

Aspectos clínicos de la HIPOACUSIA GENÉTICA

Muchos de nuestros socios están preocupados por el tema genético relacionado con las sorderas e hipoacusias. Al dictar en el último Congreso de la SEORL una conferencia al respecto, le pedimos a la Dra. Teresa Rivera-Rodríguez, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología, del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y Profesora Asociada de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid), que nos hablara de los *Aspectos Clínicos de la Hipoacusia Genética*. Le agradecemos el tono docente de su escrito, para todos los lectores de "Integración".

Hace unos años la mayoría de las hipoacusias neurosensoriales se consideraban idiopáticas o de causa desconocida. Hoy día con el avance en los estudios genéticos, una gran parte de las hipoacusias que se consideraban idiopáticas, se sabe que son de causa genética, ya que día a día se están descubriendo nuevos genes implicados en la sordera. En la actualidad la hipoacusia neurosensorial de causa genética es más frecuente que la producida por causas ambientales.

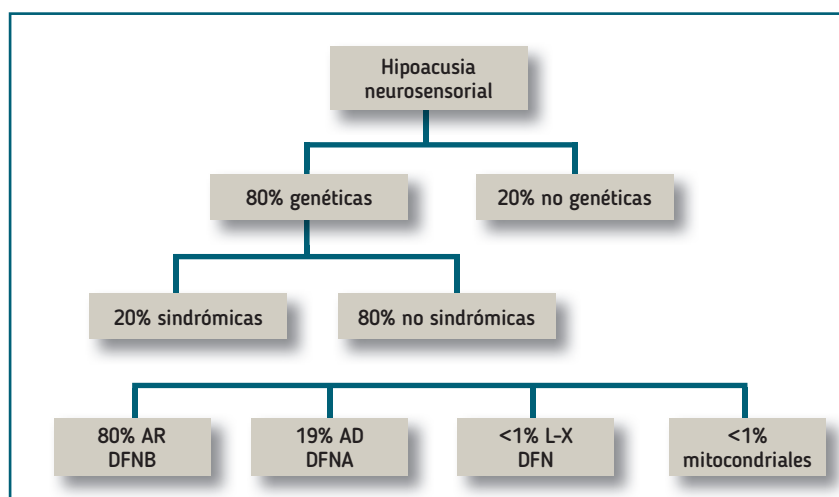
En la siguiente figura (Figura 1) se expone un esquema de la distribución de las hipoacusias neurosensoriales:

Las hipoacusias genéticas se pueden clasificar en síndromicas y no

síndromicas. La mayor parte de las hipoacusias genéticas son no síndromicas, aproximadamente el 80% de los casos, mientras que sólo el 20% de los casos son síndromicas.

Es importante conocer las manifestaciones clínicas de los diferentes tipos de hipoacusia genética, ya que orientará al genetista sobre el posible origen de la misma. Esto es especialmente importante en las hipoacusias síndromicas en los que, además de la hipoacusia, hay otras alteraciones clínicas. En el caso de las hipoacusias no síndromicas en las que la única manifestación es la hipoacusia, es importante conocer el tipo de audiograma, si la hipoacusia es prelocutiva o postlocutiva, si la función vestibular

Figura 1. Tipos de hipoacusia neurosensorial



está alterada o bien si hay anomalías anatómicas del oído, ya que toda esta información nos ayudará en la orientación de una etiología genética concreta.

Además también es importante conocer datos familiares de ascendientes y/o descendientes si es posible, para poder realizar un árbol genealógico y orientar al genetista sobre un tipo concreto de herencia.

Hipoacusias no sindrómicas

Las hipoacusias genéticas no sindrómicas las podemos clasificar en dos grandes grupos: hipoacusias de herencia mendeliana, debidas a una mutación del ADN del núcleo de la célula, e hipoacusias de herencia materna, debidas a una mutación en el ADN de las mitocondrias.

Las hipoacusias mendelianas son debidas a la mutación de un gen del ADN nuclear. Según su patrón hereditario se clasifican en autosómico dominantes, autosómico recesivos y ligadas al cromosoma X. En las hipoacusias no sindrómicas, la forma más común es la autosómico recesiva, que representa el 80%, seguida de la autosómico dominante (19%) y la ligada al cromosoma X (<1%).

Las hipoacusias mitocondriales (<1%) son secundarias a mutaciones en el ADN de las mitocondrias. Debido a que el cigoto en su formación sólo recibe mitocondrias del óvulo materno (el espermatozoide no aporta ninguna mitocondria), la herencia tendrá un patrón maternal, es decir las mujeres afectas transmitirán la mutación a toda su descendencia tanto varones como mujeres, y solo éstas últimas transmitirán la enfermedad.

Las diferentes hipoacusias hereditarias se nombran según el locus, es decir la región cromosómica, en el que está situado el gen mutado responsable de la sordera. Los diferentes

loci para las numerosas formas de hipoacusia hereditaria no sindrómica se denominan con el acrónimo DFN (del término *deafness*) y se les añade un número que guarda relación con el orden cronológico del descubrimiento. Los loci autosómico dominantes se reseñan como DFNA, los loci autosómico recesivo como DFNB y los loci ligados al cromosoma X como DFN.

En general, aunque hay algunas excepciones, las personas pertenecientes

a familias con hipoacusias no sindrómicas de herencia recesiva desarrollan hipoacusias prelinguales y la severidad de la sordera varía entre severa y profunda con todas las frecuencias afectadas (Figura 2). Por el contrario, en las formas dominantes, el fenotipo no es tan grave. El comienzo de la hipoacusia es habitualmente post-lingual, la severidad de la hipoacusia es entre moderada y severa, y puede afectar a las frecuencias medias, altas o a todas (Figura 3).

Figura 2. Patrón audiométrico de un hipoacusia neurosensorial no sindrómica autosómico recesiva.

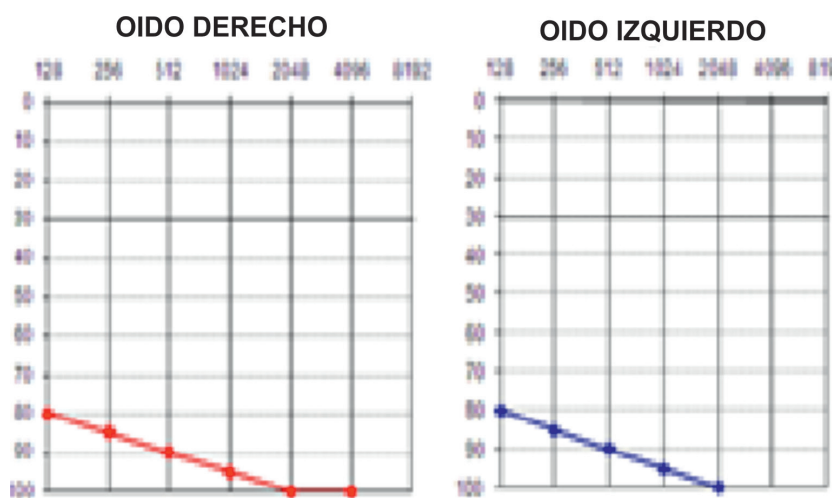
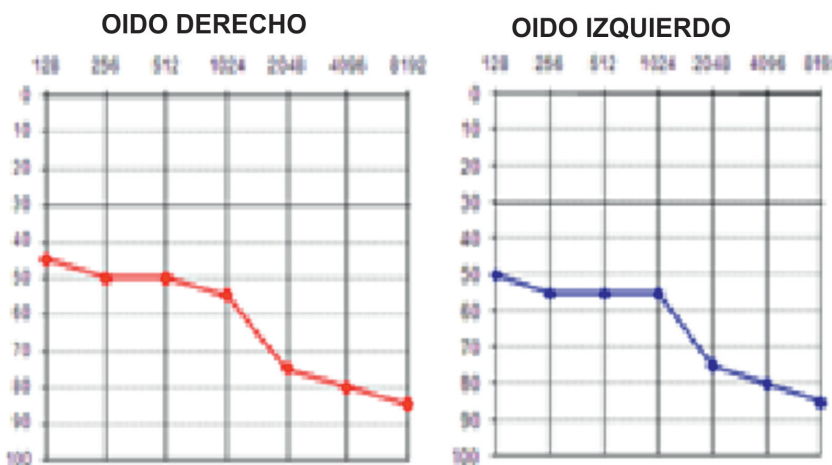


Figura 3. Patrón audiométrico de una hipoacusia neurosensorial no sindrómica autosómico dominante.



A continuación pasamos a detallar las hipoacusias genéticas no sindrómicas más frecuentes:

- **DFNB1.** Representa el primer locus de hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva. Ha sido localizado en la región cromosómica 13q12-13, concretamente el gen causante está en la proteína de la *gap junction 2*, GJB2. La proteína codificada, la conexina 26 o Cx26 se distribuye ampliamente por todo el oído interno y forma parte del proceso de reciclaje del potasio que mantiene el metabolito esencial para una función coclear normal. La mutación de Cx26 impide la difusión pasiva de los iones potasio entre las células de sostén del órgano de Corti, con lo que no se produce el reciclaje necesario del potasio hacia la endolinfa para una adecuada función auditiva.
- Esta mutación se considera la responsable del 80% de las personas con hipoacusia congénita no sindrómica autosómica recesiva. Es más, se ha descrito que el 40% de los niños con hipoacusia neurosensorial severa-profunda tienen una mutación del gen GJB2. En general el patrón audiométrico más frecuente es el de una hipoacusia severa a profunda. Los estudios radiológicos realizados a pacientes con DFNB1 no han mostrado en general ninguna anomalía estructural, por lo que se considera que no debe realizarse una tomografía computarizada. Tampoco se han observado alteraciones vestibulares.
- **DFNB4.** La hipoacusia no sindrómica DFNB4 está causada por una mutación del gen PDS o gen de la pendrina localizado en el locus 7q31. Este gen codifica la pendrina, una proteína transportadora transmembrana del cloro y el

yodo. La pendrina se expresa en el tiroides y en el oído. La hipoacusia producida es congénita y progresiva, aunque puede sufrir fluctuaciones. El perfil audiométrico es una hipoacusia neurosensorial bilateral con mayor caída en las frecuencias agudas. Es frecuente observar en el estudio radiológico un acueducto vestibular agrandado, y a veces una malformación coclear tipo Mondini. La función vestibular suele estar alterada.

- **DFNB9.** Está causada por una mutación del gen OTOF localizado en la región cromosómica 2p22-23 que codifica la proteína otoferlina. Esta proteína localizada en el citosol de la célula ciliada interna está anclada a la membrana y se cree que está implicada en el transporte de las vesículas sinápticas hacia la membrana celular. Estos pacientes presentan una hipoacusia profunda prelingual, y cursa con un fenotipo de neuropatía auditiva aunque la fibra nerviosa no está lesionada. El conocimiento de esta alteración genética es importante ya que en estos casos el paciente se puede beneficiar de un implante coclear.
- **DFN3.** Representa el 50% de las hipoacusias no sindrómicas ligadas al cromosoma X. DFN3 es secundario a una mutación del gen POU3F4 localizado en el cromosoma X en la región q21. En concreto, POU3F4 se expresa en el mesénquima de la vesícula ótica y está involucrado en la maduración del hueso. Ocasiona una hipoacusia mixta con fijación congénita de la platina del estribo y un gusher perilinfático. Las mujeres son portadoras de la enfermedad y los varones son los afectados. La hipoacusia es mixta, el componente conductivo puede

deberse a una fijación de la platina del estribo o también a un acueducto vestibular agrandado, mientras que el componente neurosensorial suele estar causado por las variaciones de presión del líquido cefalorraquídeo hacia la perilinfa y de ahí a los espacios perilinfáticos de la cóclea, y puede llegar a ser una hipoacusia profunda. El estudio radiológico muestra una porción lateral del conducto auditivo interno dilatada con un vestibulo agrandado. En el fondo del conducto auditivo interno es frecuente encontrar una ausencia del hueso que separa el conducto auditivo interno de la espira basal de la cóclea. La función vestibular suele estar alterada. El conocimiento de estos aspectos clínicos es importante ya que en este caso se debería evitar la realización de una estapedectomía.

- **Mutación del gen rARN (ARN ribosomal).** Es la hipoacusia mitocondrial más frecuente. Se produce una sustitución de adenina por guanina en los núcleos localizados en la posición 1555 del gen 12SrRNA. Lo que se produce es una modificación estructural del ARN ribosómico mitocondrial que lo hace más sensible a la acción de los aminoglucósidos. Sin embargo, aunque es menos frecuente, también puede desarrollarse sordera aunque no haya contacto con los aminoglucósidos. Por todo lo anterior, se puede deducir que en los pacientes en los que se ha identificado esta alteración genética deberá evitarse la administración de aminoglucósidos.

El conocimiento de los aspectos clínicos descritos anteriormente como el tipo de hipoacusia, la función vestibular, o bien si hay anomalías anatómicas del oído, es importante

“

se ha publicado la existencia de un gen que codifica la proteína pejuakina y su mutación provoca hipoacusia severa profunda de origen neural

”

para orientar al genetista a la búsqueda de un tipo concreto de alteración genética.

La mayoría de las alteraciones genéticas producen una hipoacusia de origen sensorial, aunque en algunos casos puede producirse una neuropatía auditiva, como en el caso de la alteración en el gen OTOF. Hay que destacar que puede haber otras alteraciones genéticas que producen neuropatía auditiva como la mutación del *gen AUNA*, localizándose en el cromosoma 13q14-21 que determina anomalías de las células ciliadas internas, dendritas terminales y sus sinapsis. Es autosómico dominante y produce una hipoacusia bilateral de grado leve. Además, se ha publicado la existencia de un gen que codifica la proteína *pejuakina* y su mutación provoca hipoacusia severa profunda de origen neural. En este caso no sería útil la indicación de un implante coclear, a diferencia del caso de la alteración del gen OTOF.

Hipoacusias sindrómicas

Existen más de 400 síndromes que incluyen hipoacusia entre otras manifestaciones clínicas. Vamos a describir cuatro de los más frecuentes:

Síndrome de Usher

Los niños con síndrome de Usher tienen hipoacusia neurosensorial

asociada a retinitis pigmentaria. Es autosómico recesivo. Hay tres tipos: en el tipo I se produce una hipoacusia neurosensorial congénita que suele ser profunda, retinitis pigmentaria en la primera década de la vida y suele ir asociada a alteración vestibular. En el tipo II la hipoacusia es moderada y estable y puede haber retinitis en la primera o segunda década de la vida, y no suele haber alteración vestibular. En el tipo III la hipoacusia suele ser progresiva en la tercera o cuarta década de la vida y tiene lugar en una zona de Finlandia.

Síndrome de Pendred

Es autosómico recesivo. Se identifican mutaciones del gen PDS (proteína pendrina). Se caracteriza por bocio e hipoacusia neurosensorial, siendo la hipoacusia sindrómica más frecuente.

El bocio no está presente en el nacimiento, sino que generalmente ocurre a partir de los 8 años o en la pubertad y es debido a la organificación anormal del yodo.

La hipoacusia es típicamente bilateral, progresiva, de moderada a profunda. Suele ser panfrecuencial con afectación mayor de las frecuencias agudas. Se identifica a menudo una malformación coclear de Mondini y un acueducto vestibular dilatado. La función vestibular suele estar alterada.

Síndrome de Waardenburg

Es un síndrome heterogéneo. Todas las variantes tienen en común la asociación de hipoacusia neurosensorial con anomalías pigmentarias de los ojos y de la piel, que frecuentemente consisten en heterocromía de iris, leucoderma y presencia de un característico mechón de pelo blanco en la frente. Existen cuatro tipos: el tipo I se caracteriza por la presencia adicional de dystopia canthorum (desplazamiento lateral

de los ángulos mediales de los ojos). La ausencia de este signo define el tipo II. El tipo III, también llamado síndrome de Klein-Waardenburg asocia las características del tipo I con malformaciones de las extremidades superiores. Finalmente, el tipo IV se denomina síndrome de Shah-Waardenburg en el que asocia los signos del tipo II con la enfermedad de Hirschsprung (ausencia de los ganglios parasimpáticos intramurales del colon).

El síndrome de Waardenburg muestra una expresividad variable en la que no todos los signos característicos están presentes en todos los pacientes. La hipoacusia se observa en el 58% de los casos de tipo I y en el 78% de los casos del tipo II. La hipoacusia es neurosensorial, congénita y no progresiva. Puede ser unilateral o bilateral, simétrica o asimétrica y varía de leve a profunda. Los audiogramas muestran afectación de frecuencias bajas o medias (curvas en “U”). En algunos casos está afectado el sistema vestibular.

Los tipos I, II y III son autosómico dominante, mientras que el tipo IV puede ser autosómico dominante o recesivo.

Síndrome Branquiotorenal (BOR)

El síndrome BOR se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que son una combinación de anomalías branquiales, óticas y renales. Los cuatro signos clínicos más característicos son: hipoacusia, fístulas del segundo arco branquial, malformaciones del oído externo, medio y/o interno y anomalías renales.

Cuando no existen anomalías renales se define como síndrome branquioótico (BO).

La hipoacusia puede ser transmisiva, neurosensorial o mixta,

generalmente estable. No se han descrito alteraciones vestibulares. Puede haber alteraciones de la cadena osicular, acueducto vestibular dilatado o displasia coclear.

Para concluir el apartado de las hipoacusias sindrómicas, podemos decir que en un niño con pérdida auditiva se debe sospechar y descartar una causa genética, recordando que no todas las hipoacusias hereditarias se presentan al nacer, sino que algunas se manifiestan en la adolescencia o edad adulta. También se debe tener en cuenta que la ausencia de hipoacusia en los progenitores no descarta esta causa. Además otro dato a tener en cuenta es que en ocasiones los síndromes no se presentan con todas sus características de forma completa, por ello en el caso de que haya estigmas en sus antecedentes familiares, incluso sin hipoacusia, se debe considerar factor de riesgo de hipoacusia.

Consejo genético

La valoración por un equipo multidisciplinar de especialistas es fundamental en la identificación y tratamiento, así como la participación de un genetista para establecer el patrón de herencia y poder ofrecer a la familia un adecuado consejo genético.

Los avances más recientes en el diagnóstico molecular de las hipoacusias han permitido mejorar el consejo genético que se puede ofrecer tanto a la persona afectada como a sus familiares. Este consejo genético se puede llevar a cabo en tres aspectos diferentes:

- El estudio genético puede identificar la etiología de la enfermedad y el gen implicado en la misma.
- La evolución genética puede guiar la pauta en el segui-

miento y estudio de los posibles síntomas asociados a la hipoacusia.

- El estudio genético permite informar a los pacientes y sus familias sobre la posibilidad de nuevos casos.

La orientación que podemos dar a los padres sobre determinados hallazgos en el estudio genético es la siguiente:

- En hipoacusias autosómico dominantes con alta penetrancia, existe el 50% de posibilidades de que sus hijos padezcan la enfermedad. En este caso, los hijos de hijos no afectados no padecerán la enfermedad.
- En hipoacusias autosómico recesivas (hijos de padres heterocigotos): existe el 25% de posibilidades de padecer la enfermedad, el 50% de posibilidades de ser portador y el 25% de posibilidades de ser sano, es decir de no ser portador ni heredar la enfermedad.
- En hipoacusias ligadas al cromosoma X:
 - Las madres portadoras: los hijos serán el 50% enfermos y las hijas serán el 50% portadoras.
 - En el caso de varón afectado: las hijas serán todas portadoras y los hijos todos sanos y no portadores.
- En el caso de las hipoacusias mitocondriales, la herencia tendrá un patrón maternal, es decir las mujeres afectas transmitirán la mutación a toda su descendencia tanto varones como mujeres, y solo éstas últimas transmitirán la enfermedad.

Para poder ofrecer un consejo genético adecuado es importante identificar la alteración genética que

ocasiona la hipoacusia, y para ello sería recomendable ofrecer al genetista la mayor información posible sobre ascendientes y descendientes. ■

Bibliografía recomendada

1. Casazza G, Meier JD. Evaluation and management of syndromic congenital hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 25:378-384
2. Chang KW. Genetics of hearing loss –nonsyndromic. *Otolaryngol Clin N Am.* 2015; 48: 1063-1072.
3. Funamura JF. Evaluation and management of nonsyndromic congenital hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 25:385-389
4. Gómez Martínez JR. *Hipoacusias genéticas no sindrómicas.* Temas de actualidad en ORL. Edika Med. Barcelona 2003
5. Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of hearing loss –syndromic. *Otolaryngol Clin N Am.* 2015; 48: 1041-1061.
6. Nuñez-Batalla F, Jáudenes-Casabón C, Sequí-Cañet J, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J, Cabanillas-Farpón R. Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones de la CODEPEH. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017; 68 (1): 43-55.
7. Shearer AE, Hildebrand MS, Smith RJH. Hereditary hearing loss and deafness overview. En: Adam MP, et al. ed. *GeneReviews.* Seattle. Updated 2017.