

## *Pérdida Auditiva Genética*

RICARDO GODINHO Y ROLAND EAVEY

### **Introducción**

La publicación de la secuencia del genoma humano en febrero de 2001 es un ejemplo claro del fenomenal progreso científico del último siglo <sup>15</sup>. Al revelarse el código genético, nuestra habilidad de entender la naturaleza y el contenido de la información genética nos conduce al nuevo milenio de la Genética Molecular. En las fases finales del Proyecto Genoma Humano, los 3 mil millones de pares de bases del genoma estaban siendo secuenciados a una velocidad de 100 pares de bases por segundo. Existen aproximadamente 30.000 genes en el genoma humano y aunque parece un número pequeño, cada gene tiene el potencial de codificar hasta 3 proteínas. Este proceso conocido como splicing alternativo de genes genera una diversidad de productos proteicos llamados de Proteoma Humano.

La pérdida auditiva (PA) es el déficit sensorial más común y resulta en la restricción de las habilidades de se comunicar por el lenguaje hablado. Uno de cada mil niños nacen sordos o se volverán portadores de sordera profunda o severa antes que el lenguaje sea adquirido (período prelingual) <sup>22</sup>. Otros 2 ó 4 niños de cada 100 se volverán sordos o portadores de deficiencia auditiva antes de la vida adulta <sup>22</sup>. En los países desarrollados, más de 50% de la sordera en la infancia es atribuida a causas genéticas <sup>22</sup>. Hasta la séptima década, más de 60% de la población tendrá una pérdida auditiva mayor que 25dB <sup>28</sup>.

A pesar de la pérdida auditiva asociada a la edad ser multifactorial, solamente recientemente investigadores empezaron a entender la naturaleza hereditaria presbiacusia.

### **Historia de la Pérdida Auditiva Genética**

Por varios siglos, algunos médicos habían observado que la sordera de origen congénito en un niño también podría ocurrir con sus hermanos. Sin embargo, las pesquisas relacionadas a las causas de la pérdida auditiva (PA) y de la sordera de origen congénito solamente fueron iniciadas en la segunda mitad del siglo XIX.

El año de 1853, en Dublín, Sir Willian Wilde condujo el primer estudio sistemático relacionado a la sordera congénita. Él relató la etiología hereditaria de la sordera congénita y observó que la consanguinidad entre los padres aumentaba las posibilidades de ocurrir esta patología <sup>4</sup>. En 1858, el oftalmólogo alemán Albrecht von Graefe describió el apareamiento de retinitis pigmentosa y sordera congénita en tres hermanos. Las leyes de Mendel, publicadas la primera vez en 1865, no fueron apreciadas como una explicación para la transmisión hereditaria de las enfermedades hasta el inicio del siglo XX. En 1914, Charles Usher, en Aberdeen, describió la transmisión de la sordera congénita y retinitis pigmentosa en varias familias y las identificó como una condición hereditaria <sup>13</sup>.

En 1992, el primer gene responsable por la DFNA1 (pérdida auditiva no sindrómica autosómica dominante) fue mapeado en el cromosoma 5 por Leon y colaboradores <sup>16</sup>. A partir de ahí, fueron identificados más de 20 genes involucrados

en pérdidas auditivas no sindromáticas. Un número aún mayor de genes relacionados con las pérdidas auditivas sindrómicas fueron identificados. Más de 70 loci involucrados en pérdidas auditivas no sindrómicas han sido relatados y más de 400 síndromes genéticos asociados a la pérdida auditiva están listados en OMIN (Online Mendelian Inherited in Man) <sup>21</sup>.

### **Clasificación**

Cuando la PA congénita ocurre como un síntoma aislado, esta es referida como pérdida auditiva no sindrómica (PANS). Cuando la PA está asociada a otros síntomas, esta es referida como pérdida auditiva sindrómica (PAS). Las PANS son responsables por aproximadamente 70% de las pérdidas auditivas genéticas. Esta PA genética es predominantemente monogénica y presenta elevada heterogeneidad, con una estimación del número de genes involucrados entre 50 y 100 <sup>18</sup>.

Las pérdidas auditivas congénitas pueden ser transmitidas mediante los patrones autosómico dominante (15%), autosómico recesivo (80%), ligado al sexo (2- 3%) y mitocondrial (1 – 2%).

La lista completa de todos los loci y genes relacionados a los distintos tipos de pérdida auditiva genética pueden ser encontrados en Internet en Hereditary Hearing Loss Homepage <sup>27</sup>.

### **Pérdida Auditiva Genética no Sindrómica**

La PA genética no sindrómica es clasificada en autosómica dominante y autosómica recesiva e internacionalmente citada como DFNA y DFNB, respectivamente.

Por lo menos 41 loci relacionados a pérdidas auditivas genéticas de patrón dominante (DFNA 1- 41) y 30 de patrón recesivo (DFNB 1-30) están relacionadas en Hereditary Hearing Loss Homepage <sup>27</sup>. El fenotipo de las DFNB es caracterizado por la pérdida auditiva prelingual severa o profunda, mientras que la DFNA es generalmente poslingual y progresiva. Los genes involucrados en las PANS codifican una variedad de proteínas tales como: canales de iones, componentes de la matriz extracelular y proteínas de las vesículas sinápticas esenciales para el tránsito de información intercelular <sup>22,18</sup>.

### **Pérdida Auditiva Genética no Sindrómica Autosómica Dominante - DFNA**

Casi todos los genes relacionados a DFNA son caracterizados por la pérdida auditiva poslingual y de característica progresiva. Con pocas excepciones, las DFNA se inician en la segunda o tercera década de vida, permitiendo el desarrollo normal del lenguaje <sup>22</sup>. En 1992, el primer gene relacionado con la DFNA (DFNA-1) fue localizado en el cromosoma 5 por Leon y colaboradores <sup>16</sup>. El gene HDIA1 es un miembro de la familia de las forminas y está involucrado en la citocinesis y en la polaridad celular.

El gene GJB3 codifica la conexina 31 y está alterado en la DFNA-2. La conexina 26 (Cx26) está involucrada en la DFNA-3. En 1996, la DFNA-9 fue configurada en el cromosoma 14 y enseguida fue descubierta la mutación responsable por esta PA en el gene COCH, el cual está expreso en el tejido coclear y vestibular <sup>9</sup>. Este es el único locus dominante asociado a problemas vestibulares<sup>10</sup>, y estudios genéticos de los familiares han sugerido un posible papel para el gene COCH en la enfermedad de Menière.

**Pérdida Auditiva Genética No Sindrómica****Autosómica Recesiva – DFNB**

En 1994, Guilford et al. descubrieron el primer locus génico relacionado con la DFNB(DFNB-1) en el cromosoma 13 en la región q12-13<sup>9</sup>. La importancia de esta descubierta pronto fue notada. Dentro de esta región del cromosoma 13, está localizado el gene GJB2 que codifica la proteína Cx26. La Cx26 es un miembro de una familia de proteínas de conexión intercelular (gap-junctions proteins) relacionadas con el transporte de potasio. Concentraciones elevadas de potasio intracelular es un componente esencial de la fisiología auditiva<sup>18</sup>. La Cx26 está expresada en la cóclea de forma marcante, principalmente en la región de las células no sensoriales del órgano de Corti. Mutaciones en este gene han sido descritas como responsables por más de 50% de los casos de PANS y por el 20% de todas las pérdidas auditivas prelinguales en países desarrollados. Una mutación simple predomina, 35delG, con una frecuencia en la población general de 2 a 4%<sup>27</sup>. Por lo tanto, la incidencia de esta mutación de la Cx26 en la población general es semejante a aquella encontrada en la fibrosis quística<sup>27,21</sup>. Estos hallazgos han generado un creciente interés relacionado a la selección de la mutación 35delG de la Cx26 como causa de sordera congénita y este examen se encuentra disponible comercialmente en Brasil.

Desde 1994, un número creciente de otras interesantes mutaciones genéticas han sido descubiertas. Mutaciones en el gene MYO7A, localizado en el cromosoma 11, son responsables por la DFNB-2. El gene MYO7A es una miosina no convencional con expresión restringida al estereocilio del órgano de Corti.<sup>1</sup> Esta proteína estructural es responsable por la formación de puentes entre el centro de la molécula de actina que compone el estereocilio y sus conexiones extracelulares. Mutaciones en este gene también son responsables por el Síndrome de Usher tipo 1B y DFNA2<sup>18</sup>. Todos los genes asociados a este tipo de PA están listados en Hereditary Hearing Loss Home Page.

**Pérdida Auditiva Genética Sindrómica**

Cerca de 30% de las pérdidas auditivas genéticas ocurren asociadas a un síndrome y aproximadamente 400 síndromes están asociados a la pérdida auditiva. Frecuentemente, la pérdida auditiva en niños sindrómicos puede ser conductiva, mixta o neurosensorial. Las malformaciones embriológicas de la oreja también pueden estar presentes.

Los síndromes de Usher, Pendred, Jervell and Lange-Nielsen y algunos otros también presentan mutaciones en los genes relacionados a PANS. El Síndrome de Pendred (SP) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por sordera neurosensorial y disfunción tiroidea<sup>53</sup>. La disfunción tiroidea no está presente en el nacimiento y puede desarrollarse en el inicio de la pubertad o de la vida adulta. La PA es asociada a un acueducto vestibular ancho, que puede ser demostrado radiológicamente. El gene PDS, responsable por la SP, codifica una proteína cargadora de potasio que también se relaciona a la DFNB4.

El gene responsable por el Síndrome de Bjornstad (PA congénita y pili-torti) fue configurado en el cromosoma 2 por un equipo de investigadores que incluía un otorrinolaringólogo brasileño<sup>17</sup>.

El Síndrome de Usher ha sido relacionado con las mutaciones por lo menos en 11 distintos loci<sup>23</sup>. Presenta tres formas clínicas: Tipo I-PA profunda y alteraciones vestibulares; Tipo II- PA sin alteraciones vestibulares; Tipo III –PA progresiva y

vestibulopatía variable. Este síndrome autosómico recesivo y altamente heterogéneo es causador de sordera acompañada de ceguera y es reconocido como la forma más severa de déficit sensorial <sup>4,13,14</sup>.

El Síndrome de Waardenburg (PA + alteraciones del tegumento) muestra 4 presentaciones clínicas (Tipo I – con distrofia canthorum, Tipo II - sin distrofia canthorum, Tipo III - mala formación de los miembros superiores + Tipo I, Tipo IV - enfermedad de Hirschprung + Tipo III). La clasificación molecular muestra por lo menos 5 categorías causadas por 3 genes distintos <sup>14,21</sup>.

Investigaciones sobre los Síndromes de Usher y de Waardenburg han demostrado que estos síndromes representan un espectro de enfermedades. El entendimiento de los defectos relacionados con la genética molecular de estas enfermedades, y como estos se sobrepone a las mutaciones causadoras de las PANS, promoverán el surgimiento de nuevas posibilidades terapéuticas.

### **Pérdida Auditiva de Origen Relacionada al Sexo**

Las mutaciones del cromosoma X causadoras de PA constituyen aproximadamente 2% de las PA hereditarias. Internacionalmente estas PA son referidas como DFN <sup>14,18,27</sup>.

Condiciones clínicas diferentes, sindrómicas o no, han sido asociadas a la herencia ligada al sexo. La PA puede ser: congénita, neurosensorial progresiva, neurosensorial a altas frecuencias, neurosensorial conductiva o PA mixta.

La PA ligada al sexo representa 85% de los casos del Síndrome de Alport <sup>14,18</sup>. Este síndrome es caracterizado por PA neurosensorial progresiva de varias intensidades asociada a la glomerulonefritis progresiva y hallazgos oftalmológicos variados.

Mutaciones en el gene DDP (deafness dystonia peptide) del DFN1 están relacionadas a la PA, alteraciones de la percepción visual, distonía, fracturas y retardo mental <sup>18,19,27</sup>.

Las PA no sindrómicas DFN2 y DFN4 presentan PA profunda <sup>14,18,19</sup>. Mutaciones en el gene del factor de transcripción POU3F4, no locus de la DFN3, causa PA mixta y está asociada con fístula perilinfática durante las operaciones del estapedio. Por lo tanto, las operaciones para corrección de fijación del estapedio deben ser evaluadas con relación a la posibilidad de una comunicación anormal entre el líquido cefalorraquídeo y la perilinfa <sup>14,18,19</sup>. La DFN6 está caracterizada por PA bilateral a altas frecuencias que se inicia a los 5-7 años y progresa para PA severa/profunda, ateniendo todas las frecuencias <sup>14,18,19</sup>. Los genes relacionados a los loci de las DFN5, DFN7 y DFN8 aún no fueron relatados <sup>27</sup>.

### **Pérdida Auditiva de Origen Mitocondrial**

La mitocondria contiene su propia molécula de DNA (mtDNA) dispuesta de forma circular, y responsable por la codificación de 37 genes <sup>11</sup>. Esos genes están involucrados en el complejo procedimiento de fosforilación oxidativa y producción de ATP. El DNA mitocondrial es heredado exclusivamente a través de la madre y tiene un índice de mutación diez veces mayor que el DNA genómico. Los órganos y tejidos que necesitan de elevado abastecimiento energético, tales como nervios y músculos, son los más afectados por las mutaciones del DNA mitocondrial. Eso también explica el ataque a la audición como una consecuencia de las enfermedades mitocondriales. La asociación entre diabetes melito y PA ha sido relacionada con la mutación mitocondrial A3243G <sup>7</sup>. La PA no se manifiesta hasta que la persona padezca diabetes. También es muy probable que las mutaciones mitocondriales

estean relacionadas con la presbiacausa. Pacientes con prebiacausa demuestran un número elevado de mutaciones del mtDNA en los tejidos auditivos, como ejemplo, las mutaciones de los genes 12S Rna y Trna <sup>7,11</sup>.

La principal aplicación clínica de las mutaciones mitocondriales es la prevención de la PA causada por aminoglicosideo. Hu et al., en 1991, relataron que 21,9% de la población de mudos en un distrito de Shangai tenía PA inducida por aminoglicosideo <sup>17</sup>. Esta es una significativa causa preventiva de PA y es debida a la mutación A1555G del gene 12S rRNA <sup>14</sup>. Esta mutación convierte a la mtDNA más semejante al DNA bacteriano y, por lo tanto, más susceptible a la acción de los antibióticos <sup>11</sup>. Los médicos pueden investigar la historia de PA inducida por aminoglicosideos antes de la administración de estos antibióticos y considerar la selección de la mutación A1555G en pacientes que deberán someterse al uso de aminoglicosideos. Este examen genético se encuentra disponible en nuestro país. El diagnóstico de estos problemas es importante para el asesoramiento genético y la selección de la mutación A1555G es indicada para todas las familias que presentan un patrón de PA compatible con la transmisión materna.

### **Aconsejamiento Genético**

Enfermedades genéticas son una importante causa de morbilidad y mortalidad. El asesoramiento genético es el procedimiento por el cual información y soporte son dados al paciente con PA y a las familias en las cuales hay miembros con anomalías congénitas o enfermedades genéticas <sup>19</sup>. Sesiones de asesoramiento genético generalmente duran una hora o más, dependiendo de la complejidad del caso.

Los tests genéticos ahora son una opción para individuos o familias con sordez o PA. Se sabe que 95% de los niños sordos nacen de padres sin problemas auditivos y 31% de los casos de sordez esporádica es causada por las mutaciones de la Cx26. Por lo tanto, es muy importante ofrecerles a estos padres o a padres portadores de PA o sordez los test genéticos y las informaciones relacionadas al diagnóstico prenatal, diagnóstico de mutaciones, status de portador y posibilidades de ocurrir <sup>2</sup>. Un buen ejemplo de la aplicación clínica relacionada a la identificación de los portadores de mutación relacionada a la PA es el hecho de que 20% de todos los recién nacidos con sordez serán positivos en el test genético para la mutación del gene de la conexina 26 y estos niños presentan excelente pronóstico para la implantación coclear e intervenciones precoces para el desarrollo del lenguaje <sup>18,20,24</sup>. Sin embargo, la detección de la mutación de la Cox26 no indica que necesariamente ocurra el involucramiento del gene en la etiología de la sordez: algunos pacientes sordos presentan la mutación 35delG en sólo un alelo y en algunos casos presentan mutaciones que no son reconocidamente patológicas <sup>8,20</sup>. Por eso, los otorrinolaringólogos que acompañan niños sordos necesitan estar alerta para estas posibilidades y necesitan cautela en la orientación de las familias.

Mutaciones en el gene relacionado al Síndrome de Pendred pueden ser seleccionadas cuando alteraciones radiológicas del hueso temporal acompañan los casos de PA <sup>18</sup>. Esta selección laboratorial aún no está disponible en Brasil.

Test laboratoriales de genética molecular están disponibles, en algunos países, para el diagnóstico de los síndromes braquiootorenal y Stickler. Test para los síndromes de Usher y Waardenburg están disponibles para el propósito de pesquisa.

Algunos autores recomiendan que todos los miembros de las familias de pacientes

que desarrollen ototoxicidad relacionada al uso de los aminoglicosidos deberían hacer test de la mutación mitocondrial A1555G<sup>8</sup>.

La selección universal de PA y sordera es impracticable en este momento debido al gran tamaño de determinados genes y a la contribución poco significativa, desde el punto de vista epidemiológico, de varios genes en los casos de sordera. Sin embargo, el diagnóstico genético preciso es importante para el correcto direccionamiento del tratamiento y del asesoramiento genético. Actualmente, el test genético está clínicamente disponible en Brasil para un limitado número de genes, pero esta situación se modificará en un futuro próximo llevándose en cuenta la evolución de las pesquisas en esta área y que selecciones genéticas laboratoriales más efectivas sean desarrolladas.

### Comentarios finales

El sistema auditivo es parte integral del sistema de comunicación de todo ser humano. En la sociedad, la comunicación aural es predominante y cualquier individuo con PA puede quedarse aislado de ella. La revolución causada por la genética molecular ha causado un enorme impacto en el estudio de la audición y de sus enfermedades. Estos avances proporcionarán un diagnóstico más preciso, intervención precoz y proporcionarán mejores resultados. Conforme entendemos los fundamentos genéticos y moleculares del sistema auditivo, este conocimiento ayudará en el desarrollo de nuevas terapias y hasta en el arreglo del defecto genético.

### Referencias bibliográficas

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Collins F, Morgan MJ, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001 ; 409 (6822) : 860-921
2. Battey JF. A genetic approach to understanding inner ear function. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000; 106, 1431-1432
3. Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. *Nat Genetics* 1996; 14: 385-391
4. Van Laer L, Mc Guirt WT, Yang T, Smith RJH, Van Camp G. Autosomal dominant nonsyndromic hearing impairment. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 167-164
5. Jennings CR, Jones NS. Presbycusis. *J of Laryng and Otology* 2001 ; 115 : 171-178
6. Corwin JT. Identifying the genes of hearing, deafness, and dysequilibrium. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 12080-12082
7. Steel K, Kros C. A genetic approach to understanding auditory function. *Nature Genetics* 2001 ; 27 : 143-149
8. Ludman H, Wright T. *Diseases of the ear*. New York : Oxford University Press, 1998.
9. Keats BJB, Corey D. The Usher syndromes. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 158-166
10. Leon PE, Raventos H, Lynch E, Morrow J, King MC. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 5181-5184
11. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web URL : <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>
12. McKuski V. OMIM- On Line Mendelian Inheritance in Man. World Wide

Web URL: <http://ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

13. Robertson NG, Leonard L, Heller S, Merchant S, Eavey R, Nadol JB et al. Mutations in a novel cochlear gene causes DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nature Gen* 1998 ; 20 : 299-303
14. Guilford P, Ben AS, Blanchard S, Levilliers J, Belkahia A, Petite C. A non-syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nature* 1994 ; 6 : 24-28
15. Cohn ES, Kelley PM. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB2), the most common cause of childhood hearing loss. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 130-136
16. Sundstrom RA, Van Laer L, Van Camp G, Smith RJH. Autosomal recessive non syndromic hearing loss. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 123-129
17. Kimberling WJ. Hereditary deafness. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 121-122
18. Everett L, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, Cantos R, Wu DK, Green ED. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Gen* 2001 ; 10 : 153-161
19. Lubianca J, Lu L, Eavey R, et al. The Bjornstad syndrome (pili torti and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 2q 34-35. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1107-1112.
20. Manolis E, Eavey R, Sangwatanaroj S, Halpin C, Rosenbaun H et al. Hereditary postlingual sensorineural hearing loss mapping to chromosome Xq21. *Am J Otol* 1999; 20: 621-629
21. Hutchin TP, Cortopassi GA. Mitochondrial defects and hearing loss. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1927-1937.
22. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. *Amer J Hum Gen* 1998 ; 62 : 15-19
23. Estivill X, Govea N, Barcelo A, Perello E, Zeviani M, Torroni A. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A155G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Amer J Hum Gen* 1997 ; 62 : 27-35
24. Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Qiu WQ, Arnos KS, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and nonsyndromic deafness. *Nat Genet* 1993 ; 4 : 289-294
25. Hu DN, Qui WQ, Wu BT, Fang LZ, Yan JH et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 79-83
26. Brunger JW, Matthews AL, Smith RJH, Robin NH. Genetic testing and genetic counseling for deafness: the future is here. *The Laryngoscope* 2001 ; 111 : 715-718
27. Marlin S, Garabédian E, Roger G et al. Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children. *Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg* 2001; 127: 927-932
28. Ghodsian NF. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. *Am J Human Genet* 1998; 62: 15-19.