

Estudio Genético e Hipoacusia

Dra. M^a del Prado Venegas.

ORL, Adjunta de la Sección de Otolología y Otoneurología de Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Dra. Adriana Lasa.

Bióloga, Adjunta, Consultora 1^a en Genética, Acreditada en Genética Humana por la EGH. de Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Dr. César Orús.

ORL, Jefe Clínico de la Sección de Otolología y Otoneurología de Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Dra. Júlia de Juan.

ORL, Adjunta de la Sección de Otolología y Otoneurología de Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Dr. Albert Pujol.

ORL, Adjunto de la Sección de Otolología y Otoneurología de Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Desde el equipo de la Sección de Otolología y Otoneurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau nos propusieron escribir un artículo sobre la importancia del estudio genético de la hipoacusia neurosensorial, una línea de investigación que cada vez cobra mayor importancia, para médicos, científicos, y también para usuarios. Ha coincidido con que a finales del año 2020 se resolvió la convocatoria de Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT). De acuerdo a esta el Servicio de Genética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau está dentro del Programa de Medicina Genómica, dotado con 7,2M de euros y del de Ciencia de Datos, con 4,5M de euros, reconocimiento y dotación que nos alegra mucho.

La hipoacusia es el trastorno sensorial más frecuente en el ser humano y afecta alrededor del 5% de la población mundial¹. En la población infantil, la incidencia de hipoacusia de algún grado estimada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es de 5 por cada 1000 niños/año. Esta incidencia se incrementa entre 10-20 veces si existen factores de riesgo en el momento del nacimiento (entre 5-8% de los recién nacidos presentan factores de riesgo al nacer). En los países desarrollados se estima que, aproximadamente, entre el 60-70% de las hipoacusias neurosensoriales tienen una causa genética, mientras que en el resto son causadas por factores ambientales como las infecciones prenatales, los factores asociados a la prematuridad o la medicación ototóxica, entre otras.

En aproximadamente un 30% de los casos de hipoacusias genéticas, además de la hipoacusia, aparecen otra serie de manifestaciones clínicas lo que hace que se clasifiquen como hipoacusias sindrómicas (HS), mientras que el 70% restante son hipoacusias no sindrómicas (HNS) ya que la hipoacusia aparece como único síntoma en el paciente. En relación a las HS, la hipoacusia se puede manifestar en más de 400 síndromes diferentes. Los más destacados en



▲ Facultativos responsables del estudio de la Hipoacusia Neurosensorial.

nuestras consultas son el Síndrome de Usher, el Síndrome de Pendred, el Síndrome de Wolfram y el Síndrome de Alport.

Identificar los pacientes que pueden desarrollar una HS cuando únicamente el paciente presenta una hipoacusia como motivo de consulta es una de las grandes ventajas del estudio genético. En estos casos, la identificación de la mutación del gen implicado en la HS permite realizar un diagnóstico precoz y anticipar la aparición de otros síntomas (o manifestaciones clínicas) que en el futuro presentará el paciente, pudiendo actuar de forma preventiva en alguno de ellos.

El patrón de herencia de las hipoacusias hereditarias es en la mayoría de los casos autosómico recesivo (80%), pero también puede ser autosómico dominante (17%), ligado al cromosoma X (2-3%) y en un 1% de los casos se ha descrito una herencia mitocondrial.

El estudio genético mejora de forma significativa el rendimiento diagnóstico de las hipoacusias neurosensoriales, por lo que su realización es altamente recomendable. Además, evita la realización de pruebas innecesarias, principalmente radiológicas (TC y RMN), y ayuda a predecir la evolución y el pronóstico de la hipoacusia. Permite también anticiparse a la aparición de otras manifestaciones clínicas en los casos de HS, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Puede ser muy útil en la toma de decisiones terapéuticas y de seguimiento más adecuadas para cada paciente, pudiendo llevar a cabo un tipo de medicina personalizada².

La identificación de una predisposición genética a desarrollar una hipoacusia permite realizar un asesoramiento

genético en la familia, aportando múltiples ventajas, tanto para los individuos sanos como para los que ya presentan la enfermedad³. Entre los beneficios para los familiares se puede citar la posibilidad de detectar portadores todavía asintomáticos, evaluar el riesgo de transmisión a la descendencia y evitar la incertidumbre, la ansiedad y la realización de pruebas innecesarias en los no portadores. Conocer la causa de la hipoacusia ayuda al paciente y a sus familiares a asimilar la discapacidad que padece, y a responder a todas las cuestiones que se le puedan plantear al respecto.

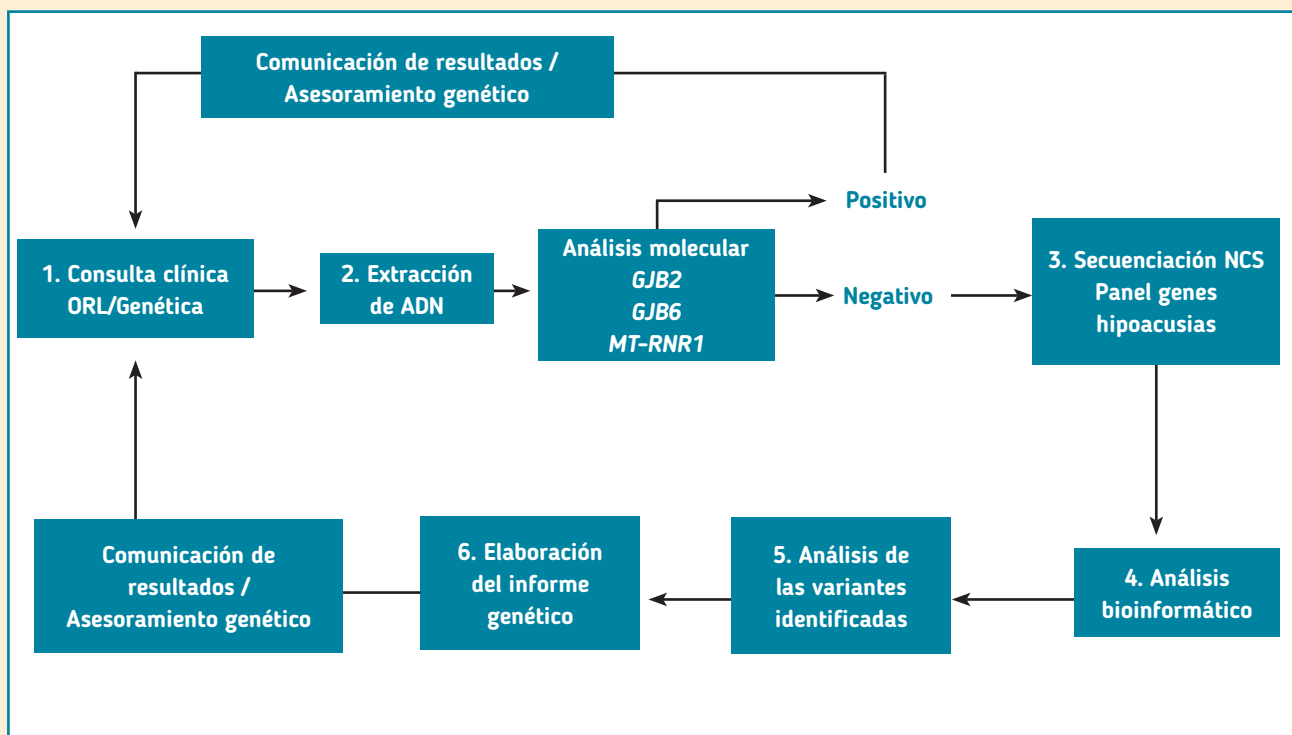
Características genéticas de las hipoacusias hereditarias

Las hipoacusias hereditarias presentan una serie de características que hacen que el estudio genético sea algunas veces complejo y laborioso de realizar. Además del gran número de genes implicados (actualmente hay más de 200 genes descritos^{4,5}), es una enfermedad que presenta una gran **heterogeneidad genética**, es decir, que alteraciones o mutaciones en genes diferentes pueden producir la misma manifestación clínica. También presenta una **expresividad variable**, ya que la severidad de los síntomas clínicos es diferente entre los pacientes portadores de una misma mutación y la **penetrancia** es incompleta, lo que significa que no todos los individuos portadores de una mutación manifiestan la enfermedad.

Todo esto hace que, en un elevado número de casos, el estudio genético no pueda realizarse de un modo dirigido hacia un gen concreto según los criterios clínicos y el patrón de herencia, sino que es conveniente analizar varios genes para poder llegar a un diagnóstico.

Hasta hace unos años el hecho de tener que estudiar muchos genes y de gran tamaño suponía un gran reto para los laboratorios de diagnóstico molecular ya que la tecnología solo permitía estudiar los genes de uno en uno de un modo complejo y costoso. Esto hacía que se estudiaran pocos genes o únicamente mutaciones concretas lo que dejaba a muchos pacientes sin diagnóstico genético.

La conclusión del Proyecto genoma Humano y el desarrollo de técnicas de secuenciación masiva (NGS de "Next Generation Sequencing") ha supuesto un gran cambio en el diagnóstico molecular de las hipoacusias hereditarias. Estas técnicas permiten el análisis simultáneo de un elevado número de genes con una gran sensibilidad y a un bajo coste, lo que ha hecho posible el abordaje del estudio molecular de las hipoacusias hereditarias.



▲ Figura 1. Circuito establecido en el Hospital para el estudio genético de la hipoacusia.

Estudio genético de las hipoacusias hereditarias

La valoración de los pacientes afectados por esta patología requiere un abordaje multidisciplinario entre diferentes especialidades médicas, con el objetivo de poder seleccionar, en primer lugar, los pacientes candidatos a un estudio genético, seleccionar los genes y la técnica de análisis, interpretar los resultados obtenidos tras dicho estudio y hacer un asesoramiento genético y clínico al paciente y a su familia.

En el año 2017, un grupo de facultativos de los Servicios de Genética y Otorrinolaringología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, vimos la necesidad de realizar estos estudios en nuestros pacientes. Con este objetivo diseñamos una estrategia de estudio y un panel de genes que nos permitiese el estudio de las hipoacusias hereditarias desde un punto de vista multidisciplinar. Actualmente este equipo de trabajo cuenta también con pediatras, oftalmólogos y especialistas en asesoramiento genético (Foto 1).

El objetivo principal de nuestra unidad es conseguir la excelencia asistencial con una atención integral y un espíritu multidisciplinar del paciente afecto de una hipoacusia neurosensorial idiopática.

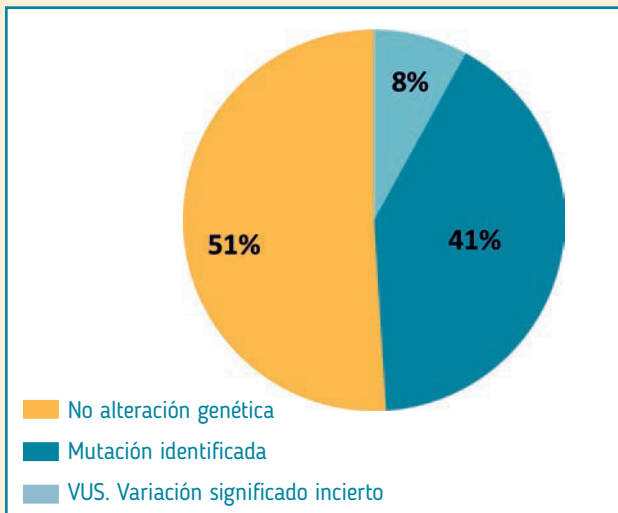
El circuito establecido para todos los pacientes se inicia en el servicio de otorrinolaringología (Figura 1), donde

a todos los pacientes se les realiza una visita otológica complementada con los estudios audiológicos pertinentes en cada caso. En el caso de sospecha de hipoacusia de origen genético se recogen antecedentes familiares realizando árbol genealógico, donde se incluyen un mínimo de 3 generaciones, y se solicita estudio mediante la extracción de DNA para remitirlo al servicio de genética. Siempre se informa y solicita aprobación del paciente, o de familiares en el caso de que el paciente sea menor de edad, mediante la firma del consentimiento informado.

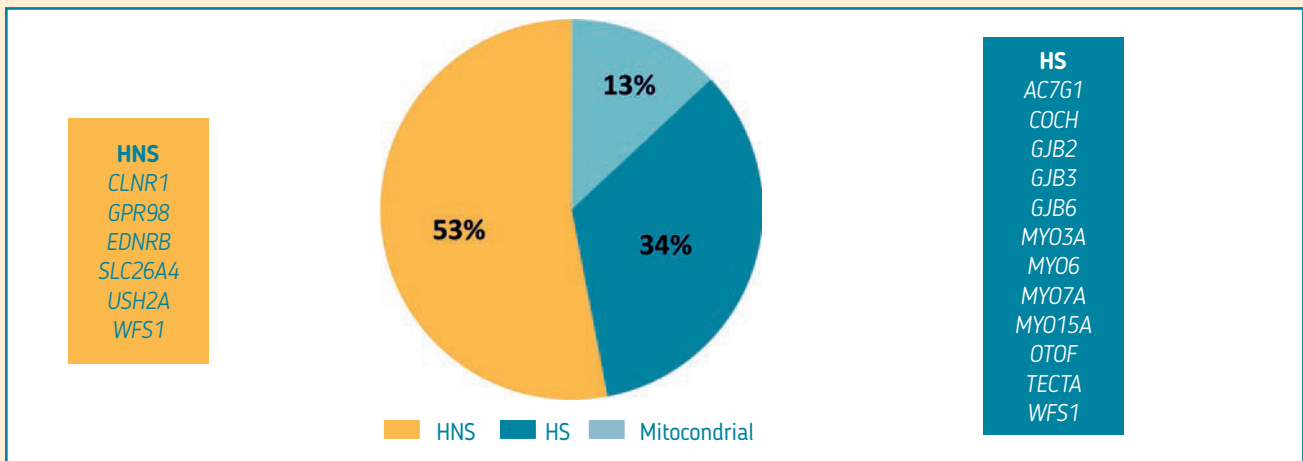
En el servicio de genética se reciben las muestras donde se realiza un cribado rápido de las mutaciones más frecuentes en nuestra población (gen GJB2, GJB6 y mutaciones mitocondriales). En los casos en que no se detecta ninguna de las mutaciones mencionadas se lleva a cabo un diagnóstico genético mediante el análisis con técnicas de secuenciación masiva (NGS) y análisis bioinformático de un panel de genes de diseño propio, que incluye los 53 genes más frecuentemente mutados en los pacientes que presentan una hipoacusia neurosensorial.

Los resultados obtenidos son analizados en comité de forma multidisciplinar, donde se valora cada paciente de forma individualizada y posteriormente se lleva a cabo la información y asesoramiento genético al paciente y sus familiares.

Desde septiembre del año 2017 hasta la actualidad hemos estudiado un total de 178 pacientes que presentaban



▲ Figura 2. Resultados muestra pacientes.



▲ Figura 3. Porcentaje de pacientes en los que se ha identificado una mutación.

una hipoacusia neurosensorial idiopática. Tras un análisis exhaustivo hemos identificado la causa genética en el 41% de los pacientes, en un 8% se identificó una variante de significado clínico desconocido (VUS) y en el resto no se identificaron cambios que, de acuerdo con el conocimiento actual, pudieran ser clasificados como patogénicas de manera inequívoca y/o cambiasen el manejo clínico del paciente. (Figura 2).

La mayoría de las mutaciones identificadas (53%) estaba localizadas en genes relacionados con hipoacusias no sindrómicas, el 34% en genes relacionados con enfermedades sindrómicas, y el 13% restante correspondía a la mutación m.1555A>G presente en el gen *MT-RNR1* y asociada a un patrón de herencia mitocondrial. En la figura siguiente se enumeran los genes en los que se han identificado alguna mutación.

En aquellos casos en los que no hemos identificado ninguna mutación y sugieren una etiología genética, realizamos el estudio del Exoma clínico del paciente. Este estudio permite el análisis de todos los genes que se han

descrito en la literatura y que están relacionados con el desarrollo de la hipoacusia^{4,5}.

Los resultados obtenidos en nuestro hospital junto con el objetivo de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes y el afán por descubrir nuevos genes, nos anima a continuar con el estudio de la etiopatogénesis de la hipoacusia neurosensorial idiopática de los pacientes afectados.

En el futuro, el estudio del genoma y de los genes implicados en el desarrollo de la hipoacusia neurosensorial nos abocará a la posibilidad de realizar tratamientos que reparen los tejidos, las células e incluso los genes con mutaciones patogénicas que restauren el normal funcionamiento del oído. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Millions of people in the world have hearing loss that can be treated or prevented., 2011.(Accessed at <http://www.who.int/pbd/deafness/news/Millionslivewithhearingloss.pdf>.)
2. William J Kimberling et al. Frequency of Usher syndrome in two pediatric populations: Implications for genetic screening of deaf and hard of hearing children. *Genetics in Medicine* Vol. 12, p512-516(2010).
3. Rubén Cabanillas Farpón, Juan Cadiñanos Bañales. Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético. *Acta Otorrinolaringológica Española*. Vol. 63. Núm. 3.pp218-229(2012).
4. Hereditary Hearing Loss Homepage: <http://hereditaryhearingloss.org>.
5. Azaiez et al. Genomic Landscape and Mutational Signatures of Deafness- Associated Genes. *The American Journal of Human Genetics* 103, 484-497, October 4, 2018.