

Perceptief gehoorverlies bij kinderen reden tot nader onderzoek?

B.M. van Leeuwen, I.M. Oskam, G.J. Westerveld, M.J. Middelweerd

Samenvatting

Het syndroom van Alport wordt gekenmerkt door progressieve nefritis, vaak in combinatie met perceptief gehoorverlies en in 10-15% met oogafwijkingen. In dit artikel presenteren wij de casus van twee broers. De oudste broer presenteert zich met een bilateraal perceptief gehoorverlies. Bij beide jongens werd een jaar eerder bij toeval een persisterende microscopische hematurie ontdekt. Toen ook de jongste broer een perceptief gehoorverlies bleek te hebben, werd gedacht aan het syndroom van Alport. DNA-diagnostiek toonde afwezigheid van het *COL4A5*-gen, hetgeen de diagnose van de X-gebonden variant van het syndroom bevestigde. De moeder van de kinderen blijkt draagster te zijn van de mutatie. Concluderend is het voor de kno-arts ten eerste aan te bevelen bij kinderen met een perceptief gehoorverlies nader onderzoek naar een hematurie en proteïnurie te verrichten. Ten tweede is het raadzaam voor huisarts en kinderarts om bij kinderen met een onverklaarde microscopische hematurie audiometrie te vervaardigen.

Trefwoorden

Syndroom van Alport, *COL4A5*, perceptief gehoorverlies, microscopische hematurie

wCasus

Patiëntje A betreft een 10-jarige jongen (*foto, links*). In zijn eerste levensjaar werd hij bij de kno-arts gepresenteerd in verband met recidiverende otitiden. Op tweejarige leeftijd had hij een tonsillitis, waarvoor hij werd behandeld met een adenotonsillectomie. Op negenjarige leeftijd kwam hij wederom op het spreekuur van de kno-arts omdat subjectief sprake was van een progressief gehoorverlies. Volgens de ouders zou het gehoorverlies ongeveer een jaar daarvoor zijn begonnen. De spraaktaalontwikkeling verliep normaal. Bij otoscopie werden geen afwijkingen gevonden, terwijl audiometrie beiderzijds

een perceptief gehoorverlies liet zien van 15-25 dB over alle frequenties aan het rechteroor en 35-50 dB over alle frequenties aan het linkeroor (*figuur 1*). Bij een CT-scan werd een normaal beeld gezien van het mastoïd. Verder vermeldde moeder dat 10 maanden voor dit bezoek aan de kno-arts bij toeval een microscopische hematurie bij patiëntje was geconstateerd, die persisterend is. Dit werd gevonden bij een urineanalyse voor nierafwijkingen in verband met een familiale belasting (patiënt B).

Het tweede patiëntje (B) betreft het jongere negenjarige broertje (*foto, rechts*) van patiënt A. Op zesjarige leeftijd werd hij opgenomen in het ziekenhuis in verband met een acute geperforeerde appendicitis. Bij controles bleek sprake te zijn van een microscopische hematurie met lichte proteïnurie, die persisteerde na de ziekteperiode. Gezien een uitgebreide familieanamnese voor nierafwijkingen werden bij deze jongen en zijn oudere broer (patiënt A), nadere diagnostische onderzoeken ingezet. Op zevenjarige leeftijd werd een adenotonsillectomie uitgevoerd. Als in datzelfde jaar bij zijn oudere broer (patiënt A) een perceptief gehoorverlies wordt vastgesteld, wordt ook bij dit patiëntje een audiogram vervaardigd. Beiderzijds werd een perceptief gehoorverlies van 25-35 dB over alle frequenties gevonden (*figuur 2*).

B.M. van Leeuwen, coassistent, Tergooi Ziekenhuizen, afdeling KNO, Hilversum

Drs. I.M. Oskam, arts-assistent, Tergooi Ziekenhuizen, afdeling KNO, Hilversum

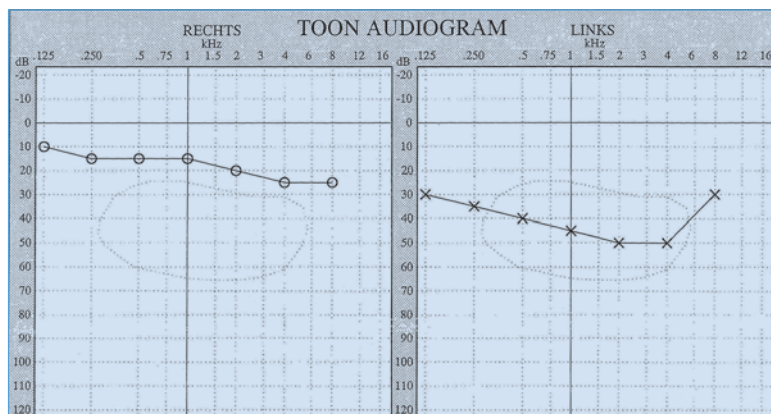
Dr. G.J. Westerveld, kno-arts, Tergooi Ziekenhuizen, Hilversum

Dr. M.J. Middelweerd, kno-arts, Tergooi Ziekenhuizen, Hilversum

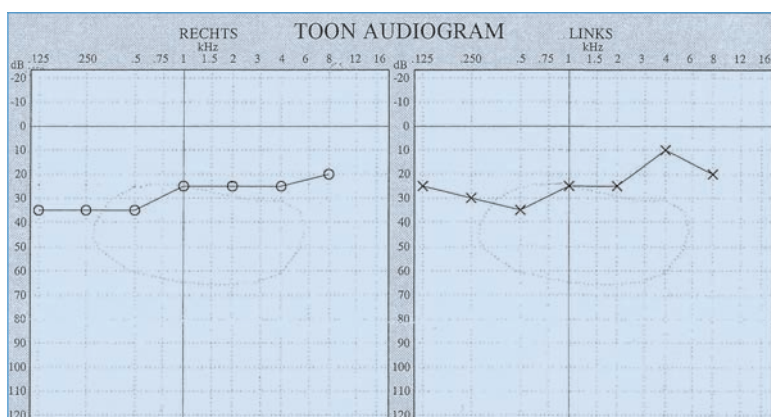
Correspondentieadres:
Dr. M.J. Middelweerd
Tergooi Ziekenhuizen
Hilversum, afdeling
KNO-heelkunde
Van Riebeeckweg 212
Postbus 10016
1213 XZ Hilversum
e-mail: mj@
middelweerd.nl



Foto van de broers.



Figuur 1. Audiogram van patiëntje A. Rechts een perceptief verlies van 15-25 dB over alle frequenties en links een perceptief verlies van 35-50 dB over alle frequenties.



Figuur 2. Audiogram van patiëntje B. Beiderzijds een perceptief verlies van 25-35 dB over alle frequenties.

Otoscopie en een CT-scan van het mastoid toonden ook bij dit patiëntje geen afwijkingen.

Bij oogheelkundig onderzoek werd bij beide jongens een myopie vastgesteld, waardoor de jongens brildragend zijn. Bij een van de jongens werd afgelopen jaar ook een witte stippling op de macula gevonden. De combinatie van het perceptieve gehoorverlies en de microscopische hematurie kan wijzen op het syndroom van Alport. Bovendien past de afwijking op de macula die bij een van de jongens werd gevonden, ook bij het syndroom. Bij de broers werd DNA-diagnostiek verricht met een huidbiopt en bloedanalyse (verricht door het kinderniercentrum van het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht). Biopten van beide jongens toonden een afwezigheid van het *COL4A5*-gen. Deze uitslag is passend bij de X-gebonden variant van het syndroom van Alport. Na een zeer langdurig en enerverend onderzoekstraject werd deze diagnose dan ook helaas bij beide jongens gesteld.

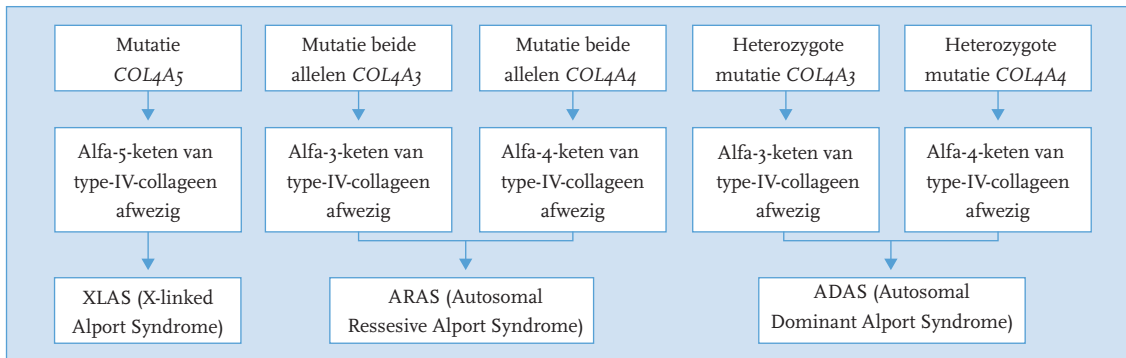
Nadere DNA-diagnostiek bij de moeder van de kinderen wees uit dat zij draagster is van de *COL4A5*-genmutatie, die bij beide kinderen het syndroom heeft veroorzaakt. Bij beide ouders werd bij urine-onderzoek geen hematurie of proteïnurie gevonden. Wel heeft moeder sinds vier jaar hypertensie, een bekend symptoom bij nierinsufficiëntie.

Etiologie en pathogenese van het syndroom van Alport

Het syndroom van Alport wordt gekarakteriseerd door progressieve nefritis, vaak in combinatie met perceptief gehoorverlies. Soms zijn oogafwijkingen aanwezig.¹ De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in de α -ketens van het type-IV-collageen. Type-IV-collageen, een belangrijk structureel onderdeel van de cellulaire basaalmembraan, is opgebouwd uit drie α -ketens. Het is per plaats van voorkomen wisselend welke drie van de α -ketens ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) tot expressie komen.²⁻⁴ Door de schade aan het type-IV-collageen in de basaalmembraan in nier, cochlea en oog ontstaan de symptomen die karakteristiek zijn voor het syndroom.^{3,4}

De incidentie van het syndroom van Alport is 1:200.000.¹ Er zijn verschillende vormen van het syndroom beschreven, met verschillende genafwijkingen. De meest voorkomende vorm is de X-gebonden variant (*X-linked Alport syndrome*; XLAS), die wordt veroorzaakt door een mutatie in de $\alpha 5$ -keten van het type-IV-collageen (*COL4A5*), gelokaliseerd op Xq22. Deze mutatie komt voor bij 80-85% van de patiënten.²⁻⁶ Bij mannen verloopt het ziektebeeld sneller omdat ze maar beschikken over één X-chromosoom, vrouwen hebben nog een niet-aangedaan X-chromosoom. Bij de andere 15-20% is sprake van de autosomaal recessieve (*Autosomal Recessive Alport syndrome*; ARAS) of de autosomaal dominante vorm (*Autosomal Dominant Alport syndrome*; ADAS) die ontstaat door een mutatie in de $\alpha 3$ - of $\alpha 4$ -keten van het type-IV-collageen (*COL4A3* of *COL4A4*).^{3,4} Een schema van de genafwijkingen en bijbehorende vormen van het syndroom van Alport is weergegeven in *figuur 3*. De diagnose wordt gesteld op basis van een nier- en/of huidbiopt.^{1,3}

De nefritis is het meest karakteristiek voor het syndroom van Alport en wordt veroorzaakt door een defect in de glomerulaire basaalmembraan. Tijdens de normale ontwikkeling domineren de $\alpha 1$ - en $\alpha 2$ -ketens van het type-IV-collageen in de glomerulaire



Figuur 3. Overzicht genmutaties die leiden tot verschillende vormen van het syndroom van Alport.

basaalmembraan. Bij de verdere rijping van de glomeruli gaan de α_3 -, α_4 - en α_5 -ketens domineren. Dit proces wordt *isotype switching* genoemd. Bij de meeste patiënten met het syndroom van Alport treedt een fout op in deze *isotype switching* waardoor de α_3 -, α_4 - en/of α_5 -ketens afwezig zijn.² Als gevolg hiervan is er een defect in de glomerulaire basaalmembraan en dit leidt tot een hematurie gedurende de kinder- en adolescentieleeftijd. Persistente microscopische hematurie is aanwezig bij 100% van de jongens en 95% van de meisjes met de XLAS en bij alle jongens en meisjes met ARAS.^{2,5,6} In de latere fase ontwikkelen zich vaak een macroscopische hematurie en significante proteïnurie, gevolgd door progressief nierfalen. Uiteindelijk leidt de ziekte tot de noodzaak van nierfunctievervangende therapie en een niertransplantatie vanaf een leeftijd van 20-30 jaar.^{1,2,6}

De hypothese is dat het perceptieve gehoorverlies ontstaat door veranderingen in de cochleaire micro-mechanismen of disfunctie van het spiraalligament (het periosteum dat de buitenste wand van de ductus cochlearis vormt). In het normale menselijke binnenoor is expressie van de α_1 -keten algemeen aanwezig in de basaalmembranen. Expressie van de α_3 - en α_5 -ketens is beperkt tot de basaalmembraan die over de basilaire membraan in onder meer het orgaan van Corti ligt en in het spiraalligament. Bij het syndroom van Alport is de distributie van de α_1 -keten normaal, maar de α_3 - en α_5 -ketens zijn afwezig. Dit suggereert dat de *isotype switching* net als in de nieren, ook niet voorkomt in de cochlea. Aannemelijk is dat dit defect aan de basaalmembraan de normale cochleaire functie belemmert en leidt tot functionele afwijkingen die het perceptieve gehoorverlies veroorzaken.² Ongeveer 10-15% van de kinderen met XLAS heeft een *de novo* mutatie. Hieruit volgt dat de grote

meerderheid van de kinderen met XLAS ook een ouder heeft met hematurie, maar normale urine-onderzoeken bij beide ouders sluit de diagnose XLAS niet uit.⁵

Het perceptieve gehoorverlies ontstaat meestal nadat de nierfunctie is verslechterd. Dit kan plaatsvinden vanaf de leeftijd van 10 jaar.¹ Het gehoorverlies ontstaat in de adolescentie en is daarom ook niet altijd meetbaar bij een eerste controle. Bij onze casus was dit echter niet het geval. De broers presenteren zich op de kinderleeftijd met gehoorverlies. Gehoorverlies geassocieerd met het syndroom van Alport heeft een aantal karakteristieken: het is nog niet aanwezig bij de geboorte, het is bilateraal en symmetrisch, in eerste instantie tast het de hoge frequenties aan en gaat geleidelijk over naar aantasting van de middenfrequenties.^{4,5,6} Uiteindelijk maakt het gehoorverlies het vaak noodzakelijk om hoortoestellen aan te meten. Doofheid ontstaat bij 80% van de jongens met XLAS en bij minstens 80% van de jongens en meisjes met ARAS.⁵ Draggers van de genetische afwijking (heterozygote vrouwen) hebben vaak een perceptief gehoorverlies van de hoge frequenties.¹

Bij 10-15% van alle patiënten met een vorm van het syndroom van Alport ontstaan oogafwijkingen.^{1,6} Ongeveer 40% van de jongens met XLAS krijgt karakteristieke oogafwijkingen, die meestal boven het 20e jaar ontstaan.^{4,5} De meest voorkomende afwijkingen zijn lenticonus anterior in de lens en maculopathie.^{1,3,5-7} Lenticonus is een gelokaliseerde uitbocht van het lenskapsel en de onderliggende lenscortex. Anterior zegt iets over de plaats van de uitbocht. Door de verkeerde holling van de lens kan het gezichtsvermogen worden gehinderd.⁸ Bij retinopathie ontstaan er geelwitte vlekken op de retina, zowel perifeer als bij de macula. De macula is

de plek op de retina waarmee normaal het scherpst wordt waargenomen. Afwijkingen bij de macula wordt maculopathie genoemd, dat een beperking van het gezichtsvermogen kan geven.^{3,7}

Behalve de grote fysieke implicaties van het syndroom van Alport is ook de psychosociale impact van de diagnose zeer groot. Vooral moeders van jongens met het syndroom kunnen een schuldgevoel hebben en dit kan zelfs leiden tot een depressie. Door een ernstig ziek kind in het gezin komt er meer druk op het gezin te staan. Onzekerheden over de toekomst en verwachtingen over het beloop spelen hierbij een rol. Een empathische houding van de behandelend arts wordt als zeer belangrijk gezien.⁹

Conclusie

Perceptief gehoorverlies in combinatie met hematurie, een eventuele proteïnurie en het verlies van de nierfunctie is zeer suggestief voor het syndroom van Alport. Allereerst is het voor de kno-arts raadzaam bij een kind met een perceptief gehoorverlies een analyse van de urine op hematurie en proteïnurie te verrichten. Ten tweede is het aan te bevelen aan huisarts en kinderarts om bij kinderen met een onverklaarde microscopische hematurie audiometrie te verrichten om eventueel perceptief gehoorverlies op te sporen.

Abstract

Alport syndrome is characterized by progressive hematuric nephritis, often combined with sensorineural hearing loss and in 10-15% of the cases with eye abnormalities. In this article we present the cases of two brothers. The oldest brother presented with bilateral sensorineural hearing loss. In both boys a year before consultation of the otolaryngologist by coincidence a persistent microscopic hematuria was discovered. When a sensorineural hearing loss was also found in the youngest brother, the diagnosis of Alport syndrome was considered. DNA diagnostics showed absence of the *COL4A5* gene. This finding confirmed the diagnosis of X-linked Alport syndrome. Further evaluation showed that

the mother of the two children was a carrier of the mutation. In conclusion, we recommend, firstly, the otolaryngologist to perform urine analysis for hematuria and proteinuria in children with sensorineural hearing loss. Secondly, it is advisable for the general practitioner or paediatrician to perform audiometry in children with unexplained microscopic hematuria.

Keywords

Alport syndrome, *COL4A5*, sensorineural hearing loss, microscopic hematuria

Dankbetuiging

Met dank aan beide jongens en hun ouders voor gegeven toestemming tot publicatie van deze casuïstiek, en de artsen van het kinderniercentrum van het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht voor het verrichten van de huidbiopten en DNA-diagnostiek, en dank aan dr. Wiegel (oogarts Tergooi Ziekenhuizen, Hilversum) voor het verstrekken van de oogheelkundige gegevens.

Literatuur

1. Kunst D, Kremer H, Cremers C. Genetics for ENT specialists. *Remedica genetic series*. Remedica 2005;57-60.
2. Zehnder AF, Adams JC, Santi PA, Kristiansen AG, et al. Distribution of type IV collagen in the cochlea in Alport syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:1007-13.
3. Gubler MC. Diagnosis of Alport syndrome without biopsy? *Pediatr Nephrol*. 2007;22:621-5.
4. Alves FRA, Quintanilha Ribeiro FA de. Revision about hearing loss in the Alport's syndrome, analyzing the clinical, genetic and bio-molecular aspects. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71:813-9.
5. Kashtan CE. Familial hematuria. *Pediatr Nephrol*. 2007; DOI 10.1007/s00467-007-0622-z.
6. Viveiros CM, Pereira LD, Kirsztajn GM. Auditory perception in Alport's Syndrome. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006; 72(6):811-6.
7. Gehrs KM, Pollock SC, Zilkha G. Clinical features and pathogenesis of Alport retinopathy. *Retina*. 1995;15:305-11.
8. Jacobs K, Meire FM. Lenticonus. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2000;277:65-70.
9. Pajari H, Sinkkonen J. Psychosocial impact of an X-linked hereditary disease: a study of Alport syndrome patients and family members. *Child Care Health Dev*. 2000;26:239-50.