgolf (bv. de pieken) afvuren en zo het verloop van de golf aan de hersenen doorgeven (temporele signalen). Bij neonaten is dit echter een minder betrouwbare test.

Subjectieve testen

Deze audiometrische testen kunnen niet op elke leeftijd worden uitgevoerd, aangezien het resultaat afhankelijk is van de participatie van de patiënt¹, en bovendien ook van de expertise van de tester. Wel zijn dit echte gehoortesten, die ook de reactie op het geluidssignaal nagaan, in tegenstelling tot de objectieve methoden, die eerder de integriteit van de auditieve pathway testen. De gedragsmatige testen die kunnen toegepast worden, zijn o.a. ‘behavioural observation audiometry’ (hoewel nu steeds meer vervangen door BERA e.d.), ‘visual reinforcement audiometry’ en ‘play audiometry’, in volgorde van toepassing met stijgende leeftijd (1;11). Vanaf de leeftijd van 4-5 jaar (of vroeger met training) kan ‘pure-tone audiometry’ toegepast worden: met een koptelefoon (voor het testen van luchtgeleiding) en met een trillend apparaat tegen het mastoid/voorhoofd (voor botgeleiding) wordt nagegaan wat de laagste intensiteit is waarbij de persoon nog de helft van de pure tonen kan detecteren.

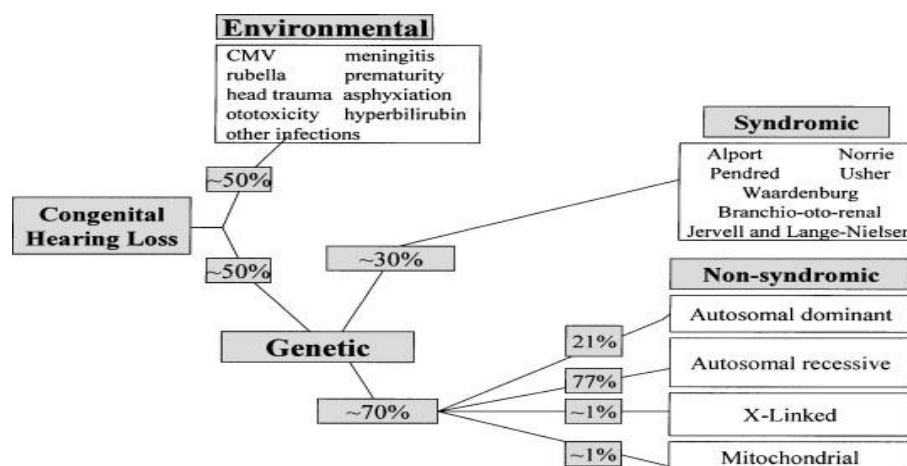
2.3 Etiologie van gehoorverlies

Congenitaal gehoorverlies is in meer dan 50% van de gevallen erfelijk/genetisch (1;3;13;13) (fig. 2). Hierbinnen is één derde van de gehoorverliezen deel van een genetisch syndroom, in de resterende twee derde gaat het om een niet-syndromale vorm van gehoorvermindering. Binnen deze laatste groep wordt de meerderheid (75%) volgens een autosomaal recessief (AR) patroon doorgegeven, 20% is autosomaal dominant (AD). Het gehoorverlies kan ook X-gebonden zijn (5% van de gevallen), en in zeer zeldzame gevallen wordt het mitochondriaal (MT) (minder dan 1%) overgeërfd (3;14).

Wanneer genetische factoren geen rol spelen in de etiologie van slechthorendheid, kan het gehoorverlies verworven zijn (25%) of idiopathisch (25%) (13;14). Bij de verworven oorzaken spelen vaak infecties als cytomegalovirus, syfilis²,... een rol, maar ook andere risicofactoren als prematuriteit, of zuurstoftekort bij de geboorte, kunnen hierbinnen belangrijk zijn.

¹Subjectieve testen zijn in sommige gevallen mogelijk bij neonaten, mits training van de baby.

²Hoewel rubella vroeger vaak de oorzaak van infectieuze gehoorverliezen vormde, komt dit nu veel minder vaak voor in geïndustrialiseerde landen gezien de systematische vaccinatie sinds de late jaren '60 (1;15).



Figuur 2. Etiologie van congenitaal gehoorverlies(3)

Er is echter een grote overlap in de etiologie, en meerdere factoren kunnen een rol spelen bij het ontstaan van slechthorendheid. De percentages vermeld gelden enkel voor congenitaal gehoorverlies; naargelang de leeftijd waarop het verlies verschijnt, zijn de meest frequente oorzaken verschillend (1). Bovendien is het relatieve aandeel van de verschillende oorzaken voortdurend in verschuiving. Het succes van vaccinatieprogramma's, en een betere perinatale zorg, hebben bv. een stijging van de relatieve incidentie van genetisch gehoorverlies teweeggebracht in geïndustrialiseerde landen, door een vermindering van het aantal verworven/infectieuze gehoorverliezen (en de toegenomen genetische testmogelijkheden) (1;14;15).

2.3.1 Genetisch

2.3.1.1 Syndromaal

Bij een syndromale vorm van gehoorverlies zijn, naast het gehoorverlies, ook andere afwijkingen, bv. in het hart, de nieren, de schildklier, de ogen,... aanwezig. Er zijn meer dan 400 syndromen met gehoorverlies geassocieerd, een tabel met de kenmerken van de meest voorkomende syndromen is te vinden in appendix A. Sommige bronnen citeren het Waardenburg syndroom als meest prevalent otogenetisch syndroom (15;16). Volgens Smith et al. (1) is het syndroom van Pendred de meest voorkomende vorm van syndromaal SNHL. Ongeveer 4-10% van alle prelinguale erfelijke gehoorverliezen is te wijten aan het Pendred-syndroom (17).

2.3.1.2 Niet-syndromaal

Het merendeel van de gehoorverliezen is echter niet-syndromaal. Autosomaal dominant, niet-syndromaal gehoorverlies treedt meestal postlinguaal op, is vaak minder ernstig dan autosomaal recessieve vormen, en is progressief. Autosomaal recessief verlies treedt vaak pre-

linguaal op, is ernstig en stabiel (18). De loci waar de genmutaties te vinden zijn, worden aangeduid met DFNA (autosomaal dominant), DFNB (autosomaal recessief), of DFN (X-gebonden); gevolgd door een cijfer dat de volgorde van ontdekking weergeeft (13).

De meest voorkomende autosomaal recessieve, niet-syndromale mutatie bij uitstek is deze in het gen GJB2 (Gap Junction β 2, locus DFNB1 op chromosoom 13q11-12), coderend voor het eiwit **connexine 26** (Cx26). Meer dan 50% van alle niet-syndromale recessieve gehoorverliezen betreft deze afwijking (1;19). Het dragerschap in onze streken bedraagt 1/40. Cx26 vormt een onderdeel van een gap-junction dat zorgt voor de recyclage van K⁺-ionen in de endolymfe van de cochlea (1). Het grote voordeel van dit gendefect is dat de mutatieanalyse relatief eenvoudig is (18-20): het gen bestaat uit slechts 2 exonen, waarvan 1 coderende, en bepaalde mutaties komen zeer frequent voor. Een frequent voorkomende mutatie in Noord-Europa is c35delG (1;8;18).

Het neurosensorieel gehoorverlies is meestal autosomaal recessief overgeërfd, prelinguaal, ernstig tot zeer ernstig, hoogfrequent (of alle frequenties), symmetrisch en stabiel (18;20). Autosomaal dominante vormen komen ook voor. Er bestaat echter een significante genotype-fenotype correlatie, waardoor de ernst van de verliezen zeer variabel kan zijn. Patiënten met een homozygote c35delG mutatie (of andere biallelische nonsense mutaties) hebben de meest ongunstige fenotypes (1;20;21).

Naast de Cx26-mutatie zijn ook andere niet-syndromale vormen het vermelden waard. De POU3F4-mutatie (DFN3) geeft een X-gebonden progressief en zeer ernstig SNHL; waarbij een fixatie van de stapes een conductieve vorm van gehoorverlies kan geven (1;17). De mitochondriaal overgeërfde mutatie 1555A>G verhoogt de kwetsbaarheid voor een ototoxische reactie op aminoglycosiden (met typisch hoogfrequente slechthorendheid) (3;22). Bovendien bestaat er ook een niet-syndromale, recessieve vorm van gehoorverlies, DFNB4, veroorzaakt door een mutatie in hetzelfde gen als bij het syndroom van Pendred (SLC26A4) (1;7). Ook hier kan een EVA teruggevonden worden, maar de goiter (en Mondini dysplasie) (zoals bij Pendred) ontbreekt. Deze goiter komt echter vaak pas op latere leeftijd de kop op steken, zodat een onderscheid tussen DFNB4 en Pendred niet altijd makkelijk is. Jaarlijkse schildkliertesten worden in deze gevallen aanbevolen.

2.3.2 Verworven

2.3.2.1 ToRCHeS

De term ‘ToRCHeS’ vat de voornaamste in utero infecties samen, die niet alleen voor gehoorverlies een risico vormen, maar ook voor oftalmologische en/of gedrags- en

neurologische afwijkingen: toxoplasmose, rubella, cytomegalovirus, herpes en syfilis. Vaak vertonen moeders met deze infecties weinig tot geen symptomen. Het **cytomegalovirus (CMV)** is de meest voorkomende congenitale infectie (0,2-2,5%)(7), en staat daarmee op nr. 2 als oorzaak voor congenitaal gehoorverlies (na Cx26). 90% van de neonaten met CMV zijn asymptomatisch, maar symptomen zijn o.a. petechiën, hepatosplenomegalie, geelzucht en neurologische symptomen. Bij seronegatieve moeders (die CMV-besmet raken tijdens de zwangerschap) bedraagt de transmissie naar de foetus 24%, bij seropositieve vrouwen 3,4% (23). Zowel symptomatische als asymptomatische baby's kunnen gehoorvermindering ontwikkelen, meestal na de neonatale periode. Dit gehoorverlies is dan SNHL, zeer ernstig, mogelijks progressief en soms fluctuerend (7;24). In meer dan de helft van de gevallen is het bilateraal, en het kan een late onset gehoorverlies betreffen. **Toxoplasmose** heeft een prevalentie van 1/10.000 neonaten, en de transmissie van moeder op kind bedraagt 33% (23). Bij de geboorte hebben ook hier 90% van de geïnfecteerde baby's geen symptomen, de overigen kunnen o.a. hydrocefalus, intracraniële calcificaties of chorioretinitis vertonen (14). 0-26% van de geïnfecteerden ontwikkelen gehoorverlies (7;14). De incidentie van **rubella** is drastisch gedaald sinds de introductie van het rubella vaccin (maar komt nog steeds voor, bv. in gebieden zonder vaccinatieprogramma) (1). Het congenitaal rubella syndroom (CRS) bestaat typisch uit congenitale hartziekte, cataract/glaucoom, en SNHL. 60% van neonaten met rubella vertonen deze symptomen echter niet bij de geboorte (23). In 68-93% vertonen kinderen met congenitaal rubella SNHL: bilateraal, zeer ernstig, en soms progressief (23). **Herpes**, met een prevalentie van 1/3000-20.000 levendgeborenen (23), wordt bijna nooit in utero opgelopen, maar perinataal (door HSV-2). Deze baby's presenteren wel met symptomen: gedissemineerde infectie, encefalitis, en gelokaliseerde infecties (huid, oog,...). SNHL kan hier als restverschijnsel optreden. De incidentie van congenitale **syfilis** is de laatste jaren gestegen, samen met een verhoogde incidentie van primaire en secundaire syfilis bij volwassenen. Ongeveer 0,002-0,005% van alle levendgeborenen heeft syfilis (7;23). Hiervan is 1/3 tot 2/3 asymptomatisch. SNHL manifesteert zich hier meestal pas later, in de eerste tot vierde decade.

2.3.2.2 High Risk Registry

De Joint Committee on Infant Hearing (6) identificeerde risicofactoren die geassocieerd zijn met congenitaal of late onset gehoorverlies (appendix B). In het onderzoek naar de etiologie van gehoorverlies wordt vaak naar deze risicofactoren verwezen als 'HRR', 'High Risk Registry'. De NICU heeft een opvallend hogere incidentie van gehoorverlies (tot 10x meer),

en 4 van de 10 neonatale risicofactoren voor SNHL en/of conductief gehoorverlies (tabel 1) worden rechtstreeks geassocieerd met de NICU. Het betreft een geboortegewicht <1500g, mechanische ventilatie van minstens 5 dagen, hyperbilirubinemie en een lage APGAR score (9;23). Ototoxische medicatie en bacteriële meningitis zijn ook te linken met de NICU. Bovendien worden veel baby's met andere risicofactoren als craniofaciale dysmorphieën en congenitale infecties als rubella naar de NICU overgebracht. Hypoxie, ototoxische medicatie en hyperbilirubinemie zouden de belangrijkste rol spelen in het ontstaan van gehoorverlies op de NICU.

Het gehoorverlies veroorzaakt door blootstelling aan **ototoxische medicatie** zoals aminoglycosiden, bepaalde diuretica, acetylsalicylzuur,... is vaak bilateraal en symmetrisch, variabel in ernst, meestal progressief en hoogfrequent (23). Ook conductief gehoorverlies is hier mogelijk, door malformatie van de gehoorbeentjes (25). De gehoorschade kan reversibel zijn na stopzetten van de medicatie, maar bepaalde medicamenten kunnen een irreversibel gehoorverlies veroorzaken. **Hypoxie** veroorzaakt een SNHL, waarschijnlijk als gevolg van laesies t.h.v. de formatio reticularis, en/of de n. VIII (13;23). **Hyperbilirubinemie** kan zowel SNHL als auditieve neuropathie veroorzaken (23).

Meningitis is de meest voorkomende oorzaak van verworven SNHL bij kinderen. 6% Van alle SNHL in kinderen is aan meningitis toe te schrijven, vooral aan de bacteriële vorm en minder aan de virale of andere vormen (1). De meest frequente verwekker is *S. pneumoniae* (vóór *H. influenzae* (vaccinatie) en *N. meningitidis*), maar door vaccinatie voor bepaalde serotypes van deze pneumokok en goede, snelle therapie (steroïden en antibiotica) zijn respectievelijk de incidentie en morbiditeit/mortaliteit van meningitis gedaald. Wel blijft het risico voor SNHL, vooral bij *S. pneumoniae*, door behandeling met ototoxische medicatie of rechtstreekse beschadiging van de cochlea. Dit SNHL is vaak zeer ernstig, in een lichte meerderheid van de gevallen bilateraal en stabiel (23).

Bij kinderen met intermitterend gehoorverlies mag de mogelijkheid van een **otitis media** (als belangrijkste oorzaak gehoorverlies op kinderleeftijd) niet uit het oog worden verloren. Bij de schoolgaande jeugd mag **lawaaiïnduceerde** gehoorbeschadiging niet onderschat worden (1), maar zelfs bij neonaten kan er een te hoge blootstelling zijn aan geluid (door toestellen op de NICU, maar mogelijk zelfs prenataal)(22;23).

2.3.3 Etiologische investigaties

Anamnese, klinisch onderzoek, en meer uitgebreide audiometrische testen zijn diagnostische hulpmiddelen die routinematig worden aangewend bij de evaluatie van gehoorverlies (19).

Ook sommige meer specifieke investigaties als Cx26 mutatie-onderzoek zijn van onbetwiste waarde bij het etiologisch onderzoek. Andere investigaties (bv. labotesten) worden soms meer betwist in hun gebruik, hetzij door hun kostprijs, hetzij door de twijfelachtige extra winst, of door andere redenen als invasiviteit,...

2.3.3.1 Anamnese

Een anamnese wordt standaard bij alle patiënten met gehoorverlies uitgevoerd. Volgende elementen kunnen hierin nagevraagd worden (22):

- familiale historiek: dove/slechthorende familieleden, eventuele consanguiniteit,... Ook metabole afwijkingen, visus- en ontwikkelingsstoornissen, craniofaciale dysmorphieën,... worden ondervraagd. Aan de moeder worden ook bijzonderheden tijdens de zwangerschap en bevalling nagevraagd (infectie, medicatie/drugs, diabetes, Rhesusincompatibiliteit,...).
- persoonlijke antecedenten, risicofactoren voor gehoorverlies. Ook de motorische ontwikkeling (gestoord bij vestibulaire hypofunctie) moet nagegaan worden bij elke follow-up, alsook de algemene ontwikkeling en in het bijzonder de visuele ontwikkeling. Het spreekt voor zich dat ook de taal- en spraakontwikkeling moet gecontroleerd worden; zo kan men het essentiële verschil maken tussen pre- en postlinguaal gehoorverlies.

Zowel pre-, peri- als postnatale factoren worden dus nagevraagd.

2.3.3.2 Klinisch onderzoek

Bij het klinisch onderzoek wordt vooral nagegaan of men stigmata vindt die passen bij syndromaal gehoorverlies, maar ook bv. congenitale infecties kunnen typische pathognomonische tekenen hebben (14). O.a. de craniale zenuwen, hoofdomtrek/gewicht/lengte, oculaire en otologische morfologie/functie, neus en mond, huid, ledematen en thorax en abdomen worden onderzocht (22). Ook audiometrisch onderzoek is een vaste waarde binnen het diagnostisch bilan van gehoorverlies. Omdat veel vormen van gehoorvermindering gepaard gaan met vestibulaire hypo-/dysfunctie, is het nuttig om ook de vestibulaire functie te testen.

Na klinisch onderzoek en anamnese heeft 80% van de personen met SNHL een nog onbekende etiologie (21). Aan de hand van de resultaten van een eerste vragenlijst en klinisch onderzoek kan ook beslist worden welke bijkomende investigaties nodig lijken.

2.3.3.3 Genetisch onderzoek

De otogenetica (leer van erfelijke oorzaken) heeft een enorme ontwikkeling doorgemaakt, en is nog steeds in vooruitgang. Een otogenetisch onderzoek (op zich een multidisciplinair gegeven met een geneticus, kinderarts, NKO-arts,... gespecialiseerd in de topic) bij

onbekende etiologie kan talrijke voordelen hebben (3). Het herhalingsrisico bij eventuele volgende kinderen kan bepaald worden, ouders kunnen geïnformeerd worden, het vinden van een syndromaal gehoorverlies zou andere testen als ECG, nierecho,... overbodig maken, en meestal is ook een betere medische zorg mogelijk als men bij genetisch onderzoek een afwijking vindt. Bij een mitochondriale 1555A>G mutatie moeten bv. aminoglycoside antibiotica vermeden worden. De behandelende arts kan anticiperen op de te verwachten problemen, gelinkt aan het syndroom. Vaak kan men uit de genetische afwijking ook de configuratie en ernst van het gehoorverlies afleiden: zo kan men bv. voorbereid zijn op progressieve gehoorvermindering. Veel van de voorgaande voordelen gelden trouwens voor het vinden van een etiologie in het algemeen.

Tot 5,3% van alle kinderen met SNHL vertonen een **chromosomale afwijking** (22). Deze kunnen onderzocht worden met karyotypering, waarbij het aantal, de grootte en de vorm van de chromosomen in een cel worden bepaald. Ook microarray is een steeds meer toegepaste techniek: hierbij worden op een glazen plaatje een groot aantal probes geplakt die hybridiseren met fluorescent gemaakte targets. Genexpressie en genoomkarakteristieken kunnen zo worden onderzocht, en submicroscopische deleties/duplicaties kunnen worden opgespoord (7). Karyotypering en/of microarray dienen uitgevoerd te worden als er een vertraagde neuromotorische ontwikkeling is, dysmorphe kenmerken aanwezig zijn en/of bijkomende medische problemen zich manifesteren. De geneticus kan beslissen welke moleculaire en/of andere diagnostiek nodig is. Pre- en posttest counseling is wenselijk. Het screenen naar een **Cx26-mutatie** is relatief eenvoudig (zie 2.3.1.2 Niet-syndromaal), en wanneer het gendefect is bevestigd, kan verder testen³ gestaakt worden, daar dit gehoorverlies niet gepaard gaat met andere symptomen (19). Bij een mild, unilateraal gehoorverlies is het screenen voor deze mutatie betwistbaar, omdat Cx26-mutaties dit slechts zelden als fenotype⁴ hebben (7;19). Als slechts op 1 allel een Cx26-mutatie wordt gevonden, is de correlatie met gehoorverlies niet duidelijk (26). In deze context moet dan gedacht worden aan screenen voor een mutatie in het naburige GJB6-gen, coderend voor Cx30 (7;8;21). Volgens Lin et al. (27) bedraagt de diagnostische winst van deze test 15% bij ernstig tot profound SNHL. In de studie van Preciado et al.(28) en Yaeger et al.(16) werd een gelijkaardig cijfer van ca. 12% gevonden bij patiënten met SNHL, onafhankelijk van de ernst van het gehoorverlies. Een recente studie van King et al. (29) kwam tot een gelijkaardige winst (14%), maar merkte op

³ Oftalmologisch onderzoek wordt meestal wel nog bijkomend uitgevoerd; aangezien afwijkingen vaak separaat van Cx26 mutaties voorkomen.

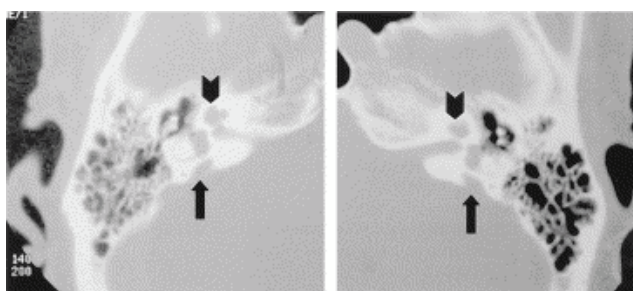
⁴ Cx26 mutaties mogen in deze gevallen echter ook niet worden uitgesloten, gezien de grote fenotypische variabiliteit.

dat de winst voor Cx26 testen veel lager lag in een volwassen populatie. Binnen deze groep kan Cx26 mutatie-onderzoek beperkt worden tot die patiënten met een positieve familiale anamnese of een early onset gehoorverlies.

In het kader van de zich ontwikkelende genetische diagnostiek is **next-generation sequencing** (NGS), waarbij miljoenen DNA sequenties parallel kunnen onderzocht worden in een kort tijdsbestek, een veelbelovende techniek (30). Via NGS wordt het screenen van verschillende genen op mutaties verantwoordelijk voor gehoorverlies efficiënter, goedkoper en sneller. Hoewel deze techniek tot nu toe vooral werd aangewend voor experimentele doeleinden, wordt verwacht dat het snel een prominente plaats zal innemen in de moleculaire diagnostiek. Ook **whole genome sequencing**, waarbij het volledige genoom van een organisme (bij de mens ca. 3 miljard basenparen!) ontrafeld wordt in één keer, is veelbelovend.

2.3.3.4 Beeldvorming

In deze context maakt men gebruik van **CT en MRI**. Beeldvorming kan zeer nuttig zijn in de zoektocht naar de etiologie van gehoorverlies: Lin et al.(27) zagen een diagnostische winst van 24% (CT+MRI) bij patiënten met (zeer) ernstig SNHL. Tot 1/3 van alle SNHL vertoont afwijkingen op beeldvorming (21;22;31). De meest voorkomende afwijkingen die gevonden worden zijn EVA en cochleaire dysplasie, maar ook vestibulaire dysplasieën, en een nauwe meatus acusticus internus komen vaak voor (4;7;21). EVA komt typisch voor bij SLC26A4-mutaties (zie 2.3.1.1 Syndromaal, en 2.3.1.2 Niet-syndromaal), en ook bij het BOR-syndroom, of geïsoleerd (fig. 3). Deze afwijking veroorzaakt kenmerkend volgend gehoorverlies: congenitaal, SNHL, ernstig, snel progressief en soms fluctuerend, meestal bilateraal, verergering door (hoofd)trauma, en vaak geassocieerd met vestibulaire problemen (7). Morfologische afwijkingen van het labrynth, d.i. partitiedefecten, worden ingedeeld volgens Jackler. Mondini dysplasie (1 winding van de cochlea i.p.v. 2,5) is er een andere van, en is ook vaak aanwezig bij het Pendred (of BOR) syndroom (fig. 3) (14).



Figuur 3. CT van het temporaalbeen, met EVA (pijltjes) en Mondini dysplasie (pijlhoofdjes)(14)

MRI en CT zijn *complementair*. Hoewel MRI duurder is en wat meer tijd in beslag neemt dan CT, kan de techniek ook pathologieën identificeren buiten het binnenoor (27). Als cochleaire implantatie wordt overwogen, is MRI meer geschikt dan CT, omdat de aanwezigheid en kwaliteit van de n. VIII beter kan geëvalueerd worden (14;22). Bij zowel CT als MRI is algemene narcose noodzakelijk bij jonge kinderen, waardoor ze best tegelijkertijd worden uitgevoerd, en bij patiënten ouder dan 6 maand (7). Unilateraal gehoorverlies wint diagnostisch meer met beeldvorming, vergeleken met bilaterale verliezen (die eerder in aanmerking komen om te testen voor connexine 26) (4;21;32). Vooral progressieve gehoorvermindering zou meer voordeel hebben met beeldvorming (7;33), en volgens Bamiau et al. (33) zouden ook patiënten met craniofaciale dysmorphieën meer kans hebben op CT-afwijkingen.

Hoewel **renale echografie** niet routinematig wordt aanbevolen, kan dit niet-invasief onderzoek nuttig zijn bij vermoeden van een syndromaal gehoorverlies waarbij de nieren kunnen aangedaan zijn. Bij klinische bevindingen als branchiale afwijkingen, gecombineerd met afwijkende oorschelpen of andere dysmorphieën (wijzend op het BOR-syndroom), wint het uitvoeren van een nierecho aan belang (27). Zonder deze tekenen is een BOR-syndroom echter weinig waarschijnlijk en is een nierecho niet zinvol bij congenitaal gehoorverlies. Indien de slechthorendheid echter een early onset kent, kan het nuttig zijn de echografie uit te voeren, ook zonder uiterlijke kenmerken van het BOR-syndroom.

2.3.3.5 Oftalmologisch onderzoek

40-60% van de kinderen met gehoorvermindering hebben oftalmologische problemen (7;22). Ook een belangrijk aandeel van patiënten met mild/unilateraal gehoorverlies heeft oftalmologische afwijkingen (4). Bovendien zijn mensen met gehoorproblemen meer afhankelijk van hun visuele capaciteiten om het gebrek aan gehoor deels te compenseren. Daardoor wordt oftalmologische evaluatie aangeraden bij ALLE patiënten met gehoorverlies (4;7;22;34;35). Afwijkingen die tijdens een dergelijke evaluatie worden gevonden, kunnen gaan van refractieve stoornissen (meest frequente bevinding (35)), motiliteitsstoornissen, tot specifieke afwijkingen als ‘salt&pepper retinopathie’, glaucoom, cataract,... voor rubella, chorioretinitis voor CMV en toxoplasmose. Bepaalde stoornissen in het oog kunnen ook een idee geven over een achterliggend syndroom (22): dystopia canthorum bij het Waardenburg syndroom, het syndroom van Alport kan gepaard gaan met o.a. anterieure lenticonus,...

Een basisoogonderzoek bestaat uit evaluatie van de gezichtsscherpte en -velden, een indirecte fundoscopie, en het testen van de extraoculaire spiertjes en van de pupilreflexen(22). Deze

wordt uitgevoerd op de leeftijd van 3 maand, 3, 6 en 12 jaar, en zeker bij vertraagde motoriek, positieve familiale anamnese en nachtblindheid (7). In het kader van het Usher syndroom, dat gepaard gaat met retinitis pigmentosa, kan **electroretinografie** (ERG) de eerste tekenen identificeren. Wanneer en óf ERG moet uitgevoerd worden, blijft een punt van discussie. Sommigen adviseren het uitvoeren van een ERG bij bilateraal/ernstig SNHL en vertraagde motorische ontwikkeling (22). De vroegste manifestatie van deze retinitis pigmentosa uit zich echter pas in de vroege tienerjaren (bij Usher type 1), waardoor het aangewezen is deze ERG pas uit te voeren bij kinderen vanaf 6 jaar (7). Bij Usher type 2, waar de oogafwijking meestal pas in de tweede levensdecade optreedt, en gehoorverlies wat milder is, kan ERG eventueel later gebeuren (bv. op 12 jaar), of na alarmtekenen, die men dan ook aan de ouders/patiënt moet uitleggen (tunnelzicht, nachtblindheid,...)(7;22). Andere bronnen dringen echter aan op het zo snel mogelijk uitvoeren van een ERG na de diagnose van (zeer) ernstig SNHL, onafhankelijk van motorische achterstand, zodat interventies kunnen ondernomen worden en de visuele achteruitgang eigen aan het Usher syndroom kan geanticipeerd worden (36;37).

2.3.3.6 Laboratoriumonderzoek

Labo-onderzoek geeft in het algemeen weinig diagnostisch voordeel in de work-up van gehoorverlies (7;19;21;27;31). Congenitale **infecties**(rubella, toxoplasmose,...zie 3.2.1 ToRCHeS) kunnen uit de serologie bepaald worden. Als detectie van CMV geldt als gouden standaard een viruskweek op de urine van de neonaat, tot en met 3 weken na de geboorte. Ook virale culturen uit speeksel zijn mogelijk. Na 3 weken kan men het CMV DNA amplificeren uit de gedroogde bloedstalen op de Guthrie kaartjes, afkomstig van neonatale metabole screening en bewaard tot de leeftijd van 5 jaar (7).

In het kader van SLC26A4 mutaties kan een **perchloraat**test uitgevoerd worden (14;22). Door een fout in het transport van jodium over de apicale membraan van de thyrocyt (door een mutatie in het eiwit pendrine, gecodeerd door het PDS gen), stapelt het jodium op in het cytoplasma, en onder invloed van perchloraat wordt dit jodium afgescheiden. Als meer dan 10% (in de test radioactief) jodium uitgescheiden wordt, ziet men de test als positief. De schildklierafwijkingen komen echter vaak pas later in het ziekteverloop.

Verder kunnen **hematologische** afwijkingen (thalassemie/sikkelcelziekte), **plaatjesafwijkingen** (i.k.v. bv. het Fechtner syndroom met macrothrombocytopenie, leukocyteninclusies, proteïnurie, oogafwijkingen en gehoorverlies) (14), **elektrolytenstoornissen** (bv. Alport syndroom met renaal lijden), **immunologische stoornissen** (bv. auto-immuunlijden), en **metabole** pathologieën (bv. Wolfram of Alström

syndroom, waarbij gehoorverlies samengaat met diabetes)(22), opgespoord worden d.m.v. laboratoriumtesten.

Samenvattend kan men stellen dat routinematige, uitgebreide reeksen aan labo-onderzoeken moeten vermeden worden, en dat men op basis van gegevens uit o.a. anamnese en klinisch onderzoek gerichte laboratoriumonderzoeken moet trachten aan te vragen (19;21;22;27;31).

2.3.3.7 Bijkomende investigaties

Zowel **urineonderzoek** als het **ECG** worden vaak als overbodig en weinig winstgevend gezien; toch kunnen zij, als niet-invasieve testen, de eerste tekenen van levensbedreigende syndromen aantonen: respectievelijk het Alport syndroom(hematurie/proteinurie), en het Jervell en Lange-Nielsen syndroom (verlengd QT-interval)(22;38). ECG wordt zeker uitgevoerd bij congenitaal zeer ernstig gehoorverlies met gedocumenteerde episodes van syncope en/of familiale anamnese van plotse dood. Aangezien het Alport syndroom zich vaak pas op latere leeftijd manifesteert, zijn urinetesten minder zinvol bij congenitaal gehoorverlies, tenzij er duidelijke syndromale kenmerken zijn (7).

2.4 Doelstelling

Niettegenstaande de vele mogelijkheden aan etiologisch onderzoek van gehoorverlies, blijft de oorzaak van slechthorendheid dus nog ongekend in ongeveer 25% van de gevallen. Nochtans is een goede counseling en behandeling van gehoorverlies pas mogelijk als de oorzaak van de aandoening gekend is. Bovendien wordt veel meer winst geboekt met de interventie wanneer die vroeg genoeg kan gestart worden, m.a.w. hoe vroeger men het gehoorverlies detecteert (via screening) en hoe vroeger men een adequate therapie instelt (mede afhankelijk van de gevonden etiologie), hoe meer men de gevolgen van gehoorverlies kan inperken(3). Hoewel veel vooruitgang wordt geboekt wat de ontwikkeling van genetische/moleculaire testen en andere diagnostische mogelijkheden betreft, blijft er een gebrek aan een heldere, systematische aanpak in de evaluatie van gehoorverlies.

Er gebeurt veel onderzoek naar de winst van de verschillende diagnostische testen (4;7;19;21;27;31;39). Hieruit blijkt dat een stapsgewijze aanpak aan te raden is boven een simultaan gebruik van de diagnostische testen.

Met deze thesis wordt verdere optimalisatie van het etiologisch onderzoek van gehoorverlies beoogd. Door inventarisatie van de huidige prevalentie van de verschillende etiologieën van slechthorendheid, en onderzoek naar welke investigaties het best worden gebruikt voor hun diagnose, kan aanvulling en/of verbetering van de huidige diagnostische protocollen mogelijk gemaakt worden.

3. Methodologie

3.1 Algemeen

Met het oog op het behalen van bovenvermelde doelstelling werd een retrospectief onderzoek uitgevoerd, door het opstellen van een elektronische database met patiënten- en testgegevens, verzameld tijdens het otogenetisch spreekuur. Deze werden verkregen uit elektronische en/of papieren patiëntendossiers. Met behulp van gepaste statistische analyse werden de audiologische en patiëntenkenmerken van de studiepoulatie, de uitvoering en uitkomsten van de diagnostische testen en de (eventuele) etiologie van het gehoorverlies geïnventariseerd. Ook de bijdrage van iedere diagnostische test aan de etiologie werd bekeken en onderling vergeleken, met identificatie van eventuele variabelen die invloed hadden op deze diagnostische winst.

Deze studie werd goedgekeurd door het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Gent in augustus 2011 (zie appendix C).

3.2 Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek, voorafgaand en aansluitend op de dataverzameling, had 2 doelstellingen. Enerzijds werd achtergrondinformatie vergaard over genetische en andere oorzaken van gehoorverlies, en de etiologische work-up van ‘idiopathische’ slechthorendheid met het relatief belang van de verschillende diagnostische testen. Anderzijds dienden de publicaties als inspiratie voor het opstellen van de database. De literatuur fungeerde als basis voor het kiezen en classificeren van relevante variabelen voor de beoogde statistische analyse. Door de bevindingen van deze studies, met hun gebreken en lacunes, kon de onderzoeksvraag dus verder afgebakend worden.

Met behulp van de wetenschappelijke zoekrobot **Pubmed** werden volgende zoektermen gecombineerd: ‘hearing loss’, ‘etiology’, ‘congenital’, ‘diagnostic test’ ‘evaluation’. De artikels werden geselecteerd op basis van publicatiedatum (gepubliceerd in de laatste 10 jaar, of ten vroegste 1995 indien zeer relevant), taal (niet-Engelstalige artikels werden geweerd), en relevante inhoud (beoordeeld aan de hand van titel en abstract). Van de meest relevante publicaties werd de referentielijst gescreend op belangrijke ontbrekende artikels voor dit onderzoek. Bovendien werden ook enkele essentiële artikels meegegeven door de promotor. Door middel van een optie in Pubmed werd gedurende de 2 thesijaren de literatuur bijgehouden, om rekening te kunnen houden met eventuele recente bevindingen.

Alle doornomen artikels die konden dienen voor de thesis werden bijgehouden in het

referentieprogramma ‘Reference Manager 12’, waarvan ook gebruik werd gemaakt voor het maken van de bibliografie en verwijzingen in deze masterproef.

3.3 Selectie van de studiepopulatie

De studiepopulatie voor dit onderzoek werd geselecteerd uit de patiëntendatabase van het **otogenetisch spreekuur**, dat maandelijks plaatsvindt in het Universitair Ziekenhuis van Gent. Het betreft een multidisciplinair spreekuur, gewijd aan (vermoedelijk) genetisch gehoorverlies, waarbij zowel een NKO-arts als een medisch geneticus aanwezig zijn. Hier gebeurt een etiologische uitwerking van het gehoorverlies, met behulp van anamnese, klinisch onderzoek, en bijkomende diagnostiek, aangepast aan de consultant.

Alle patiënten die het otogenetisch spreekuur bezochten tussen 3/07/2006 (de datum waarop het spreekuur van start ging) en 4/06/2012 werden gescreend op mogelijke inclusie voor het onderzoek. De personen met **bevestigd gehoorverlies**, onafhankelijk van de karakteristieken van de patiënt of de kenmerken van de gehoorvermindering, werden geïnccludeerd. Er werden ook 9 patiënten geïnccludeerd zonder bevestigd gehoorverlies (twijfelachtige audiometrische resultaten, ontbreken van audiometrische informatie in de dossiers, of indien er counseling gebeurde voor een otogenetisch syndroom waarbij het gehoorverlies (nog) niet was opgetreden). Deze personen hadden echter wel een diagnostische work-up ondergaan, aangezien er een sterk vermoeden was voor (of moleculaire bevestiging van) een syndromale vorm (positieve familiale anamnese, dysmorphe tekenen, CT-afwijkingen,...). Anderzijds werden patiënten van wie de oorzaak van het (vaak transiënt) gehoorverlies duidelijk te achterhalen was zonder verdere diagnostiek (vooral otitis media) uit de studie geweerd, aangezien hier geen onderzoek kon gedaan worden naar winst van diagnostische testen⁵.

Van de 356 patiënten die werden gescreend doorstonden op die manier uiteindelijk **191 personen** de selectie voor de database.

Van deze patiënten werden met behulp van het Elektronisch PatiëntenDossier (EPD) het volgende nagekeken: algemene patiëntengegevens (geslacht, leeftijd,...), audiometrische gegevens, uitvoering en resultaat van diagnostische testen (anamnese met familiale anamnese en navraag risicofactoren, klinisch onderzoek, beeldvorming (CT en/of MRI), genetisch onderzoek, oftalmologisch nazicht, laboratoriumtesten, echo nier, urinetesten, en ECG). Hiervoor werden vooral de conclusies in de consultbrieven bekeken, met eventuele aanvulling vanuit rapporten van de afdeling Medische Genetica, en laboratorium-

⁵Zoals verder in deze thesis te lezen onder ‘Resultaten’ hadden toch een aantal patiënten als uiteindelijke etiologie van hun gehoorverlies ‘sequel van middenoorontsteking’. Deze patiënten werden wel geïnccludeerd in deze studie omdat zij een diagnostisch bilan ondergingen, aangezien er reden was om een genetische oorzaak te vermoeden (dysmorphe tekenen,...)

/beeldvormingdocumenten. De ontbrekende gegevens werden aangevuld met behulp van papieren patiëntendossiers.

3.4 Samenstelling dataset

De gegevens werden elektronisch verwerkt met behulp van het statistisch programma **IBM SPSS** (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0. Alle patiënten werden anoniem ingevoerd met behulp van hun patiëntnummer. De meeste gegevens werden numeriek ingevoerd, via het maken van coderingen en classificaties, om later uniforme statistische analyse mogelijk te maken.

De gegevens werden overgenomen zoals vermeld in de consultbrieven/EPD-gegevens.

De **leeftijd** van iedere patiënt werd berekend aan de hand van diens geboortedatum en de datum bij de start van de evaluatie (in de praktijk meestal de datum van het eerste otogenetisch consult). Deze waarde is interessanter voor deze studie dan de leeftijd bij de start van de diagnose van het gehoorverlies. Bovendien was het niet steeds mogelijk de datum waarop het gehoorverlies werd vastgesteld te achterhalen (aangezien dit vaak ook in andere centra gebeurde). Verder werd ook het tijdsinterval tussen de start van de evaluatie en de bevestiging⁶ van een uiteindelijke etiologie berekend, aan de hand van de respectievelijke data.

Audiometrische gegevens werden genoteerd zoals ze vermeld stonden in het EPD. De gehoor karakteristieken werden dus met verschillende audiometrische technieken verkregen. Ook de ernst van het gehoorverlies werd geciteerd zoals deze werd benoemd in de consultbrieven. Voor de database werd die ernst onderverdeeld volgens de klassieke categorieën (mild=26-40dB, matig=41-55dB, matig ernstig=56-70dB, ernstig=71-90dB, zeer ernstig >90dB). Voor bilateraal gehoorverlies werden de gegevens genoteerd voor de beide oren ('Best Ear' en 'Worst Ear'). Voor statistische analyse werd gebruik gemaakt van de gegevens van het best horend oor (parallel met gelijkaardige studies, o.a. van Wiley et al.(4)), tenzij het unilateraal gehoorverlies betrof.

De frequentie van het gehoorverlies werd geclassificeerd als laagfrequent (<500 Hz), middelfrequent (500-2000 Hz) en hoogfrequent (>2000 Hz). De grens tussen early onset en late onset gehoorverlies werd gesteld op 4 jaar (parallel met pre-/postlinguaal gehoorverlies).

De **risicofactoren** vermeld in dit onderzoek betreffen risicofactoren voor congenitaal gehoorverlies, gebaseerd op deze gepubliceerd door de JCIH in 1994 (zie tabel 1). Hoewel dit zeker niet de meest recente versie van risicofactoren voor gehoorverlies betreft, bleek het de

⁶'Bevestiging' van een etiologie kon zowel moleculair, serologisch, als beeldvormend zijn, maar ook indien op basis van klinische gegevens voldoende evidentie bleek voor een syndromale pathologie (hoewel niet moleculair bevestigd), werd de datum van het consult ingevoerd.

meest relevante te zijn voor deze studie én werden deze risicofactoren ook geciteerd in de consultbrieven.

Enkel indien een duidelijk overervingspatroon te herkennen was voor het gehoorverlies (d.i. familieleden met een gelijkaardige vorm van gehoorverlies), werd de **familiale anamnese** als positief beschouwd. Dit werd zowel nagegaan via bevraging als door het opstellen van een stamboom van de familie. Indien de patiënt geadopteerd was, of de moeder een IVF had ondergaan, werd de familiale anamnese als onduidelijk weergegeven.

Het **genetisch onderzoek** werd onderverdeeld in resultaten verkregen vanuit genmutatie-onderzoek, karyotypering en microarray. Hoewel Cx26 mutatie-onderzoek reeds vervat zat in het eerste, werd deze toch ook apart bekeken op diagnostische winst en resultaten, gezien deze ook in de literatuur vaak geïsoleerd wordt vergeleken.

Ten slotte werd een gehoorverlies als **syndroomaal** benoemd wanneer dysmorfe tekenen, geassocieerde pathologieën en/of een positieve familiale anamnese aanwezig waren, ongeacht de eventuele moleculaire bevestiging van het otogenetisch syndroom.

3.5 Statistische analyse

Ook hier werd gebruik gemaakt van IBM SPSS 20.0, zowel voor het uitvoeren van de beschrijvende en inductieve statistiek, als voor de grafische voorstellingen. 6 Staafdiagrammen werden opgesteld m.b.v. Microsoft Office Word 2007.

Voor de **beschrijvende statistiek** werd vooral gebruik gemaakt van frequentiedistributies, met eventuele selectie van relevante subpopulaties. De resultaten werden zowel in absolute als in relatieve cijfers weergegeven. Voor de illustratie van de verdeling van de leeftijden van de studiepoulatie werd een histogram aangewend. De overige grafische voorstellingen gebeurden met een staaf- of taartdiagram.

Gezien in de dataset frequent gebruik gemaakt werd van coderingen, is het merendeel van de variabelen categorisch. Daarom werd voor de **inductieve statistiek** meestal gebruik gemaakt van de Fisher's Exact en de Chi-kwadraat test (waarbij telkens werd nagegaan of aan de voorwaarden voor deze laatste test werd voldaan). Er werd telkens tweezijdig getest en de gegevens werden als significant beschouwd indien $P \leq 0,05$. Om de gegevens te kunnen interpreteren, werd ook telkens gebruik gemaakt van een kruistabel, waarbij kolompercentages werden uitgezet (telkens werd de onafhankelijk variabele in de kolommen weergegeven). De bekomen informatie werd geïllustreerd aan de hand van een staafdiagram. Voor 1 ordinale variabele (in het onderzoek naar de relatie tussen CT-afwijkingen en de ernst van het gehoorverlies) werd naast de Chi-kwadraat en Fisher's Exact test ook gebruik

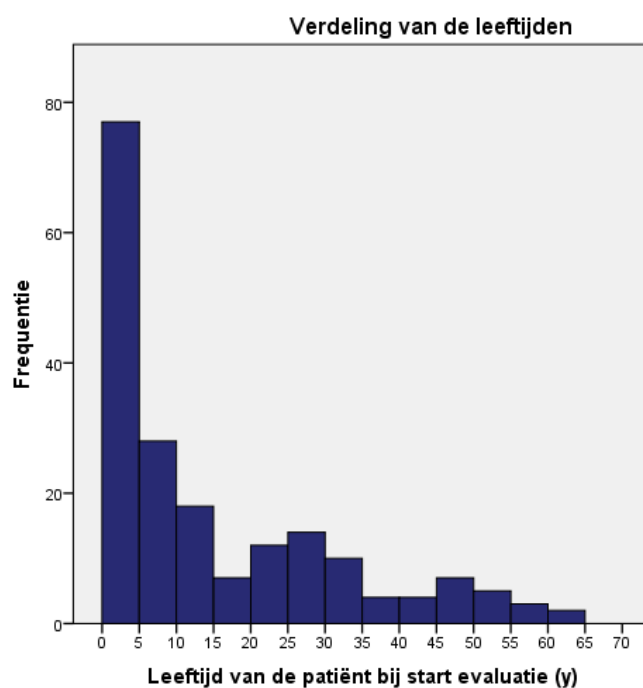
gemaakt van de Spearman correlatiecoëfficiënt. Ook hier werd het significantieniveau ingesteld op 0,05.

Voor de volledigheid dient hier vermeld te worden dat bij dit onderzoek geen enkele vorm van financiële sponsoring aanwezig was.

4. Resultaten

4.1 Studiepopulatie

191 Patiënten werden geïnccludeerd in de studie. De verdeling van hun leeftijden bij de start van de evaluatie van het gehoorverlies wordt weergegeven in figuur 4. Hieruit blijkt dat de meeste patiënten een zeer jonge leeftijd hadden; de gemiddelde **leeftijd** bedroeg 14,2 jaar (SD 16,50 jaar). 50% van de populatie was tussen 0 en 6 jaar oud, en driekwart van de populatie was jonger dan 27 jaar. De maximumleeftijd bedroeg 61 jaar. 55,5% (n=106) van de populatie waren **vrouwen**.



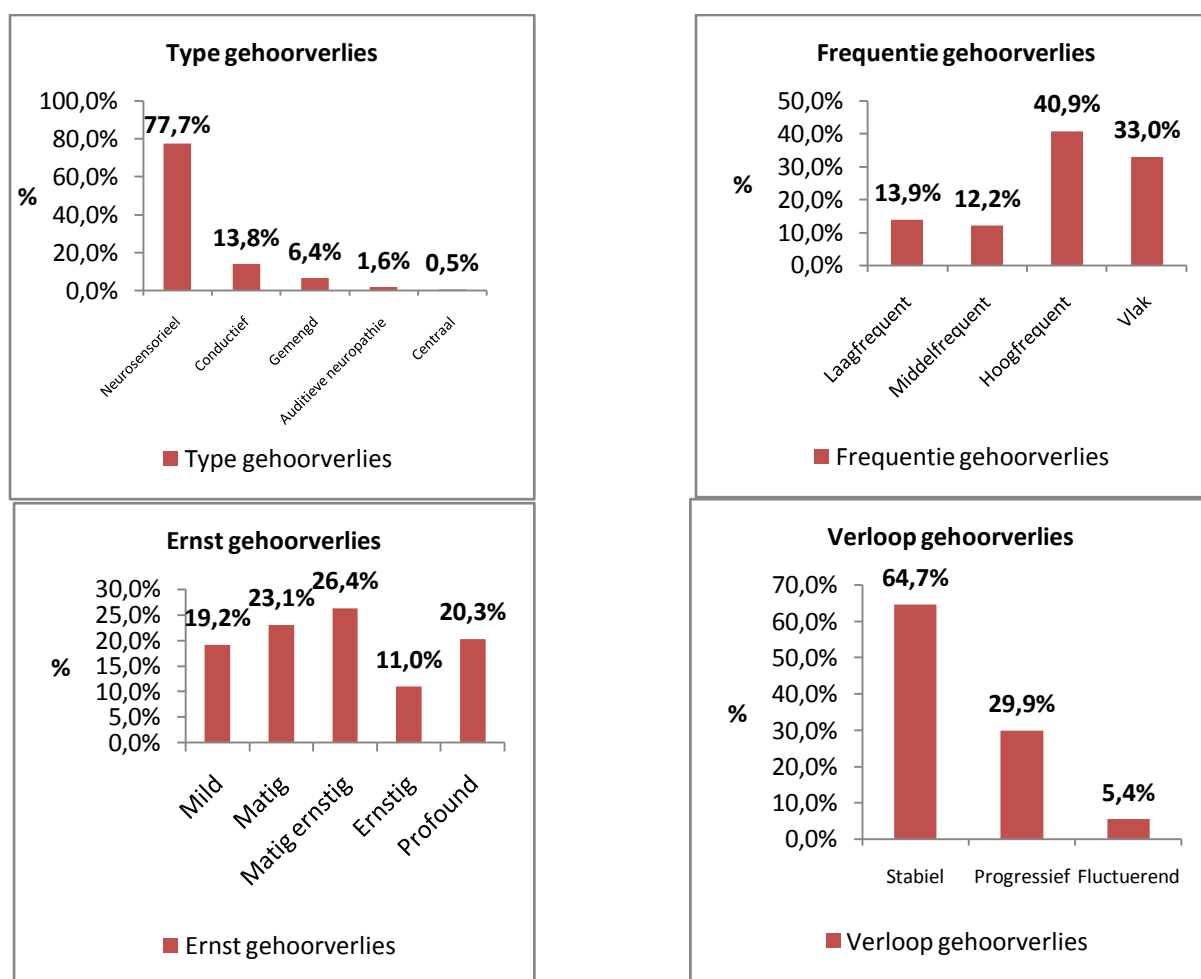
Figuur 4. Histogram: leeftijd van de studiepopulatie

4.2 Kenmerken van het gehoorverlies

76,5% (n=143) van de slechthorenden had een **bilateraal** gehoorverlies, waarvan 80,4% (n=115) een symmetrisch gehoorverlies betrof. Bij de unilaterale gehoorvermindering had een lichte meerderheid (54,5%, n=24) een verlies aan het rechteroor.

Bij 86,3 % (n=164) betrof het een **early onset** gehoorverlies.

De overige kenmerken van het gehoorverlies in de studiepopulatie zijn te zien in figuur 5.



Figuur 5. Kenmerken van het gehoorverlies van de studiepopulatie

Hieruit blijkt dat de overgrote meerderheid een **neurosensorieel** gehoorverlies had (77,7%, n=146), maar een niet te onderschatten 13,8% (n=26) betrof conductief gehoorverlies. Slechts 1 patiënt (0,5%) had een centrale gehoorvermindering. Van 115 patiënten was de frequentie van het gehoorverlies duidelijk; de meeste slechthorendheid situeerde zich in het **hoogfrequente** gebied (40,9%, n=47). Ook vlak gehoorverlies kwam in 33,0% (n=38) gevallen voor. De verdeling van de ernst van de slechthorendheid voor de best horende oren (of de enig slechthorende oren) was min of meer uniform: een lichte meerderheid ging uit naar de **matig ernstige** vorm (26,4%, n=48), een ernstige slechthorendheid (11,0%, n=20) kwam het minst voor. Van 9 personen kon de ernst van het gehoorverlies niet gespecificeerd worden⁷. Bij bilateraal gehoorverlies was ook de ernst van het verlies voor het slechtste oor vrij uniform verdeeld; hier was matig gehoorverlies het meest vertegenwoordigd met 27,9%

⁷Deze patiënten hadden als uiteindelijke etiologie: Velo-Cardio-Faciaal syndroom (of syndroom van DiGeorge), Cat Eye syndroom, 4 vermoedelijk syndromale vormen zonder moleculaire bevestiging (1 met atresie van de gehoorgang, 1 met een plomp vestibulum op CT, 2 met EVA), Waardenburg I syndroom, idiopathisch, en een compound heterozygote Cx26 mutatie.

(n=39). De meesten hadden een gehoorvermindering dat **stabiel** bleef over de tijd (64,7%, n=119).

4.3 Kenmerken van de diagnostische testen

Een samenvatting is te vinden in tabel 2 en figuur 6. De resultaten worden besproken voor iedere test afzonderlijk.

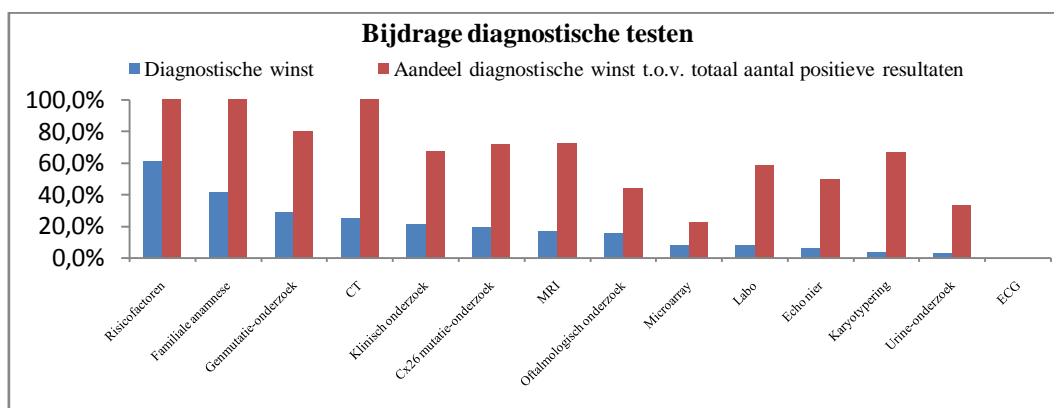
	Voltooid	Positieve resultaten (X)	Diagnostische winst ⁴ (Y)	Y/X
Familiale anamnese¹	95,3%	41,8% (n=76)	41,8% (n=76)	100%
Risicofactoren	100%	61,3% (n=117)	61,3% (n=117)	100%
Klinisch onderzoek²	100%	30,8% (n=59)	20,9% (n=40)	67,8%
Genmutatie-onderzoek	74,9%	35,7% (n=51)	28,7% (n=41)	80,4%
Cx26 mutatie-onderzoek	61,8%	27,1% (n=32)	19,5% (n=23)	71,9%
Karyotypering	34,0%	4,6% (n=3)	3,1% (n=2)	66,6%
Microarray	26,2%	36,0% (n=18)	8,0% (n=4)	22,2%
CT	59,2%	24,8% (n=28)	24,8% (n=28)	100%
MRI	50,8%	22,7% (n=22)	16,5% (n=16)	72,7%
Oftalmologisch onderzoek	60,2%	35,7% (n=41)	15,7% (n=18)	43,9%
Labo³	45,5%	13,7% (n=12)	8,0% (n=7)	58,3%
ECG	17,3%	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	/
Echo nier	26,2%	12,0% (n=6)	6,0% (n=3)	50,0%
Urine-onderzoek	18,9%	8,4% (n=3)	2,8% (n=1)	33,3%

¹familieleden met gelijkaardig gehoorverlies (inclusief stamboomanalyse)

²dysmorfe tekenen wijzend op syndromale etiologie en/of relevante NKO-afwijkingen

³infecties met mogelijks weerslag op het gehoor en/of labo-afwijkingen wijzend op syndromale etiologie

⁴aantal positieve resultaten dat bijdroeg tot etiologie



Figuur 6. Bijdrage diagnostische testen (zie ook tabel 2)

4.3.1 Anamnese en klinisch onderzoek

De **familiale anamnese** voor een gelijkaardig gehoorverlies als de patiënt (met stamboomanalyse) was in 182 gevallen duidelijk⁸ (95,3%). Een minderheid van 41,8% (n=76) was hiervan positief, maar alle resultaten droegen bij tot de uiteindelijke etiologiestelling; die

⁸Bij de resterende 9 patiënten gebeurde adoptie (n=3) of IVF (n=1), of werd de FA niet teruggevonden (n=5).

vooral (vermoedelijk) genetisch⁹ was. De aanwezigheid van **risicofactoren** droeg in 61,3% (n=117) van de gevallen (alle positieve resultaten) in meer of mindere mate bij tot het vinden van de oorzaak van het gehoorverlies. In de meerderheid van de gevallen waren deze risicofactoren echter niet de belangrijkste factor van de etiologie; het gehoorverlies was slechts in 5 gevallen te wijten aan de aanwezigheid van deze risicofactoren alleen. Bij 40 patiënten (20,9%) werden **dysmorfe kenmerken** gevonden die bijdroegen tot de etiologie; dit was 67,8% van alle positieve resultaten uit het klinisch onderzoek. De tekenen die bijdroegen waren ofwel deel van een syndromale etiologie, ofwel op een rechtstreekse manier betrokken bij het gehoorverlies (palatoschisis en middenoorontstekingen met hun sequellen, een trommelvliesperforatie,...).

4.3.2 Genetisch onderzoek

Voor het mutatie-onderzoek werd nagegaan of de onderzoeken zijn gebeurd op indicatie van de voorgestelde criteria door het Centrum Medische Genetica van Antwerpen (zie appendix D). De resultaten zijn te zien in tabel 3. In het algemeen kan men stellen dat telkens bij minimum de helft van de gevallen de criteria aanwezig zijn. Uitzonderingen hierop vormen de schildklierafwijkingen bij *SLC26A4* mutatie-onderzoek, en de diabetes mellitus en optische atrofie bij *WFS1* mutatie-onderzoek.

Tabel 3. Aanwezigheid criteria DNA diagnostiek (zie appendix D)

	Frequentie
Cx26 mutatie-onderzoek (n=118)	Type gehoorverlies: neurosensorieel 92,4% (n=109)
	Onset gehoorverlies: early 93,2% (n=110)
	Niet-syndromaal gehoorverlies 83,9% (n=99)
COCH mutatie-onderzoek (n=4)	Onset gehoorverlies: early 50,0% (n=2)
	Geassocieerde vestibulaire problemen 100,0% (n=4)
SLC26A4 mutatie-onderzoek (n=15)	Onset gehoorverlies: early 73,3% (n=11)
	Goiter en/of afwijkende schildkliertest 20,0% (n=3)
	Afwijkende CT/MRI (Mondini dysplasie en/of EVA) 66,7% (n=10)
WFS1 mutatie-onderzoek¹⁰ (n=6)	Diabetes mellitus 33,3% (n=2)
	Optische atrofie 0,0% (n=0)
	Frequentie gehoorverlies: laagfrequent 83,3% (n=5)

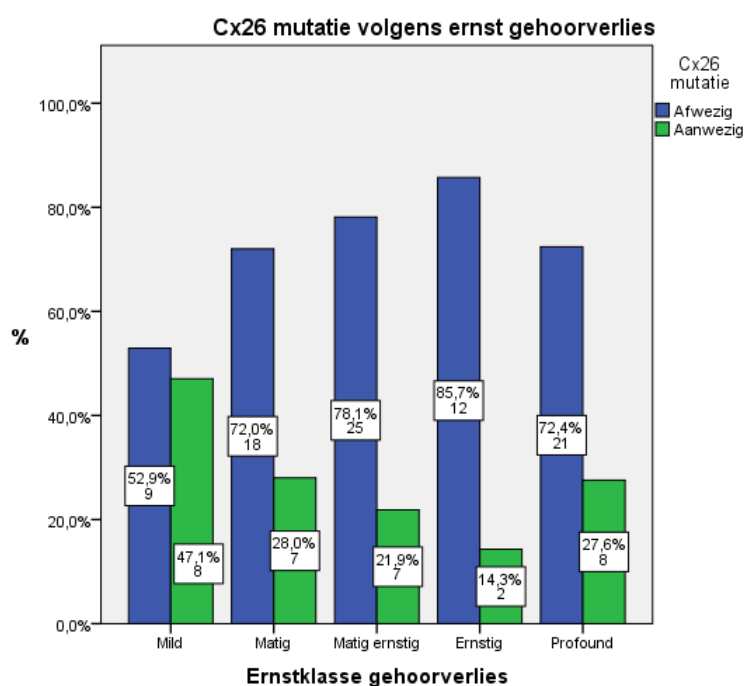
⁹2 hadden een onduidelijke etiologie (meerdere factoren konden de oorzaak zijn), en 1 was het gevolg van afwijkingen in de middenoor-structuur, maar dit was te wijten aan neurofibromatose.

¹⁰Een WFS1 mutatie kan ook geïsoleerd gehoorverlies geven (DFNA6/14; zie appendix E)

	Type gehoorverlies: neurosensorieel	100,0% (n=6)
	(vermoedelijk) AD overervingspatroon	83,3% (n=5)

De aanwezigheid van **genmutaties** werd bij 143 patiënten (74,9%) nagegaan; bij 51 van hen (35,7%) werd een mutatie gevonden, wat in 80,4 % (n=41) bijdroeg tot het vinden van een etiologie. Wanneer men kijkt naar de kenmerken van een **Cx26 mutatie-onderzoek** alleen (uitgevoerd in 61,8% van de studiepopulatie), ligt de diagnostische winst iets lager maar nog steeds hoog: hier droeg 71,9% van alle positieve resultaten bij tot de etiologie. Geïsoleerde bevindingen, die niet verklarend werkten voor het gehoorverlies, betroffen steeds heterozygote mutaties voor autosomaal recessief overgeërfde genen¹¹.

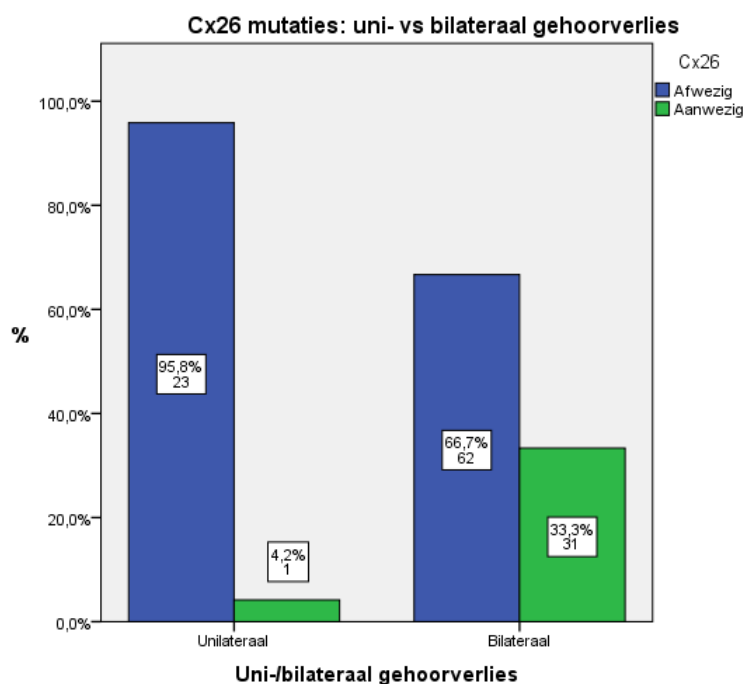
Er kon geen relatie gelegd worden met de ernst van het gehoorverlies en het vinden van Cx26 mutaties (P=0,286). In figuur 7 kan men wel zien dat het aantal Cx26 mutaties daalde met stijgende ernst van het gehoorverlies, om weer licht te stijgen bij zeer ernstige gevallen.



Figuur 7. Verdeling van de aanwezigheid van Cx26 mutaties volgens de ernst van het gehoorverlies

Er werden echter sterk significant meer Cx26 mutaties gevonden indien het bilateraal gehoorverlies betrof (P=0,004). Dit wordt geïllustreerd in figuur 8.

¹¹1 geval betrof een compound heterozygote mutatie waarbij twijfel bestond over de pathogeniciteit van de mutaties.



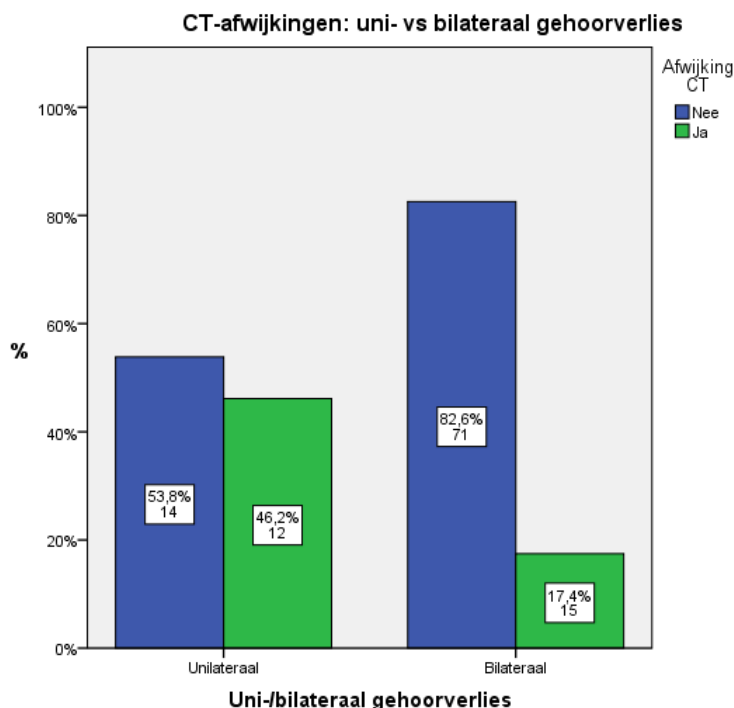
Figuur 8. Meer Cx26 afwijkingen bij bilateraal gehoorverlies

Karyotypering en microarray werden voor respectievelijk 34,0% en 26,2% van de populatie uitgevoerd. Bij karyotypering waren 3 afwijkingen te vinden (4,6%), waarvan 2 pathologisch waren voor het gehoorverlies. Microarray resulteerde in meer positieve resultaten (36,0%, n=18), maar slechts 4 (22,2% van de gevonden afwijkingen) waren bijdragend tot de etiologie: een Cat Eye syndroom, een Velo-Cardio-Faciaal syndroom, een deletie op de lange arm van chromosoom 13, en een mozaïektrisomie op chromosoom 8, verantwoordelijk voor afwijkingen van de middenoorstructuren.

4.3.3 Beeldvorming

CT en MRI werden ongeveer in de helft van de gevallen uitgevoerd (respectievelijk 59,2% en 50,8%). Alle 28 gevonden afwijkingen bij CT (n=24,8%) droegen bij tot het gehoorverlies. Bij MRI was deze diagnostische winst merkkelijk lager: van de 22 afwijkingen (22,7%) waren 16 bevindingen (72,7% van alle positieve resultaten) relevant voor de slechthorendheid. De geïsoleerde bevindingen betroffen een atrofie van het chiasma opticum, en in 5 gevallen een structurele afwijking van de hersenen.

In tegenstelling tot de Cx26 mutaties (zie figuur 8), werd gevonden dat CT-afwijkingen meer voorkwamen bij unilateraal gehoorverlies (sterk significant resultaat, $P=0,003$). Dit is te zien in figuur 9: 46,2% van de unilaterale slechthorenden bij wie een CT werd uitgevoerd, had een afwijking, vergeleken met 17,4% bij bilateraliteit.

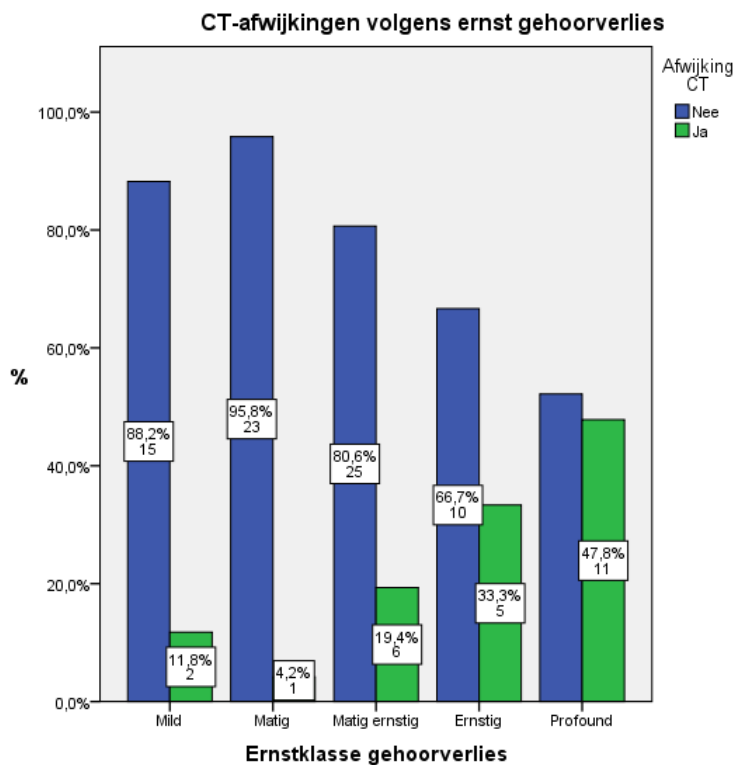


Figuur 9. Meer CT-afwijkingen bij unilateraal gehoorverlies.

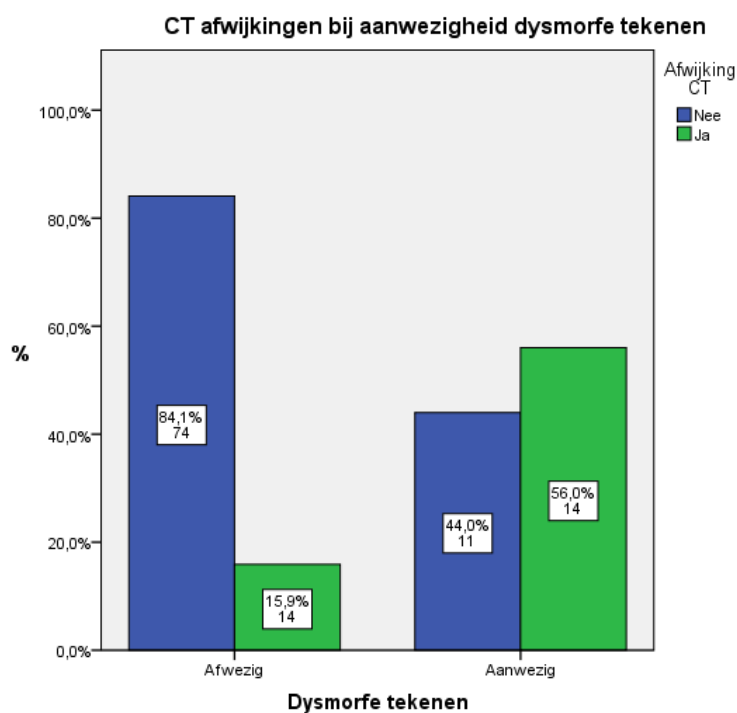
Er kon geen relatie bevestigd worden tussen het aantal bevindingen op CT en het verloop van de slechthorendheid in de tijd ($P=0,220$). Er bleek echter wel een trend te zijn van toenemende afwijkingen op CT bij een stabiel gehoorverlies (27,9%, $n=19$), vergeleken met progressief gehoorverlies (17,5%, $n=7$).

Ook werd nagegaan of er een verband kon gevonden worden tussen het aantal positieve CT-resultaten en de ernst van het gehoorverlies. Er werd gevonden dat er meer CT-afwijkingen aanwezig waren naarmate de gehoorvermindering ernstiger werd, zowel via de Chi-kwadraat test (sterk significant resultaat, $P=0,004$) als via de Spearman correlatiecoëfficiënt die 0,344 bedroeg (zeer sterk significant resultaat, $P<0,001$)(figuur 10).

Ten slotte kon ook een relatie aangetoond worden tussen het aantal CT-bevindingen en de aanwezigheid, al dan niet, van dysmorphe tekenen. Hierbij waren er zeer sterk significant meer CT-afwijkingen indien er ook afwijkingen waren bij het klinisch onderzoek ($P<0,001$). Dit is ook te zien op figuur 11: bij 56,0% ($n=14$) van de personen met dysmorphieën was iets afwijkends te zien op CT, tegenover 15,9% ($n=14$) bij de andere groep.



Figuur 10. Meer CT-afwijkingen naarmate ernstiger gehoorverlies.



Figuur 11. Meer CT-afwijkingen bij aanwezigheid van dysmorphe tekenen.

Een **echo van de nier** werd slechts uitgevoerd bij 50 personen (26,2%): 24 hiervan (48%) hadden dysmorphe tekenen (vormen van microtie), en 3 (6%) een positieve familiale anamnese voor nierafwijkingen. Van de 6 gevonden afwijkingen (12,0%) was de helft van belang voor

het gehoorverlies. Deze 3 gevallen waren een Townes-Brockssyndroom, en 2 familieleden met een gelijkaardig gehoorverlies en nierafwijkingen, die waarschijnlijk een (niet moleculair bevestigd) otogenetisch syndroom hadden. Bevindingen die geen bijdrage leverden tot de slechthorendheid waren een angiomyolipoom, een ont dubbelde ureter zonder functionele weerslag, en een specifieke hypoechogene densiteit. Deze laatste patiënt bleek uiteindelijk te lijden aan het Alport syndroom, met afwijkende urinetesten, maar de afwijkingen op echo kon niet in verband worden gebracht met het syndroom.

De onset van het gehoorverlies bleek niet gecorreleerd met het vinden van afwijkingen op de nierecho ($P=0,107$), hoewel hier dient vermeld te worden dat met zeer kleine steekproefaantallen werd gewerkt ($n=5$ in de late onset groep, vergeleken met $n=44$ in de early onset groep)(zie ook 5. Discussie). De verdeling van relevante en niet-relevante bevindingen was vergelijkbaar voor beide groepen.

4.3.4 Oftalmologisch onderzoek

Dit was de tweede meest uitgevoerde diagnostische test, na genmutatie-/Cx26 mutatie-onderzoek, additioneel aan anamnese en klinisch onderzoek. 115 personen (60,2%) werden doorverwezen naar een oftalmoloog. Deze vond bij 41 patiënten (35,7%) een oogafwijking, waarvan 18 (43,9% van de afwijkingen) een oftalmologische stoornis had die kon gelinkt worden aan het gehoorverlies. De geïsoleerde bevindingen waren vooral refractiestoornissen (meestal myopie), hoewel sommige refractiestoornissen wel konden gerelateerd worden aan het gehoorverlies (via een positieve familiale anamnese van gelijkaardige gehoorverliezen en oogafwijkingen).

4.3.5 Laboratoriumonderzoek

Van de 87 mensen (45,5%) die een labotest ondergingen in het kader van een etiologische work-up, had slechts 8,0% ($n=7$) een resultaat dat bijdroeg tot de oorzaak van het gehoorverlies. Dit vormde 58,3% van alle labo-afwijkingen. Het betrof een CMV-infectie (2 patiënten), een infectie door *Borrelia burgdorferi* (ziekte van Lyme), insulineresistentie in het kader van een WFS1 mutatie, en 3 patiënten met schildklierafwijkingen in de context van een syndromale pathologie.

4.3.6 Bijkomende investigaties

Het ECG droeg in deze studie niet bij tot het vinden van een etiologie; 17,3% van de populatie ($n=33$) onderging een ECG, maar deze kon bij niemand een afwijking aantonen. Bij 36 patiënten (18,9%) werden **urinetesten** uitgevoerd, maar bij slechts 3 ervan (8,4%)

werden afwijkingen gevonden. Bovendien droeg maar 1 resultaat bij tot het vinden van de etiologie, in casu het Alport syndroom.

4.4 Resultaten van de diagnostische testen

4.4.1 Etiologie

Tabel 4. Beschrijvende statistiek van het tijdsinterval tussen de start van de gehoorsevaluatie en de bevestiging van de etiologie.

Tijdsinterval tussen start evaluatie en bevestiging etiologie(m)(n=68)	
gemiddelde	10,4
mediaan	3,5
SD	20,09
range	115
minimum	-4
maximum	111
percentielen	
25	1
50	3,5
75	9

Van 68 personen (35,6%) kon met zekerheid een definitieve etiologie gesteld worden; de gegevens over het **tijdsinterval** tussen de start van de gehoorsevaluatie (de datum van het eerste etiologisch consult) en deze bevestiging zijn te zien in tabel 4. Het duurde gemiddeld 10,4 maand (SD 20,09 maand) vooraleer een diagnose kon bevestigd worden. Dit tijdsinterval varieerde van -4 maand¹² tot 111 maand¹³. Driekwart van deze gehoorverliezen werd echter binnen een termijn van 9 maanden etiologisch verklaard.

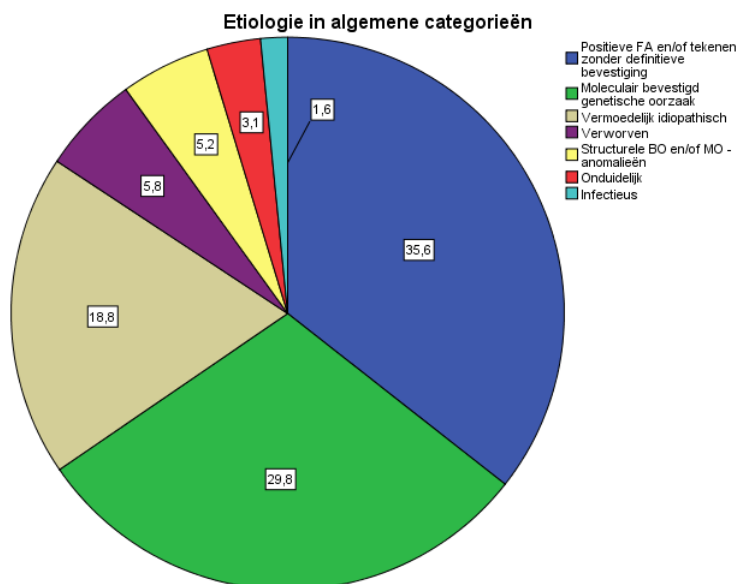
Aan alle patiënten werd een etiologie toebedeeld, in **algemene categorieën** (fig. 12). Hierbij werd de top 3 samengesteld uit een vermoedelijk genetische pathologie (geen bevestiging, maar sterke aanwijzingen voor een genetische oorzaak)(35,6%, n=68), een moleculair bevestigde genetische etiologie (29,8%, n=57), en de onbekende oorzaken (18,8%, n=36).

Infectieuze (CMV of ziekte van Lyme) en verworven (perinatale en/of omgevingsfactoren, otitis-sequellen) oorzaken maakten 7,4% uit van alle etiologieën (n=14). Een onduidelijke etiologie betekent dat meerdere factoren konden bijgedragen hebben tot het gehoorverlies, en er twijfel bestond over welk element de belangrijkste bijdrage leverde (in 3,1% van de

¹²Een negatief interval duidt op het eerder stellen van de diagnose dan de start van de gehoorsevaluatie. Bij 1 persoon werd een Cx26 mutatie gezocht (en gevonden) voor een positieve familiale anamnese, bij de andere patiënt werd het Alport syndroom gevonden wegens functionele nierafwijkingen.

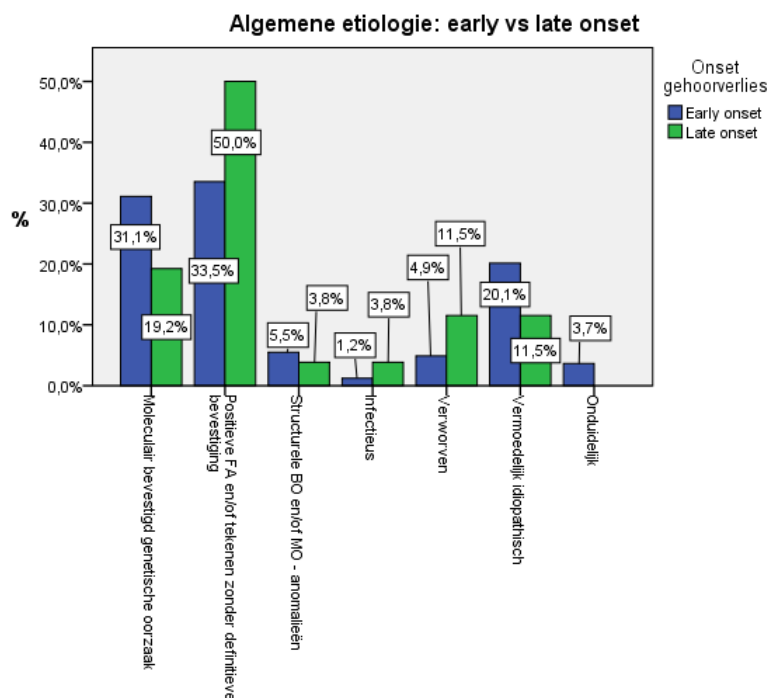
¹³Deze patiënt werd uit het oog verloren na initiële evaluatie, en pas jaren later kwam de etiologische vraag terug.

gevallen, n=6). Bij de structurele binnen- en/of middenooranomalieën moet worden opgemerkt dat deze ook konden kaderen in een syndromale/genetische pathologie, dat dan echter niet kon bevestigd worden.



Figuur 12. Verdeling van de algemene etiologieën, in % (MO = middenoor, BO = binnenoor).

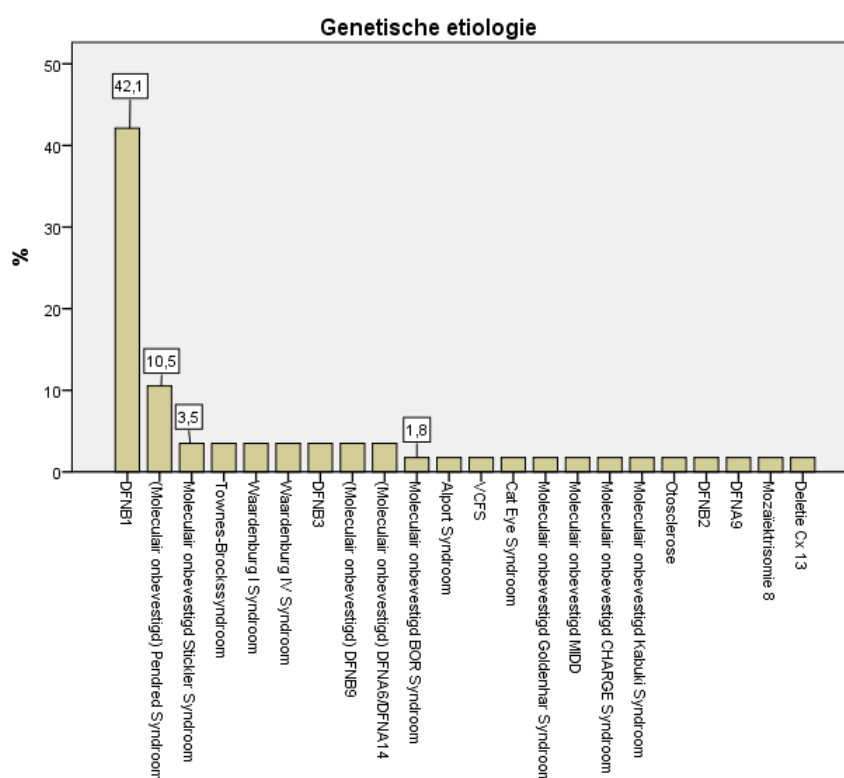
De verdeling van de etiologieën **volgens de aanvang** van het gehoorverlies wordt weergegeven in figuur 13.



Figuur 13: Verdeling van de algemene etiologieën volgens onset van het gehoorverlies.

Procentueel komen infectieuze en verworven oorzaken meer voor bij late onset gehoorverliezen, maar dit gaat over lage verschillen in absolute aantallen. Bij slechthorendheid met late aanvang was de infectieuze oorzaak *Borrelia Burgdorferi*, voor de early onset CMV. Ook de moleculair onbevestigde genetische oorzaken kwamen meer voor bij late onset slechthorenden.

De **genetische etiologieën** (n=57) die in de studiepopulatie voorkwamen werden uitgezet in figuur 14. Een aantal hiervan werden moleculair bevestigd, andere konden op klinische gronden met vrij grote zekerheid toegewezen worden (zie hierboven)¹⁴.



Figuur 14. Verdeling van de moleculair bevestigde genetische etiologieën

De meest voorkomende oorzaak was een Cx26 mutatie met een frequentie van 42,1% (n=24). Daarna volgde het Pendred syndroom (10,5%, n=6); hierbij had slechts 1 persoon een biallelische SLC26A4 mutatie¹⁵. De resterende personen hadden een heterozygote mutatie (n=4), of een normaal mutatie-onderzoek (n=1), maar hadden altijd EVA. Schildklierafwijkingen waren steeds afwezig.

¹⁴Hierbij kon de genetische/syndromale oorzaak echt benoemd worden, in tegenstelling tot de vermoedelijk genetische etiologieën, waarbij enkel het overervingspatroon kon afgeleid worden. ‘Moleculair bevestigd’ dient dus iets ruimer geïnterpreteerd te worden dan bevestiging door genetisch onderzoek.

¹⁵Deze patiënt had (nog) geen schildklierafwijkingen, dus in theorie kon dit ook niet-syndromaal verlies betreffen (DFNB4).

De nog niet besproken syndromen/genmutaties worden verklaard in appendix E. De resterende aandoeningen kwamen steeds bij 1 (1,8%) of 2 (3,5%) perso(o)n(en) voor. Bij het Townes-Brockssyndroom, Waardenburg IV syndroom, DFNB3 en DFNA6/DFNA14 ging het echter steeds om 2 familieleden.

Bij de **vermoedelijk genetische etiologieën** hadden de meesten een syndromale vorm van slechthorendheid (n=24, 35,3%), dat niet verder kon gespecificeerd/bevestigd worden. 22 personen (32,4%) hadden een duidelijk AD overervingspatroon voor het gehoorverlies, maar konden evenmin toegewezen worden aan een specifiek genetische oorzaak. Hetzelfde gold voor 12 personen met AR gehoorverlies (17,6%), en 6 personen met erfelijk gehoorverlies, zonder duidelijk overervingspatroon (8,8%). Ten slotte kon van 4 personen binnen deze groep (5,9%) gesteld worden dat het gehoorverlies kaderde in een AR overgeërfd syndroom.

72,3% van de globale studiepoulatie had een **niet-syndromale** gehoorvermindering (n=138). Deze cijfers includeren echter ook patiënten zonder enig genetische component als oorzaak voor het gehoorverlies (infectieuze gehoorverliezen,...). Wanneer geselecteerd werd voor de (vermoedelijk) genetische etiologieën (n=125), daalde het aandeel niet-syndromale gehoorverliezen tot 58,4% (n=73).

Bij de syndromale gehoorverliezen (n=53) hadden 37 patiënten dysmorfe tekenen (69,8%).

4.4.2 Anamnese

In tabel 5 worden de absolute en relatieve frequenties van de **overervingspatronen van het gehoorverlies** in deze populatie weergegeven. Van 90 patiënten (47,1%) werd een (vermoedelijk) overervingspatroon genoteerd; deze werden voornamelijk verkregen via een familiale anamnese en het opstellen van een stamboom (n=76).

De uiteindelijke etiologie bij deze patiënten was meestal genetisch. Bij 21 patiënten werd echter een ‘onduidelijk’ overervingspatroon genoteerd¹⁶: sommigen uit deze groep hadden een andere oorzaak voor hun gehoorverlies¹⁷.

Vanzelfsprekend is niet bij alle patiënten met (vermoedelijk) genetisch gehoorverlies een overervingspatroon duidelijk: in deze gevallen is de aandoening de novo ontstaan of is er sprake van een AR gehoorverlies zonder klinische manifestatie bij de voorouders.

¹⁶IVF/adoptie/onvindbare informatie (n=9), duidelijk erfelijk gehoorverlies maar ‘normale’ familiale anamnese (n=2), of positieve familiale anamnese maar compatibel met meerdere overervingspatronen (n=10)

¹⁷Middenoorproblematiek (n=2) of idiopathisch (n=1)

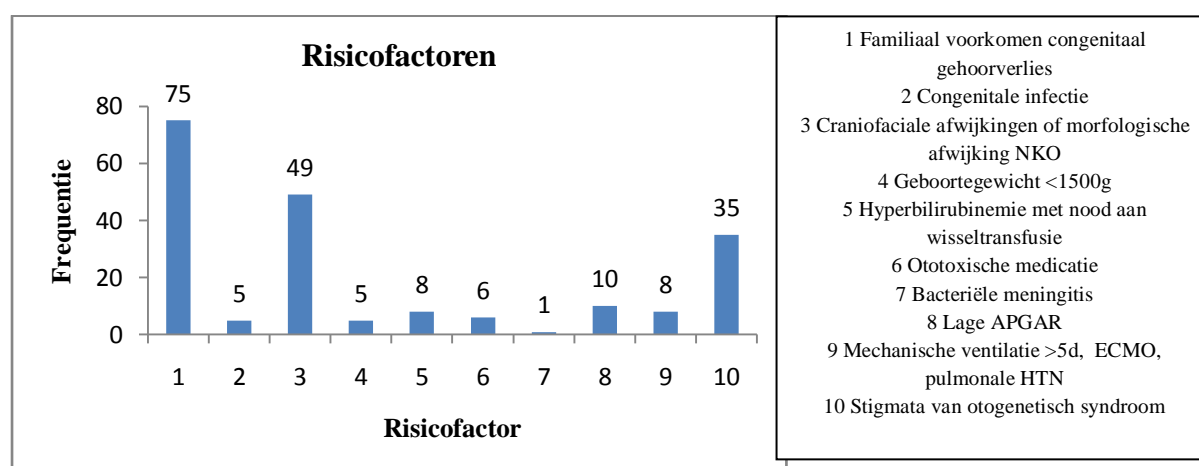
De X-gebonden pathologie betrof een patiënt met het Alport syndroom, de vermoedelijk mitochondriaal overgeërfde afwijking was een onbevestigd MIDD¹⁸.

	Frequentie	%
Vermoedelijk ¹ AD	26	28,9
Onduidelijk	21	23,3
Vermoedelijk AR	18	20,0
AR	14	15,6
AD	9	10,0
X-gebonden	1	1,1
Vermoedelijk MT	1	1,1
Totaal	90	100,0

¹De term 'vermoedelijk' werd enkel weggelaten indien het overervingspatroon werd bewezen door een bevestigde (moleculair, of voldoende klinische aanwijzingen) etiologie

Ook de aanwezigheid van **consanguïteit** bij de ouders werd genoteerd: deze kwam naar voor bij 6,3% van de patiënten (n=12).

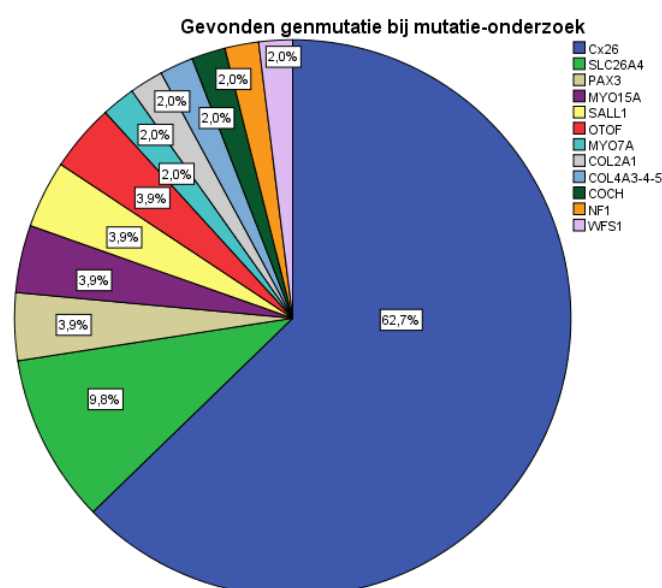
117 patiënten (61.3%) bleken één of meerdere **risicofactor(en)** voor congenitaal gehoorverlies te bezitten. Hierbinnen waren bij een groot aantal (45.3%, n=53) meerdere risicofactoren aanwezig. De absolute frequentie van de verschillende risicofactoren wordt weergegeven in figuur 15. Uit de grafiek blijkt dat respectievelijk een positieve familiale anamnese, craniofaciale/NKO afwijkingen, en stigmata van otogenetische syndromen de top 3 uitmaakten van de meest aanwezige risicofactoren.



Figuur 15. Risicofactoren voor congenitaal gehoorverlies: absolute frequentie in de populatie.

¹⁸Maternally Inherited Diabetes and Deafness (zie ook appendix E)

4.4.3 Genetisch onderzoek



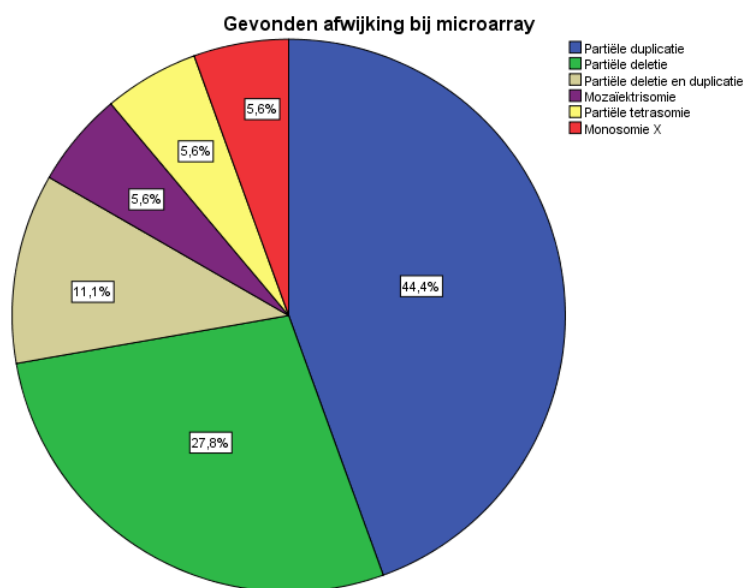
Figuur 16: Verdeling van de gevonden genmutaties bij mutatie-onderzoek

Bij 51 patiënten (26,7% van de totale populatie) werd een afwijking bij **genmutatie-onderzoek** gedetecteerd; de verdeling van deze mutaties is te zien op figuur 16. Vooral **Cx26 mutaties** werden vaak gevonden (62,7%, n=32); deze betroffen meestal compound heterozygote mutaties (40,6%, n=13) en homozygote c35delG mutaties (21,9%, n=7). Heterozygote c35delG mutaties werden in 4 patiënten gevonden (12,1%). De resterende gedetecteerde Cx26 mutaties waren heterozygote (n=4) of homozygote (n=4) missense mutaties.

De **SLC26A4 mutaties** (9,8%, n=5) waren de tweede meest voorkomende bevinding; deze volgorde is parallel met de verdeling van de genetische etiologieën (zie 4.4.1 Etiologie). Dalend in frequentie kwamen dan 4 genmutaties die telkens bij 2 patiënten aanwezig waren (3,9%)¹⁹, de overige gevonden mutaties kwamen slechts bij 1 patiënt voor (2,0%).

Karyotypering en microarray waren bij respectievelijk 3 (1,6%) en 18 (9,4%) positief. De 3 afwijkingen bij karyotypering betroffen een mozaïektrisomie (van chromosoom 8, resulterend in structurele middenoorafwijkingen), een partiële tetrasomie (van chromosoom 22, resulterend in het Cat Eye Syndroom), en een monosomie X (leidend tot het Turner syndroom, niet bijdragend tot het gehoorverlies). De microarray kon dezelfde 3 patiënten identificeren; maar was ook in staat om partiële duplicaties, partiële deleties of een combinatie hiervan te detecteren (fig. 17).

¹⁹Ook hier ging het soms echter om 2 familieleden (SALL1/Townes-Brockssyndroom, en MYO15A/DFNB3).



Figuur 17. Resultaten van microarray-onderzoek

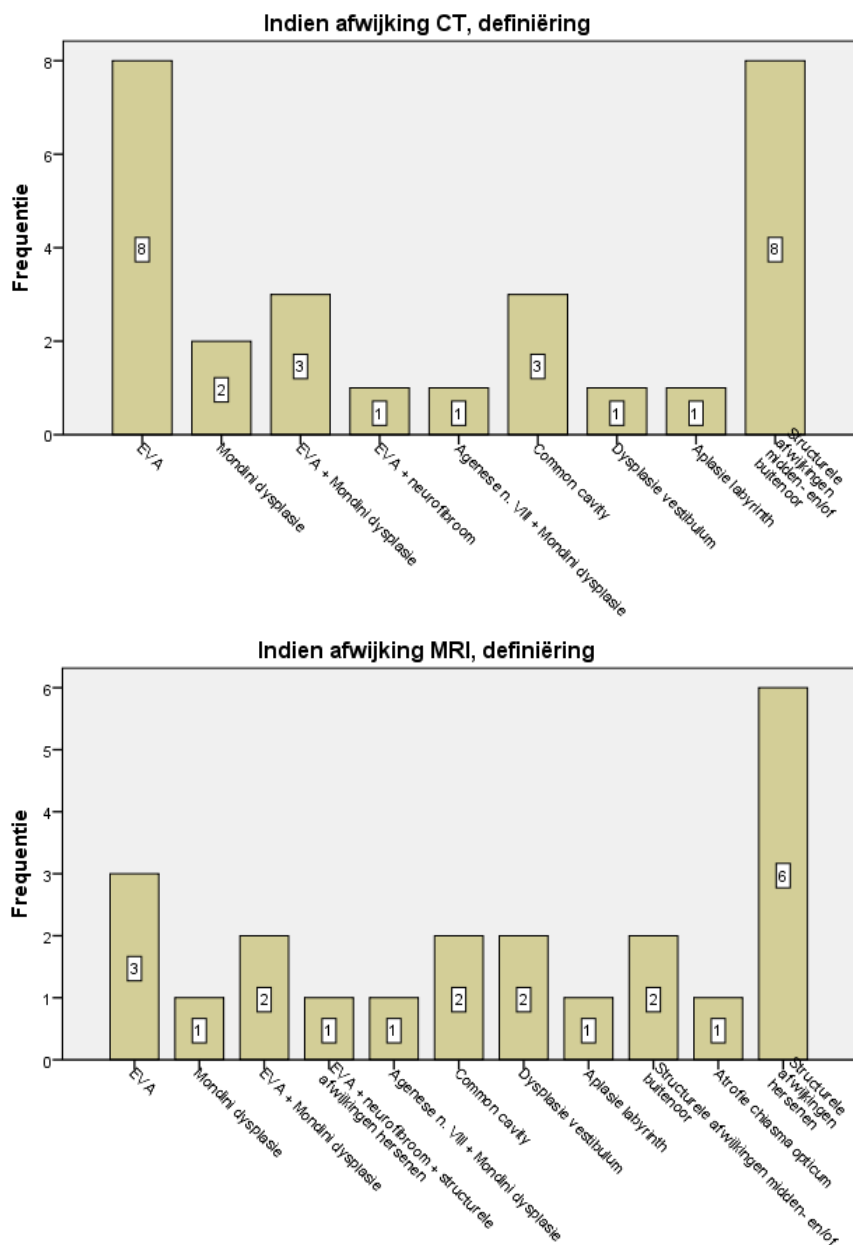
4.4.4 **Beeldvorming**

Een **vergelijking** van de gevonden afwijkingen bij CT- en MRI-onderzoek wordt weergegeven in figuur 18. 28 patiënten (14,7%) hadden een CT-afwijking, 22 (11,5%) patiënten hadden positieve resultaten op MRI. In totaal werden in 14 gevallen dezelfde resultaten bekomen met CT en MRI. Wel detecteerde enkel het MRI-onderzoek de afwijkingen buiten het oor (atrofie chiasma opticum en structurele afwijkingen van de hersenen). Het CT-onderzoek bleek dan weer meer afwijkingen binnen het oor te detecteren: enkel één dysplasie van het vestibulum werd gedetecteerd door MRI, en niet door CT. In alle andere gevallen vond CT meer of dezelfde afwijkingen als MRI.

Met het CT-onderzoek werden in totaal 12 patiënten met een **EVA** geïdentificeerd (42,9% van alle gevonden afwijkingen op CT), 3 personen hiervan (25%) bleken ook een Mondini dysplasie te bezitten. Mondini dysplasie, al dan niet gecombineerd met andere afwijkingen, werd in 6 gevallen op CT gedetecteerd (21,4% van alle afwijkingen op CT).

Bij 5 op de 12 patiënten met EVA (41,7%) werd een **SLC26A4 mutatie** (slechts 1 biallelisch) gevonden; elke mutatie in het PDS gen werd in deze populatie dus vergezeld van een EVA op CT (zie ook 4.4.1 Etiologie en 4.4.3 Genetisch onderzoek). Van de resterende patiënten met EVA had 1 patiënt een NF1 mutatie²⁰, 2 een Cx26 mutatie als etiologie van het gehoorverlies, en bij 4 patiënten werd geen genmutatie gevonden (maar was er wel een vermoeden van een Pendred of AR syndroom als etiologie).

²⁰Geen van beide bevindingen droegen echter bij tot het gehoorverlies: in dit geval had de patiënt een conductief gehoorverlies door een stapesfixatie.



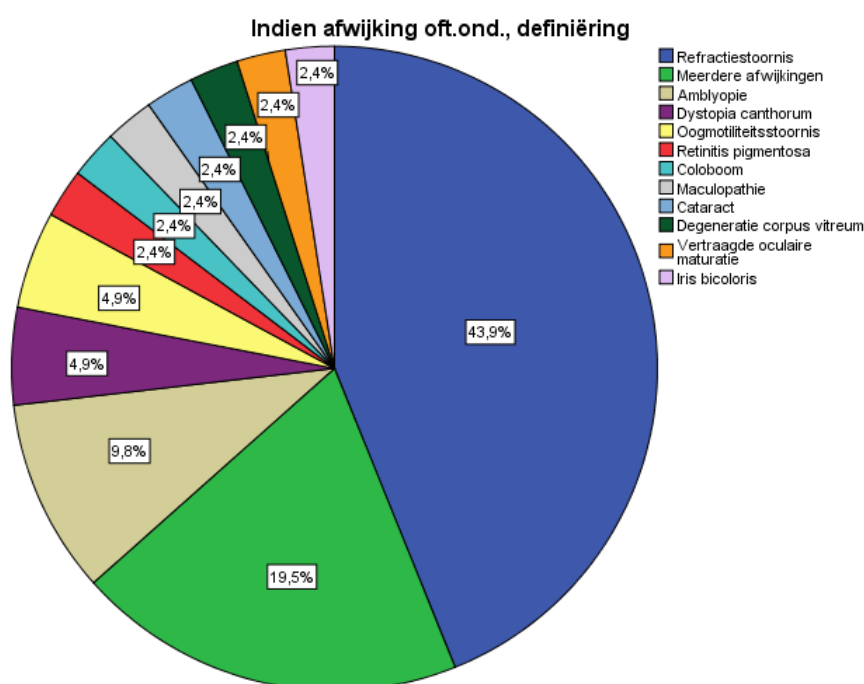
Figuur 18. Vergelijking resultaten CT en MRI

4.4.5 Oftalmologisch onderzoek

De verdeling van de gedetecteerde oftalmologische afwijkingen is te vinden op figuur 19. 41 patiënten bleken bij onderzoek een oogafwijking te hebben (21,5% van de studiepopulatie). De meest voorkomende bevinding was een refractiestoornis (43,9%, n=18), meestal betrof dit een myopie. De oogmotiliteitsstoornissen (n=2) betroffen een Duane syndroom en een strabismus. De maculopathie (n=1) was te wijten aan diabetes, in het kader van MIDD.

8 personen hadden meerdere oogafwijkingen (19,5%): meestal was dit een combinatie van

een refractiestoornis en een andere oftalmologische afwijking²¹ (n=6); 1 persoon had een coloboom en strabisme, en 1 patiënt had een congenitaal cataract en microcorneae.



Figuur 19. Verdeling van de gevonden afwijkingen bij oftalmologisch onderzoek

4.4.6 Laboratoriumonderzoek

12 patiënten bleken een afwijkend laboratoriumresultaat te hebben (6,3% van de studiepopulatie). Afwijkende **schildkliertesten** kwamen voor bij 7 personen (58,3%), maar deze waren nooit gecorreleerd met een SLC26A4 mutatie; wel droeg de schildklierafwijking bij 3 personen bij tot het vermoeden van een syndromale pathologie. 3 patiënten waren positief voor een **CMV-infectie** (25,0%), maar bij 1 patiënt bleek dit een vals positief resultaat te zijn. De resterende 2 labo-afwijkingen waren een Borrelia Burgdorferi-infectie en insulineresistentie.

5. Discussie

Tot voor zover kon worden nagegaan, is dit de eerste keer dat een dergelijke **unieke studiepopulatie** werd onderzocht in het kader van het oppuntstellen van de etiologische investigaties voor gehoorverlies. De etiologische onderzoeken gebeurden in een zeer geschikte en ongekende setting: die van het otogenetisch spreekuur, waarbij zowel een medisch geneticus (die ook pediater is) als een NKO-arts met interesse in de otogenetica aanwezig zijn, en elk hun expertise kunnen delen. Het spreekuur staat ook volledig in het

²¹Deze was gecombineerd met een netvliesloslating, traankanaalstenose, motiliteitsstoornis, iris bicoloris, amblyopie en fibrillair vitreum.

kader van de etiologische investigaties en de counseling; hierbij wordt grote waarde gehecht aan het serieel en optimaal aanwenden van de testen. In deze studie werden bovendien zeer weinig inclusiecriteria gehanteerd (zie 3.3 Selectie van de studipopulatie), waardoor een breed scala aan patiënten werd bestudeerd, ongeacht demografische (leeftijd, geslacht,...) of audiometrische (type, ernst,...) karakteristieken.

5.1 Studiedesign

Uiteraard brengt de **retrospectieve aard** van deze studie enkele beperkingen met zich mee. Hierdoor was het soms moeilijk informatie terug te vinden. Naast ontbrekende gegevens betekent dit ook dat er een vertekening van de informatie aanwezig kan zijn: bv. een CT scan kan als ‘niet uitgevoerd’ ingevuld staan voor een bepaalde patiënt, terwijl deze net wel een CT-onderzoek ondergaan heeft, maar de informatie niet kon teruggevonden worden. Bovendien is het bij een retrospectief onderzoek moeilijk om in te schatten hoe de onderzoeken in de tijd verliepen; en ook was het niet steeds mogelijk de bedoeling van de diagnostische testen na te gaan: soms werd een onderzoeksresultaat gevonden, maar was het niet duidelijk of dit onderzoek in het kader van een etiologisch bilan voor het gehoorverlies werd uitgevoerd of los daarvan (bv. nierecho). Ten slotte is het ook mogelijk dat foutieve invoering in het EPD gewoon werd overgenomen in de database.

De **populatiegrootte** was aanvaardbaar (191 patiënten), maar bepaalde subpopulaties waren wel ondervertegenwoordigd, waardoor inductieve statistiek soms moeilijk was: hoewel er een trend kon aangetoond worden, kon dit niet hard gemaakt worden (niet-significante resultaten): dit was bv. het geval voor de resultaten van de echo van de nier.

Aangezien de **studiepopulatie** werd geselecteerd uit het otogenetisch spreekuur, moet men indachtig zijn dat enkel patiënten met een gehoorverlies waarvan de etiologie onduidelijk of vermoedelijk genetisch was, naar dit consult werd doorverwezen. De meest evidente oorzaken als infecties,... werden dus meestal reeds eerder uitgesloten²². Bovendien kan de verdeling van de etiologieën in deze populatie beïnvloed zijn door de aanwezigheid van **familieleden** (18 patiënten waren familie van elkaar (d.i. 9 koppels van telkens 2 verwanten)).

Deze studipopulatie omvat een grote variëteit aan patiënten (door de beperkte inclusiecriteria); dit maakte echter **vergelijking met de literatuur** soms moeilijk. Vaak beperkten studies zich tot *pediatrische* patiënten met (vaak *profound*) *SNHL*. Bovendien ontbrak het in deze studie aan standaardisatie van de audiometrische methodieken: het

²²Neonaten werden bv. vaak al tijdens het ALGO®-spreekuur onderworpen aan initiële etiologische diagnostiek. Pas indien hiermee geen resultaat werd geboekt, werden de patiënten doorgestuurd naar het otogenetisch spreekuur.

gehoorverlies kon in verschillende centra vastgesteld zijn (dus niet enkel in het UZ Gent), waarbij verschillende audiometrische testen werden aangewend.

Niet elke diagnostische test werd universeel voor elke patiënt uitgevoerd; meestal werden de testen aangevraagd volgens de aanbevelingen uit de literatuur. Uiteraard ligt de diagnostische **winst** van deze onderzoeken in dit geval hoger dan wanneer deze voor de totale populatie zouden worden uitgevoerd.

5.2 Studieresultaten

5.2.1 Kenmerken studiepopulatie en gehoorverlies

Hoewel geen grenzen werden gesteld aan de **leeftijd** van de patiënt voor inclusie in deze studie, was 50% van de bevolking jonger dan 7 jaar. Dit kan verklaard worden doordat een groot aandeel van de patiënten die het otogenetisch spreekuur bezochten, doorgestroomd waren vanuit het ALGO®-spreekuur²³.

Het merendeel van de gehoorverliezen was neurosensorieel van aard. Toch hadden 26 patiënten (13,8%) een **conductief** gehoorverlies, hoger dan wat verwacht wordt op basis van vergelijkbare populaties (4;39). Het grootste aandeel van deze patiënten had een syndromale (n=12) of genetische (n=4) etiologie met implicaties op de buiten- en/of middenoorstructuren. 10 patiënten bleken echter een geïsoleerde middenoorproblematiek te hebben (structureel of otitis-sequel).

5.2.2 Etiologie

Bij 35,6% van de populatie kon met zekerheid een etiologie **bevestigd** worden. In vergelijking met andere studies, die cijfers citeren tussen 43-60% (4;8;27;39), konden dus minder patiënten met volle zekerheid toegewezen worden aan een etiologie. Dit kan te maken hebben met het feit dat het hier een populatie met onduidelijke etiologie betreft, waarbij de meest evidente oorzaken reeds werden uitgesloten. Ten tweede werden ook niet-pediatrie patiënten geïncludeerd, waardoor bepaalde informatie (risicofactoren voor congenitaal gehoorverlies, precieze onset en verloop van het gehoorverlies) moeilijker te verkrijgen was. Dit is bv. zeker het geval voor een congenitale CMV-infectie, die vaak niet meer kan gedetecteerd worden eens de patiënt ouder is dan 5 jaar. Yaeger et al.(40) vond slechts bij 22% een definitieve etiologie, maar in deze studie werd een beperkte set aan diagnostische testen gebruikt (GJB2 mutatie-analyse, klinisch onderzoek en labotesten).

Wanneer men echter ook de **vermoedelijke** etiologieën in rekening brengt, kon bij 81,2% van de populatie een oorzaak gevonden worden. Hoewel het dus moeilijk bleek een hypothese

²³Pasgeborenen met 2x 'refer' tijdens de ALGO®-testen krijgen hier verdere audiologische uitwerking.

hard te maken, kon de meerderheid van de populatie ingedeeld worden in een categorie, die vermoedelijk de oorzaak van het gehoorverlies was. Bij Bamiau et al. (33), die ook presumptieve oorzaken includeerde, werd een gelijkaardig percentage vermeld (80,2%). Zoals verwacht ligt het percentage **genetische etiologieën** in deze studiepopulatie (80,6% van alle gekende etiologieën, 65,4% in de hele populatie) beduidend hoger dan in andere studies (4;8;15;33). Parallel hiermee werd aan minder patiënten een infectieuze/verworven oorzaak toebedeeld. Dit is niet verwonderlijk, om de reeds hierboven vermelde reden: enkel personen bij wie reeds een aanwijzing bestond voor genetisch bepaald gehoorverlies (of gehoorverlies met onduidelijke etiologie), werden doorverwezen voor het otogenetisch spreekuur. Naast de selectiebias zijn er ook een aantal factoren, inherent aan het spreekuur, verantwoordelijk voor deze verschuiving van etiologieën. Een ‘verworven’ oorzaak werd namelijk pas als uitsluitingsdiagnose gesteld: zelfs wanneer duidelijk risicofactoren aanwezig waren, werd bv. toch nog Cx26 mutatie-onderzoek uitgevoerd, wegens de hoge prevalentie van deze mutatie in de bevolking en de mogelijkheid tot counseling die zo kan geboden worden. Waar in sommige settings minder mogelijkheden tot genetische diagnostiek geboden worden/mogelijk zijn, werd hier een maximum aan onderzoeken voorzien. Zo is ook het aandeel **syndroomaal** gehoorverlies binnen de genetische etiologieën hoger dan wat algemeen wordt geciteerd (41,6%, in tegenstelling tot ca. 30% (8)). Dit kan komen doordat ook moleculair onbevestigde syndromen werden geïnccludeerd in dit cijfer; misschien werd in deze otogenetische context sneller de link gelegd tussen een dysmorphie/geassocieerde pathologie en een syndromale etiologie, terwijl dit een geïsoleerd fenomeen kan zijn, los van het gehoorverlies.

5.2.3 Diagnostische waarde van de testen

Anamnese en klinisch onderzoek

Een positieve **familiale anamnese** droeg steeds bij tot het vinden van een etiologie. Deze is dus van grote waarde bij de etiologische uitwerking. Hierbij dient wel te worden vermeld dat de familiale anamnese steeds bestond uit een systematische stamboomanalyse: dit levert meer resultaat op dan eenvoudige navraag naar aangedane familieleden. Bovendien dient niet te snel een familiale anamnese als positief beschouwd te worden; enkel gelijkaardige gehoorverliezen (dezelfde ernst, frequentie, hetzelfde verloop,...) kunnen in rekening worden gebracht.

Bij 38,9% van de patiënten met een erfelijk gehoorverlies was de slechthorendheid (**vermoedelijk**) **AD** overgeërfd; 35,6% had een **AR** overervingspatroon. Wanneer geselecteerd werd voor niet-syndromale genetische gehoorverliezen werden deze percentages

respectievelijk 42,9% en 46,4%. In deze studiepopulatie kwamen dus aanzienlijk meer AD overervingspatronen voor dan wat algemeen gekend is uit de literatuur (20% van de niet-syndromale genetische gehoorverliezen). Dit kan verklaard worden doordat een AD patroon in de familie makkelijker te herkennen/op te sporen is dan een AR patroon, waarbij een familielid wel drager kan zijn van de mutatie, maar geen klinische tekenen kan vertonen. Ook de nagevraagde **risicofactoren** bleken in alle gevallen relevant voor het gehoorverlies; slechts bij 5 patiënten werd echter op basis van deze gegevens besloten tot een ‘verworven’ etiologie van de slechthorendheid. In de andere gevallen was er, naast de aanwezigheid van een risicofactor voor gehoorverlies, nog een factor aanwezig die meer compatibel was als oorzaak van de gehoorvermindering. De reden waarom risicofactoren en ‘verworven’ gehoorverliezen zo weinig tot de uiteindelijke etiologie behoorden, is reeds eerder aangehaald: een ‘verworven’ etiologie werd pas gesteld als alle andere oorzaken waren uitgesloten.

Bij 61,3% patiënten was een risicofactor aanwezig; deze betroffen vooral een familiaal voorkomen van congenitaal gehoorverlies, craniofaciale of morfologische NKO-afwijkingen, en stigmata van otogenetische syndromen. In de studie van Declau et al. (8) was een familiale slechthorendheid eveneens de meest voorkomende risicofactor, maar craniofaciale anomalieën en syndromen kwamen veel minder voor. Dit heeft opnieuw te maken met de selectiebias van vermoedelijk genetische gehoorverliezen.

Genetisch onderzoek

Het onderzoek naar **genmutaties** werd in 74,9% van de bevolking uitgevoerd (61,8% van de populatie onderging Cx26 mutatie-onderzoek). Nochtans wordt praktisch standaard Cx26 mutatie-onderzoek uitgevoerd, tenzij het duidelijk andere (meestal syndromale) pathologie betreft, waarvoor dan andere genmutaties worden opgezocht. De redenen van dit relatief lage cijfer zijn divers. Ten eerste werd relatief veel informatie niet teruggevonden; het is dus mogelijk dat bepaalde onderzoeken zijn aangevraagd en het resultaat niet is teruggevonden in de patiëntendossiers. Bovendien zijn een aantal patiënten slechts éénmaal naar het spreekuur gekomen, om nadien de geplande testen niet te voltooien. Vervolgens werden ook veel syndromale etiologieën bevestigd met karyotypering/microarray, of door een familiale anamnese. Ten slotte was het bij een aantal patiënten onmogelijk om mutatie-onderzoek uit te voeren (bv. AD overgeërfde slechthorendheid die niet voldoet aan de kenmerken van ‘klassieke’ mutaties die een AD gehoorverlies veroorzaken (bv. WFS1)).

Cx26 mutaties werden bij 32 patiënten aangetroffen, 71,9% van deze resultaten werkte verklarend voor het gehoorverlies. Bij 23 personen werden dus biallelische Cx26 mutaties gevonden die bijdroegen tot de etiologie, dit vormde 12,0% van de totale bevolking. Dit cijfer

komt overeen met enkele andere, vergelijkbare studies (21;27;41). Een andere studie vond echter een veel hogere diagnostische winst van 30% (26); maar hier werden de inclusie-/exclusiecriteria zo opgesteld dat alle gehoorverliezen compatibel waren met een mogelijke Cx26 mutatie als oorzaak. In deze studiepopulatie kwamen echter relatief veel conductieve gehoorverliezen voor, evenals syndromale pathologieën,...

Cx26 mutatie-onderzoek werd in deze setting vaak als 'screeningtool' ingezet: dit was vaak het eerste onderzoek dat werd uitgevoerd, ook wanneer er geen enkele aanwijzing bestond naar de oorzaak van het gehoorverlies. Het feit dat dan nog steeds 32 patiënten (16,8% van de totale bevolking!) positief tekenden voor deze mutatie én vooral dat 71,9% van deze mutaties bijdroeg tot de etiologie, bewijst des te meer de hoge prevalentie en het nut van dit mutatie-onderzoek bij alle geïsoleerde SNHL. Hoewel in deze studie geen correlatie tussen de ernst van het gehoorverlies en het aantal Cx26 mutaties kon hard gemaakt worden, werd wel gezien dat 47,1% van de aanwezige mutaties gevonden werd bij **mild** gehoorverlies. Dit is verrassend, aangezien de meeste studies een ernstig tot profound gehoorverlies als meest typisch fenotype vooropstellen (18;20). Toch halen enkele auteurs aan dat ook bij milde slechthorendheid moet gedacht worden aan een Cx26 defect (21;26); en ook de huidige studie duidt op dit gegeven. Men moet hierbij wel bedenken dat bij ernstiger gehoorverliezen reeds eerder een Cx26 mutatie gevonden werd, en er in die gevallen niet werd doorverwezen naar het spreekuur.

Wat het nut van Cx26 mutatie-onderzoek betreft bij unilaterale slechthorendheid, is deze studie conform de gekende literatuur (7;19;26): er was slechts 1 patiënt met unilateraal gehoorverlies en een Cx26 mutatie (een heterozygote mutatie en dus niet verklarend voor de slechthorendheid).

Slechts één maal werd een biallelische **SLC26A4 mutatie** gevonden. Uiteindelijk werd in 6 personen een (vermoedelijke) diagnose gesteld van een Pendred syndroom, maar bij 4 personen moest deze gesteld worden op basis van een heterozygote mutatie. Bij 1 patiënt werd de diagnose zelfs op puur klinische gronden gesteld. Het blijkt dus moeilijk om een Pendred syndroom hard te maken als etiologie. Het feit dat in deze studie 80% van de gevonden SLC26A4 mutaties monoallelisch zijn, is geen alleenstaand gegeven: Pourova et al. (42) had hiervoor verschillende verklaringen. Ten eerste kunnen deze mutaties geïsoleerde (niet pathogenetische) vondsten zijn. Ten tweede is het mogelijk dat bij deze patiënten met monoallelische bevindingen ook een tweede mutatie in het PDS gen aanwezig was, die met de huidige technieken niet te detecteren is. Meer en meer wordt echter de mogelijkheid van digenische overerving geopperd (43;44): naast mutaties in het SLC26A4 gen, spelen namelijk

ook mutaties in genen als FOXI1 en KCNJ10 een rol in de etiopathogenese van het Pendred syndroom. Het kan dus nuttig zijn om bij monoallelische bevindingen(en/of bv. EVA op CT, zie hieronder) ook deze genen te screenen op mutaties, en hoogstwaarschijnlijk zullen nog bijkomende genen geïdentificeerd worden die in deze context een rol spelen.

Karyotypering bleek weinig bij te dragen voor de etiologie: dit onderzoek detecteerde slechts 3 afwijkingen, die bovendien allemaal eveneens opgespoord werden door **microarray**. Theoretisch wordt echter wel vooropgesteld dat karyotypering gevoeliger is dan microarray voor gebalanceerde chromosomale herschikkingen en laaggradig mosaïcisme(7). Bovendien werden in deze studie relatief vaak (14 van de 18 gedetecteerde afwijkingen) deleties en duplicaties gevonden met microarray die niet pathogenetisch waren, waarschijnlijk te wijten aan de zeer gevoelige techniek.

Beeldvorming

CT werd bij 59,2% van de populatie uitgevoerd. Er zijn verschillende redenen waarom bij de overige 40,8% geen CT-onderzoek werd uitgevoerd. Ten eerste werd meestal geen verdere beeldvorming gedaan indien er Cx26 mutaties aanwezig waren. Verschillende studies wezen op een lage prevalentie van CT-afwijkingen in een **Cx26-positieve populatie** (gaande van 0-13,3%) (4;20;21;26). In deze studie werd echter in 17 gevallen toch een CT-scan uitgevoerd in aanwezigheid van een Cx26 mutatie²⁴; hierbij werden 3 personen (17,6%) met een CT-afwijking gedetecteerd. Dit is hoger dan de hierboven geciteerde cijfers, maar nog steeds erg weinig in absolute aantallen. Bovendien bleek de CT-afwijking (tweemaal EVA en eenmaal Mondini dysplasie) telkens niet bij te dragen tot het gehoorverlies. Andere redenen waarom geen CT werd uitgevoerd waren een weigerachtige attitude van de ouders, vaak t.g.v. een te jonge leeftijd van de patiënt (nood tot narcose), of een duidelijke etiologie uit ander onderzoek (sterk positieve familiale anamnese voor syndromale pathologie, infectieuze labo-afwijkingen,...). Ook blijft het mogelijk dat er lacunes waren in de gegevens in het patiëntendossier. 24,8% van de CT-onderzoeken vertoonde een afwijking, die bij iedere patiënt bijdroeg tot de etiologie. Deze **diagnostische winst** is vergelijkbaar met reeds geciteerde cijfers, gaande van 18% tot 32% (4;8;27;31;33;41). Ook werd meer structurele problematiek gevonden bij **unilateraal** gehoorverlies, een bevinding conform de literatuur (4;21;32). Dit was ook het geval voor **profound** gehoorverlies (eveneens te vinden bij andere studies (14;33)). Dit betekent echter niet dat CT-onderzoek enkel zou moeten uitgevoerd worden bij unilateraal, profound gehoorverlies! Indien men dit zou doen, zou men de 15 CT-

²⁴ Vaak in het kader van pre-operatieve evaluatie

afwijkingen bij bilateraal en de 13 bevindingen bij milder gehoorverlies in deze studie niet gedetecteerd hebben. Aangezien verschillende studies meer winst bij beeldvorming zien indien het progressief gehoorverlies betreft (14;33), werd dit ook nagegaan in deze studie. Hier kon echter geen verband gelegd worden met de CT-bevindingen en het verloop van de gehoorvermindering in de tijd. Evenwel werd een omgekeerde trend gezien: bij **stabiel** gehoorverlies bleken net meer CT-afwijkingen voor te komen, een gegeven waarop reeds een eerdere studie stuitte (45). In de huidige studie kon dit door de kleine steekproef aantallen echter niet statistisch bevestigd worden. Ten slotte werden ook meer afwijkingen bij beeldvorming gezien bij aanwezigheid van **syndromale tekenen**: ook hier werd dit reeds eerder bevestigd in publicaties (14;27;33). De meest voorkomende bevinding bij CT betrof een **EVA** (42,9% van de CT-afwijkingen). Bij de meeste andere studies vormde een 'Enlarged Vestibular Aqueduct' eveneens het grootste aandeel van de vondsten bij CT (4;21;31;33;40). Iedere patiënt met een SLC26A4 mutatie had een EVA-afwijking, maar slechts 47,1% van de patiënten met een EVA had een dergelijke mutatie. Bijkomend was de EVA-bevinding op CT relatief vaak een geïsoleerd fenomeen, los van het gehoorverlies (bilateraal gehoorverlies met unilateraal EVA op CT of vice versa, Cx26 mutatie als etiologie, stapesfixatie en dus conductief gehoorverlies bij EVA op beeldvorming,...). Men kan dus als conclusie stellen dat EVA vaak wordt overgediagnosticeerd, en men niet te snel een link mag leggen tussen deze bevinding en het gehoorverlies bij de patiënt.

Bij de uitvoering van een **MRI** onderzoek werd in 22,7% van de gevallen een afwijking gevonden, dit slonk echter tot 16,5% indien men enkel bevindingen, die het gehoorverlies verklaarden, bekeek. Deze resultaten zijn gelijkaardig als deze gevonden in de studie door Declau et al. (8). en Preciado et al. (21). Lin et al. (27) vond echter een hogere winst van 24% (steeds bijdragend tot de etiologie, het totaal aantal positieve bevindingen bedroeg 40%), die bovendien ook hoger lag dan de bijdrage van CT-onderzoek. Een mogelijke verklaring voor deze afwijkende resultaten kan **het patroon van aanvraag van een MRI** zijn. Bij de studie door Lin et al. werden de testen uniform aan alle patiënten opgelegd, die bovendien allen ernstig-profound gehoorverlies hadden. In de huidige studie werd echter gezien dat slechts 11 MRI-onderzoeken geïsoleerd werden aangevraagd²⁵; in de andere gevallen werden CT en MRI ofwel tezelfdertijd besteld, ofwel werd deze laatste enkel uitgevoerd indien bij CT-onderzoek niks te vinden was. In dit laatste geval lijkt het logisch dat MRI hierdoor een lagere winst scoort dan CT. Anderzijds werd gezien dat ook bij de geïsoleerde MRI-aanvragen het

²⁵ Vaak bleek er in deze gevallen dan reeds een CT uitgevoerd in een perifeer ziekenhuis.

aantal positieve resultaten laag lag: slechts 1 van de 11 onderzoeken toonde een afwijkend resultaat. Bij **vergelijking van de MRI- en CT-resultaten** werd bevestigd wat reeds eerder werd aangetoond, onder andere in de studie van Lin et al. (27): CT blijkt beter om een EVA (en andere binnen-/midden-/buitenoorafwijkingen) aan te tonen, MRI toont meer geassocieerde afwijkingen, buiten het oor.

Bij interpretatie van de gegevens over **renale echografie** bleek het moeilijk (meer dan voor de andere variabelen) om in te schatten of de echo werd aangevraagd binnen het kader van de etiologische diagnostiek, of los hiervan. Zo werd gezien dat, bij de patiënten die een nierecho hadden ondergaan, 24 personen dysmorphe tekenen vertoonden, en 3 patiënten een positieve familiale anamnese voor nierafwijkingen hadden. Bij deze patiënten bleek de aanvraag dus duidelijk gegrond. Van de resterende patiënten (n=23) was het niet duidelijk of de nierecho een verband hield met de etiologische uitwerking van het gehoorverlies. Er werd slechts in 5 gevallen een nierecho aangevraagd bij late onset gehoorverlies²⁶, waarbij 3 gevallen waarschijnlijk niet binnen de etiologische diagnostiek kaderden. De resterende 2 werden aangevraagd in het kader van een Townes-Brockssyndroom en een Alport syndroom (hoewel bij deze laatste geen relevante bevindingen werden weerhouden). Door dit lage aantal late onset gevallen kon moeilijk onderzocht worden of er een verschil in diagnostische winst van nierecho was bij **early versus late onset** gehoorverlies. De absolute cijfers toonden dubbel zoveel echo-afwijkingen bij de early onset groep. Toch was dit slechts 9% van alle nierecho's bij early onset gehoorverlies, vergeleken met 40% bij late onset. Verder onderzoek, met grotere steekproefaantallen die meer uniform verdeeld zijn over beide groepen, is dus nodig, om een vergelijking te maken tussen de diagnostische winst van nierecho bij early en late onset gehoorverlies.

Het aandeel positieve bevindingen (12,0%), en de effectieve diagnostische **winst** (6,0%) stemde alleszins overeen met de cijfers over nierecho in het onderzoek door Lin et al. (27).

Oftalmologisch onderzoek

De bevinding dat dit onderzoek minder werd uitgevoerd dan een Cx26 mutatie-onderzoek, is een verrassend resultaat, aangezien doorverwijzing naar een oftalmoloog in principe voor *alle* patiënten met gehoorverlies gebeurt. Cx26 mutatie-onderzoek wordt daarentegen bv. niet uitgevoerd bij duidelijk AD, of syndromaal gehoorverlies. De reden voor dit resultaat bleek vooral een gebrek aan gegevens te zijn: ofwel werd geen informatie gevonden over de oftalmologische onderzoeken, ofwel werd het onderzoek niet ondergaan door de patiënt ('lost

²⁶ Bij de overige patiënten betrof het een early onset (niet congenitaal) gehoorverlies.

to follow-up'). In een aantal gevallen bleek oftalmologische verwijzing ook niet zinvol te zijn: bij een aantal patiënten was er geen bevestigd gehoorverlies, en in sommige gevallen betrof het een OME sequel waarvoor oftalmologische uitwerking niet nuttig leek. Indien de patiënten de etiologische uitwerking op latere leeftijd ondergingen (ouder dan kinderleeftijd) en in de persoonlijke of familiale anamnese geen aanwijzingen waren voor oftalmologische problemen, werd dit onderzoek eveneens niet uitgevoerd.

Hoewel niet voor de gehele populatie een oftalmologische uitwerking gebeurde, wezen de cijfers wel uit dat dit onderzoek belangrijk is bij *alle* patiënten met gehoorverlies: in ca. 35,7% werd een oogafwijking gevonden, en in ca. 15,7% van de populatie droeg dit bij tot het vinden van de etiologie. Eerdere publicaties wezen op gelijkaardige cijfers (21;27).

Laboratoriumonderzoek

Schildklierafwijkingen bleken nooit aanwezig te zijn bij de patiënten met een (vermoedelijk) Pendred syndroom in deze populatie. Hierbij dient wel te worden vermeld dat al deze patiënten een jonge leeftijd hadden: de maximumleeftijd bedroeg 6 jaar. Schildklierproblemen komen meestal pas op latere leeftijd aanzetten. In theorie was het dus steeds mogelijk dat het een geïsoleerd gehoorverlies door SLC26A4-mutaties betrof, DFNB4. Toch werd ervoor gekozen om de etiologie te duiden als een syndromale pathologie: enerzijds omdat nog geen eenduidige conclusie kon worden getrokken over de schildklierfunctie wegens de jonge leeftijd van de patiënten, en anderzijds omdat dit meestal zo werd vermeld in de consultbrieven. Bovendien wordt er geopperd dat DFNB4 misschien geen aparte entiteit vormt, maar misschien een 'voorloper' kan zijn van een 'onvolledig' Pendred syndroom (42). De gegevens uit deze studie zijn alleszins compatibel met deze hypothese.

Urineanalyse bleek in deze populatie niet nuttig te zijn om gehoorverlies uit te werken. Bij 36 patiënten werd een test uitgevoerd, waarbij 3 urineafwijkingen vertoonden. Slechts 1 resultaat kon in verband met de slechthorendheid worden gebracht (met als etiologie het Alport syndroom). Toch moet worden vermeld dat bij deze patiënt de nierlast eerder optrad dan het gehoorverlies; de urinetesten werden dus strikt genomen niet uitgevoerd voor de etiologische diagnostiek van slechthorendheid. Er moeten dus zeker bedenkingen worden gesteld bij het nut van dit onderzoek.

5.3 Toekomstperspectieven

5.3.1 Aanbevelingen voor verder onderzoek

Om de lacunes in deze studie (en voorgaande) op te vangen, gelden volgende mogelijkheden voor verder onderzoek in het kader van de oppuntstelling van de etiologische work-up van

gehoorverlies.

Zoals in dit onderzoek reeds het geval was, is een zo heterogeen mogelijke studiepopulatie wenselijk: zo min mogelijk voorwaarden mogen worden gesteld voor wat betreft de aard, ernst,... van het gehoorverlies of andere patiëntenkenmerken, ter inclusie voor de studie. Zo is een representatieve vergelijking mogelijk met de echte populatie die zich aanmeldt ter evaluatie van slechthorendheid. Een zo groot mogelijk steekproefaantal is aan te raden, aangezien in dit onderzoek een aantal beperkingen aanwezig waren om eenduidige conclusies te trekken. Bovendien geniet het de voorkeur om een onderzoek prospectief uit te voeren, aangezien ook hier soms problemen optraden bij het verkrijgen en/of interpreteren van de gegevens. Ten slotte moeten de onderzoekstechnieken zo gestandaardiseerd mogelijk zijn, met uniforme aanvraag van elke test voor iedere patiënt, zodat de onderzoeken met elkaar kunnen vergeleken worden.

5.3.2 Aanbevelingen voor verdere praktijkvoering

Niettegenstaande de uitgebreide diagnostiek werd in 18.8% van de gevallen geen enkele oorzaak vermoed. Toch moet men hierbij beseffen dat ouders van kinderen met onverklaard gehoorverlies een herhalingsrisico hebben van 10-15%!

Bij **idiopathisch** gehoorverlies kunnen **mitochondriale mutaties** misschien een rol spelen. Tot 3% van de volwassenen met gehoorverlies zouden de meest frequente mitochondriale mutatie 1555A→G bezitten. Alle fenotypes zijn hierbij mogelijk: van geen gehoorverlies, tot profound congenitaal en mild progressief; en personen met deze mutatie zijn extra gevoelig voor gehoorverlies na aminoglycosidenblootstelling (46). Het kan dus nuttig zijn, om bij iedereen zonder oorzaak voor hun gehoorverlies, een mutatie-onderzoek naar mitochondriale mutaties uit te voeren. Verder onderzoek rond dit onderwerp is alleszins nodig; uit de huidige studie kunnen hieromtrent geen conclusies worden getrokken (aangezien mitochondriale mutaties enkel werden nagezien bij een compatibele voorgeschiedenis of familiale anamnese).

Conclusie

De bevindingen in deze studie lopen op vele vlakken gelijk met resultaten uit eerdere publicaties. De waarde van een anamnese (onder andere familiaal, preferentieel inclusief stamboomanalyse), klinisch onderzoek en audiometrische oppuntstelling staan buiten kijf als initiële testen. Daarna is het te volgen **diagnostische pad** afhankelijk van de gegevens uit deze initiële uitwerking:

-betreft het een *geïsoleerd* (neurosensorieel) gehoorverlies *zonder duidelijke oorzaak*: Cx26 mutatie-onderzoek en nazicht CMV (indien nog mogelijk) als initiële screeningstesten. De hoge

prevalentie van een Cx26 mutatie in deze populatie toont het nut aan van dit onderzoek als screening. Hierbij dient geen onderscheid gemaakt te worden tussen mild of ernstig gehoorverlies, aangezien Cx26 mutaties een brede range aan fenotypes kunnen hebben. Dit in tegenstelling tot het voorstel door Preciado et al.(41), die bij milder gehoorverlies eerder beeldvorming verkoos boven Cx26 mutatiescreening.

-indien echter een *AD* of *syndromaal* gehoorverlies wordt vermoed: gepast *genetisch onderzoek*.

-indien *Cx26 mutatie-onderzoek negatief* bleek: *beeldvorming*. Eventueel kan bij duidelijk *unilateraal* gehoorverlies beeldvorming als initiële diagnostiek worden uitgevoerd, aangezien uit de huidige studie (en voorgaande publicaties) bleek dat Cx26 mutaties vooral bij bilateraal gehoorverlies voorkomen. Indien Cx26 mutaties negatief zijn, moet echter zowel voor bilateraal als unilateraal gehoorverlies CT/MRI overwogen worden, hoewel deze studie wees op meer winst bij unilaterale verliezen. Bovendien dient, hoewel meer CT-afwijkingen voorkomen bij profound gehoorverlies, het onderzoek ook in consideratie worden genomen bij milder gehoorverlies.

-*Andere onderzoeken* hebben weinig nut bij ongeselecteerde populaties, maar kunnen bij bepaalde indicaties nuttig zijn (infectieuze oorzaken en labo-onderzoek, ...)

-*Oftalmologische* doorverwijzing moet gebeuren voor *iedereen* met gehoorverlies, en het onderzoek gebeurt preferentieel door een oftalmogeneticus.

In ideale omstandigheden moet dit **algoritme uniform** aan *alle* kinderen (of volwassenen, indien het late onset betreft of de etiologische uitwerking nog niet eerder is gebeurd) worden opgelegd, inclusief en vooral diegene met een afwijking bij ALGO®-onderzoek. In realiteit blijkt dit soms moeilijk te realiseren: de actieve medewerking van de patiënten (of hun ouders) is hierbij vereist. Sommige ouders staan echter weigerachtig om bloed te prikken bij hun pasgeborene of om de baby onder narcose te brengen voor beeldvormingsonderzoek. Voor de implementatie van dit algoritme dienen ook alle artsen hiermee bekend te zijn, wat in realiteit zeker niet het geval is.

Bovenstaand algoritme kan, op basis van de huidige bevindingen inzake de verdeling van de etiologieën van gehoorverlies en de winst van de verschillende diagnostische testen, als basis dienen voor de etiologische diagnostiek van slechthorendheid, ongeacht enige audiometrische/demografische karakteristiek van de consultant. Hierbij moet indachtig worden gehouden dat met de opkomende genetische/moleculaire technieken (sneller, accurater), verschuivingen in deze aanbevelingen zullen optreden.

6. Bibliografie

- (1) Smith RJ, Bale JF, Jr., White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005 Mar 5;365(9462):879-90.
- (2) Dunkley C, Farnsworth A, Mason S, Dodd M, Gibbin K. Screening and follow up assessment in three cases of auditory neuropathy. *Arch Dis Child* 2003 Jan;88(1):25-6.
- (3) White KR. Early hearing detection and intervention programs: opportunities for genetic services. *Am J Med Genet A* 2004 Sep 15;130A(1):29-36.
- (4) Wiley S, Arjmand E, Jareenmeinzen D, Dixon M. Findings from multidisciplinary evaluation of children with permanent hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011 Aug;75(8):1040-4.
- (5) Agrawal Y, Platz EA, Niparko JK. Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Arch Intern Med* 2008 Jul 28;168(14):1522-30.
- (6) Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007 Oct;120(4):898-921.
- (7) De Leenheer EM, Janssens S, Padalko E, Loose D, Leroy BP, Dhooge IJ. Etiological diagnosis in the hearing impaired newborn: proposal of a flow chart. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011 Jan;75(1):27-32.
- (8) Declau F, Boudewyns A, Van den Ende J, Peeters A, van den Heyning P. Etiologic and audiologic evaluations after universal neonatal hearing screening: analysis of 170 referred neonates. *Pediatrics* 2008 Jun;121(6):1119-26.
- (9) Vohr BR, Widen JE, Cone-Wesson B, Slinger YS, Gorga MP, Folsom RC, et al. Identification of neonatal hearing impairment: characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Ear Hear* 2000 Oct;21(5):373-82.
- (10) Jakubikova J, Kabatova Z, Pavlovcinova G, Profant M. Newborn hearing screening and strategy for early detection of hearing loss in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009 Apr;73(4):607-12.
- (11) Harlor AD, Jr., Bower C. Hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening. *Pediatrics* 2009 Oct;124(4):1252-63.
- (12) Brookhouser PE. Fluctuating sensorineural hearing loss in children. *Otolaryngol Clin North Am* 2002 Aug;35(4):909-23, ix.
- (13) De Sutter A, Dhooge IJ, van Ree JW. *Praktische huisartsgeneeskunde: Neus- keel- oor- aandoeningen*. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 2009.
- (14) Hone SW, Smith RJ. Medical evaluation of pediatric hearing loss. Laboratory, radiographic, and genetic testing. *Otolaryngol Clin North Am* 2002 Aug;35(4):751-64.
- (15) Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004 Sep;68(9):1193-8.
- (16) Yaeger D, McCallum J, Lewis K, Soslow L, Shah U, Potsic W, et al. Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. *Am J Med Genet A* 2006 Apr 15;140(8):827-36.
- (17) Abreu Alves FR, Quintanilha Ribeiro FA. Diagnosis routine and approach in genetic sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007 May;73(3):412-7.

- (18) Hone SW, Smith RJ. Genetic screening for hearing loss. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003 Aug;28(4):285-90.
- (19) Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Evidence-based algorithm for the evaluation of a child with bilateral sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol* 2005 Oct;34(5):297-303.
- (20) Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabedian EN, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999 Apr 17;353(9161):1298-303.
- (21) Preciado DA, Lim LH, Cohen AP, Madden C, Myer D, Ngo C, et al. A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 Dec;131(6):804-9.
- (22) Bamiau DE, MacArdle B, Bitner-Glindzicz M, Sirimanna T. Aetiological investigations of hearing loss in childhood: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000 Apr;25(2):98-106.
- (23) Roizen NJ. Nongenetic causes of hearing loss. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9(2):120-7.
- (24) Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000 May;11(5):283-90.
- (25) Roizen NJ. Etiology of hearing loss in children. Nongenetic causes. *Pediatr Clin North Am* 1999 Feb;46(1):49-64, x.
- (26) Kenna MA, Wu BL, Cotanche DA, Korf BR, Rehm HL. Connexin 26 studies in patients with sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 Sep;127(9):1037-42.
- (27) Lin JW, Chowdhury N, Mody A, Tonini R, Emery C, Haymond J, et al. Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol* 2011 Feb;32(2):259-64.
- (28) Preciado DA, Lawson L, Madden C, Myer D, Ngo C, Bradshaw JK, et al. Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005 Jul;26(4):610-5.
- (29) King PJ, Ouyang X, Du L, Yan D, Angeli SI, Liu XZ. Etiologic diagnosis of nonsyndromic genetic hearing loss in adult vs pediatric populations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 Nov;147(5):932-6.
- (30) De KS, Hellemans J, Lefever S, Renard JP, De SJ, Van d, V, et al. Molecular diagnostics for congenital hearing loss including 15 deafness genes using a next generation sequencing platform. *BMC Med Genomics* 2012;5:17.
- (31) Mafong DD, Shin EJ, Lalwani AK. Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2002 Jan;112(1):1-7.
- (32) Masuda S, Usui S, Matsunaga T. High prevalence of inner-ear and/or internal auditory canal malformations in children with unilateral sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013 Feb;77(2):228-32.
- (33) Bamiau DE, Phelps P, Sirimanna T. Temporal bone computed tomography findings in bilateral sensorineural hearing loss. *Arch Dis Child* 2000 Mar;82(3):257-60.
- (34) Johnston DR, Curry JM, Newborough B, Morlet T, Bartoszesky L, Lehman S, et al. Ophthalmologic disorders in children with syndromic and nonsyndromic hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Mar;136(3):277-80.
- (35) Bakhshae M, Banaee T, Ghasemi MM, Nourizadeh N, Shojaee B, Shahriari S, et al. Ophthalmic disturbances in children with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009 Jun;266(6):823-5.

- (36) Mets MB, Young NM, Pass A, Lasky JB. Early diagnosis of Usher syndrome in children. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:237-42.
- (37) Young NM, Mets MB, Hain TC. Early diagnosis of Usher syndrome in infants and children. *Am J Otol* 1996 Jan;17(1):30-4.
- (38) Wilson C, Roberts A, Stephens D. Aetiological investigation of sensorineural hearing loss in children. *Arch Dis Child* 2005 Mar;90(3):307-9.
- (39) Ohlms LA, Chen AY, Stewart MG, Franklin DJ. Establishing the etiology of childhood hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Feb;120(2):159-63.
- (40) Yaeger D, McCallum J, Lewis K, Soslow L, Shah U, Potsic W, et al. Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. *Am J Med Genet A* 2006 Apr 15;140(8):827-36.
- (41) Preciado DA, Lawson L, Madden C, Myer D, Ngo C, Bradshaw JK, et al. Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005 Jul;26(4):610-5.
- (42) Pourova R, Janousek P, Jurovcik M, Dvorakova M, Malikova M, Raskova D, et al. Spectrum and frequency of SLC26A4 mutations among Czech patients with early hearing loss with and without Enlarged Vestibular Aqueduct (EVA). *Ann Hum Genet* 2010 Jul;74(4):299-307.
- (43) Yang T, Gurrola JG, Wu H, Chiu SM, Wangemann P, Snyder PM, et al. Mutations of KCNJ10 together with mutations of SLC26A4 cause digenic nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct syndrome. *Am J Hum Genet* 2009 May;84(5):651-7.
- (44) Yang T, Vidarsson H, Rodrigo-Blomqvist S, Rosengren SS, Enerback S, Smith RJ. Transcriptional control of SLC26A4 is involved in Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of vestibular aqueduct (DFNB4). *Am J Hum Genet* 2007 Jun;80(6):1055-63.
- (45) Coticchia JM, Gokhale A, Waltonen J, Sumer B. Characteristics of sensorineural hearing loss in children with inner ear anomalies. *Am J Otolaryngol* 2006 Jan;27(1):33-8.
- (46) Cryns K, Van CG. Deafness genes and their diagnostic applications. *Audiol Neurotol* 2004 Jan;9(1):2-22.

7. Appendices

Appendix A: De meest voorkomende syndromen geassocieerd met gehoorverlies

(1;3;17;18)

Syndroom	Kenmerken	Gen
Pendred	-Goiter (vaak op latere leeftijd)/abnormale perchloraat-test -Bilaterale EVA ¹ (Mondini dysplasie mogelijk) -HL ² : SNHL ³ , prelinguaal, zeer ernstig, vooral stabiel (vaak ook vestibulaire problemen)	Autosomaal recessief- SLC26A4 / PDS gen
Waardenburg	-Pigmentatie-afwijkingen van haar, huid, iris -Dystopia canthorum (enkel bij type 1) -2/3: vestibulaire afwijkingen -HL: SNHL, prelinguaal, stabiel, meestal unilateraal	Autosomaal dominant- 4 types, 6 genen (waaronder PAX3 en MITF)
Usher	-Retinitis pigmentosa (onset afhankelijk van type syndroom en vaak later dan HL) -HL (SNHL) en vestibulaire respons afhankelijk van type: <i>1: congenitaal, zeer ernstig, afwezige respons</i> <i>2: hoge tonen en congenitaal, normale respons</i> <i>3: progressief, variabele respons</i>	Autosomaal recessief- 3 types, 9 genen (bv. MYO7A, PCDH15, USH1C, USH2A,...)
Branchio-oto-renaal (BOR)	-Branchiale problemen als preauriculaire pits, cysten, ... -Afwijkingen in het externe oor -Renale afwijkingen -HL: gemengd, conductief (>>) of SNHL, mild tot zeer ernstig	Autosomaal dominant- EYA1 en SIX1
Alport	-Hematurie en andere afwijkingen door renaal falen -Oculaire afwijkingen -HL: SNHL, progressief, bilateraal en symmetrisch, midden- en hoge frequenties, variabele ernst	X-gebonden(85%)/autosomaal recessief (15%)- COL4A3-4-5
Stickler	-Oculaire afwijkingen (type 1 en 3) -Arthropathie -Afwijkende orofaciale kenmerken -HL: SNHL, variabel	Autosomaal dominant- 3 types, 4 genen (COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1)
Treacher Collins	-Afwijkingen kaak en gezicht, ook oorschelp -HL: conductief (middenoorafwijkingen)	Autosomaal dominant (60% de novo)- TCOF1
Jervell en Lange-Nielsen	-Levensbedreigende hartfunctiestoornissen (verlengd QT interval) -HL: congenitaal, zeer ernstig, bilateraal, Scheibe dysplasie	Autosomaal recessief - KCNQ1, KCNE1

¹enlarged vestibular aqueduct ²gehoorverlies ³neurosensorieel gehoorverlies

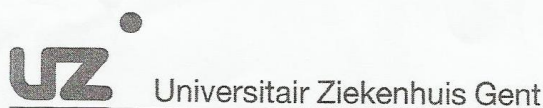
Appendix B: Risicofactoren geassocieerd met permanent congenitaal, late onset en/of progressief gehoorverlies (6;11)

American Academy of Pediatrics Joint Committee on Infant Hearing Year 2007 Position Statement: Risk Indicators Associated With Permanent Congenital, Delayed-Onset, and/or Progressive Hearing Loss in Childhood

- 1 Caregiver concern[‡] regarding hearing speech, language, or developmental delay.
- 2 Family history[‡] of permanent childhood hearing loss.
- 3 Neonatal intensive care of more than 5 days or any of the following regardless of length of stay: ECMO[‡], assisted ventilation, exposure to ototoxic medications (gentamicin and tobramycin) or loop diuretics (furosemide/Lasix), and hyperbilirubinemia that requires exchange transfusion.
- 4 In utero infections such as CMV[‡], herpes, rubella, syphilis, and toxoplasmosis.
- 5 Craniofacial anomalies, including those that involve the pinna, ear canal, ear tags, ear pits, and temporal bone anomalies.
- 6 Physical findings, such as white forelock, that are associated with a syndrome known to include a sensorineural or permanent conductive hearing loss.
- 7 Syndromes associated with hearing loss or progressive or late-onset hearing loss[‡], such as neurofibromatosis, osteopetrosis, and Usher syndrome; other frequently identified syndromes include Waardenburg, Alport, Pendred, and Jervell and Lange-Nielson.
- 8 Neurodegenerative disorders[‡], such as Hunter syndrome, or sensory motor neuropathies, such as Friedreich ataxia and Charcot-Marie-Tooth syndrome.
- 9 Culture-positive postnatal infections associated with sensorineural hearing loss[‡], including confirmed bacterial and viral (especially herpes viruses and varicella) meningitis.
- 10 Head trauma, especially basal skull/temporal bone fracture[‡] that requires hospitalization.
- 11 Chemotherapy[‡].
- 12 Recurrent or persistent otitis media for at least 3 months.

Risk indicators that are marked with [‡] are of greater concern for delayed onset hearing loss. ECMO indicates extracorporeal membrane oxygenation; CMV, cytomegalovirus.

Appendix C: Goedkeuring Ethisch Comité UZ Gent



Afz: Commissie voor Medische Ethiek



COMMISSIE VOOR MEDISCHE
ETHIEK

Neus-, Keel- en Oorheelkunde
Polikliniek 1 - 1ste Verdieping
Dr. E. DE LEENHEER
ALHIER

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. K. Vandewoude

CONTACT Secretariaat	TELEFOON +32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	FAX +32 (0)9 332 49 62	E-MAIL ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	ONS KENMERK 2011/432	DATUM 04-aug-11	KOPIE Zie "CC"

BETREFT

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Instroom en outcome van het otogenetisch spreekuur. Scriptie Ann Deklerck

Belgisch Registratienummer: B670201111690

- * Adviesaanvraagformulier dd. 6/07/2011 (volledig ontvangen dd. 7/07/2011)
- * Begeleidende brief dd. 6/07/2011
- * Informatie- en waarschuwingsnota over de verwerking van informatie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dd. 6/07/2011
Ann Deklerck
- * Antwoord onderzoeker via mail dd. 26/07/2011 op opmerkingen EC via mail dd. 26/07/2011

Advies werd gevraagd door:

Dr. E. DE LEENHEER ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 3/08/2011. DIT POSITIEF ADVIES BLIJFT GELDIG TOT
2/08/2012.

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 3/08/2011. THIS POSITIVE ADVICE IS VALID UNTIL 2/08/2012.

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITÉ VAN 16/08/2011

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 16/08/2011

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtout dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garanti dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185, B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Wendy Van de Velde
09/332 56 13
wendy.vandevelde@uzgent.be

./.

Appendix D: Criteria DNA diagnostiek (Centrum Medische Genetica Antwerpen)



Centrum Medische Genetica
Universiteitsplein 1
B-2610 Antwerpen
Tel: +32 (0)3 820 25 70
Fax: +32 (0)3 820 25 66

AANVRAAG VOOR DNA DIAGNOSTIEK NAAR DOOFHEID

Aleen materiaal voorzien van naam, voornaam en geboortedatum samen met een volledig ingevuld aanvraagformulier (zie ook ommezijde) wordt in behandeling genomen. Per persoon een nieuw formulier invullen a.u.b.

In te vullen door de aanvragende arts:

PERSOONSgegevens: (badge / volledig invullen) Naam + voornaam: Geboortedatum + geslacht: Adres: Mutualiteit: Titularis: KG1-KG2: / Lidnummer:	AANVRAGENDE ARTS: (badge / volledig invullen) Naam + voornaam: Ziekenhuis / Instelling: Adres: Telefoon: RIZIV nr.:
Telefoon thuis: of Etnische afkomst: Naam partner:	Uw Ref. Nr.: Uitslag ook naar:

INGESTUURD MATERIAAL: (voor afname en verzending z.o.z.)

Datum aanvraag: / /

Bloed
 EBV-Cellijn
 Andere:

ALGEMENE GEGEVENS: (graag audiometrie in bijlage)

1. Aanvangsleeftijd:
 Type: Perceptief Conductief Gemengd
 3. Aangetaaste frequenties: Laag Midden Hoog
 4. Geassocieerde pathologie:
 Neen
 Ja, omschrijf:

AANGEVRAAGD ONDERZOEK (aankruisen) met criteria:

AANVULLENDE INFORMATIE: verplicht in te vullen

<input type="checkbox"/> Connexine 26 (GJB2) / Connexine 30 (GJB6) (Congenitaal, niet-syndromaal) - Congenitale perceptieve slechthorendheid: - EN geen geassocieerde pathologie (niet-syndromaal):	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen Indien neen, specificeer: Etnische afkomst:
<input type="checkbox"/> COCH (Cochleo-vestibulaire dysfunctie) - Aanvangsleeftijd slechthorendheid boven 20 jaar: - EN vestibulaire problemen:	Aanvangsleeftijd: Omschrijf:
<input type="checkbox"/> PDS (Pendred syndroom, Enlarged Vestibular Aqueduct – EVA) Prelinguale slechthorendheid met minstens één van de volgende drie afwijkingen: - Goiter: - Afwijkende perchloraattest: - Afwijkende beeldvorming (CT/NMR) van het binnenoor: (Mondini dysplasie en/of EVA)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen <input type="checkbox"/> Niet uitgevoerd <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen <input type="checkbox"/> Niet uitgevoerd Indien ja, specificeer:
<input type="checkbox"/> 12S rRNA, 1555 A → G (Aminoglycoside geïnduceerde slechthorendheid) - Slechthorendheid na aminoglycoside behandeling:	Omschrijf type en duur van de behandeling:
<input type="checkbox"/> WFS1 (Wolfram syndroom (DIDMOAD), autosomaal dominante niet-syndromale lage tonen slechthorendheid) <input type="checkbox"/> Wolfram syndroom - Diabetes mellitus - EN optische atrofie <input type="checkbox"/> Lage tonen slechthorendheid - Perceptieve slechthorendheid beneden 2000 Hz (normale drempels bij 4000 en 8000 Hz volgens leeftijd) - EN minimum 1 ouder en 1 kind aangetast	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen

VRAAGSTELLING: (1aanvraag enkel via klinisch geneticus, 2omcirkelen wat van toepassing is)

Bevestiging / Uitsluiting² klinische diagnose
 Dragerschapbepaling: screening / familiaal²
 Presymptomatisch onderzoek¹
 Stockage
 Research
 EBV-Cellijn (heparine bloed)

Uitzonderlijke spoed vereist om reden van

→ Familiegegevens en stamboom op ommezijde invullen !

In te vullen door het DNA labo:

Datum ontvangst: / /

NGR nr. / DNA nr. /

Naam patiënt + geboortedatum:

Toelichting / klinische informatie, klinisch verslag als bijlage: ja / neen

FAMILIEGEVEENS EN STAMBOOM:

Is er (reeds eerder) materiaal van een familielid / partner naar onze dienst gestuurd: ja / neen

Zo ja: Naam: Voornaam:

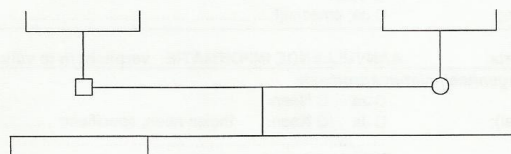
Geboortedatum: Relatie:

Dossiernummer (indien gekend):

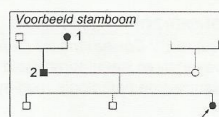
Familieleden reeds elders onderzocht: ja / neen Indien ja, waar:

Gendefect bekend in familie: ja / neen Indien ja, welke:

Stamboom aanvullen, personen in de stamboom nummeren, de te onderzoeken persoon die op dit formulier vermeld staat met een pijl(↗) aanduiden.



- Man
- Vrouw
- Onbekend geslacht
- Overleden man/vrouw
- Aangedane man/vrouw
- Drager/draagster
- Consanguïteit



→ ouders zijn bloedverwant: neen ja, specificeer

Personen in de stamboom:

Nummer in stamboom	Naam + Voornaam	M/V	Geboortedatum	Klinische informatie

AFNAME EN VERZENDING:

- Op de buis naam, voornaam en geboortedatum vermelden.
- Per aanvraag is 20 ml (2 x 10 ml) heparine of EDTA bloed nodig, bij neonaten minimaal 5 ml.
- Voor EBV-Cellijn 10 ml heparine bloed vereist.
- Bloed bij kamertemperatuur houden (niet koelen/invriezen).
- Bloed verzenden mag per post, maar moet binnen de 48 uren ons labo bereiken (vrijdag vóór 16 uur).
- Ander materiaal wordt alleen na overleg geaccepteerd.
- Spoedonderzoek uitsluitend na overleg.

Nieuwe aanvraagformulieren kunnen telefonisch aangevraagd worden of vindt u op: <http://www.uia.ac.be/dnalab>

Appendix E: Genetische etiologieën in de studiepopulatie

Fenotype ¹	Gen/locus met stoornis	Kenmerken
DFNA9	COCH op 14q11.2-q13	Neurosensorieel gehoorverlies – hoogfrequent, progressief en postlinguaal Soms problemen met evenwicht
DFNA6/DFNA14	WFS1 op 4p16.1	Neurosensorieel gehoorverlies – laagfrequent, progressief en prelinguaal
Wolfram Syndroom	WFS1 op 4p16.1 Autosomaal recessieve overerving	Diabetes mellitus, optische atrofie, gehoorverlies. Vaak ook diabetes insipidus, stoornissen in de hersenen, de urinewegen...
DFNB2 en DFNA11	MYO7A op 11q13.5	Neurosensorieel gehoorverlies – vlak en postlinguaal (DFNA11) (MYO7A kan ook betrokken zijn bij syndromaal gehoorverlies, i.c. Usher 1B syndroom)
DFNB3	MYO15A op 17p11.2	Neurosensorieel gehoorverlies – ernstig tot profound, stabiel en prelinguaal
DFNB9	OTOF op 2p23.1	Neurosensorieel gehoorverlies – ernstig tot profound, stabiel en prelinguaal
Townes-Brockssyndroom	SALL1 op 16q12.1 Autosomaal dominante overerving	Anus imperforatus, oordysplasie (met o.a. preauriculaire aanhangsels), frequent met neurosensorieel en/of conductief gehoorverlies, duimmalformaties, renale stoornissen. Ook congenitale hartziektes, voet- en urogenitale afwijkingen komen voor. Zelden: iricoloboom, Duane stoornis, groeiretardatie,...
Velo-cardio-faciaal Syndroom (VCFS)	TBX1 op 22q11.2 (deletie) Autosomaal dominante overerving	Congenitale hartziektes, velopharyngeale insufficiëntie, schisis, faciale dysmorphie, mentale retardatie, immuundeficiëntie. Vaak ook gehoorverlies (neurosensorieel/conductief), renale stoornissen, ...
Cat Eye Syndroom (CES)	22q11 (partiële tri-/tetrasomie van chromosoom 22) Vaak de novo	Iriscoloboom, anale atresie met fistels, afwijkingen aan de fissura palpebralis, preauriculaire aanhangsels of pits, frequent hart- en niermalformaties, soms scoliose, schisis, vaak mentale retardatie
Goldenhar Syndroom/ Hemifaciale microsomie (HFM)	14q32 Autosomaal dominante overerving (hoewel meestal sporadisch)	Unilaterale malformatie van het buitenoor (preauriculaire aanhangsels, tot atresie uitwendige gehoorgang en oor), en kleine ipsilaterale helft van het gezicht. Goedaardige proliferaties in het oog. Ook vertebrale malformaties, coloboom van het bovenste ooglid,...
Kabuki Syndroom	MLL2 op 12q13.12 (1) of KDM6A op Xp11.3 (2) Vaak de novo (Autosomaal dominante overerving)	Mentale retardatie, faciale dysmorphie (lange fissura palpebralis met eversie van het laterale derde van het onderste ooglid, brede neustip), grote tragus, palatoschisis/ogivaal verhemelte, scoliose, korte 5 ^o vinger en persisterende 'fetal finger pads', vertebrale anomalie, ... Ook recurrenente otitis media op kinderleeftijd
Maternally Inherited Diabetes and Deafness	Mitochondriale genen, o.a. MTTL1, MTTE, MTTK	Neurosensorieel gehoorverlies en diabetes op volwassen leeftijd (eventueel ook andere tekenen als ptose, cardiomyopathie, nierproblemen, neuropsychiatrische aandoeningen, myopathie,...)
CHARGE Syndroom	CHD7 op 8q12.1-q12.2 of SEMA3E op 7q21.11 Vaak de novo (Autosomaal dominante overerving)	Coloboom, hartafwijking, choanale atresie, groei-/ontwikkelingretardatie, genitale hypoplasie, ooranomalie (doofheid). Vaak ook faciale paralyse, palatoschisis, dysfagie

¹Hier worden enkel de etiologieën beschreven die in de studiepopulatie vertegenwoordigd werden en nog niet eerder werden verklaard. Voor een beschrijving van de meer frequente etiologieën, zie appendix A.