

# *Pérdida Genética de la Audición en los Niños*

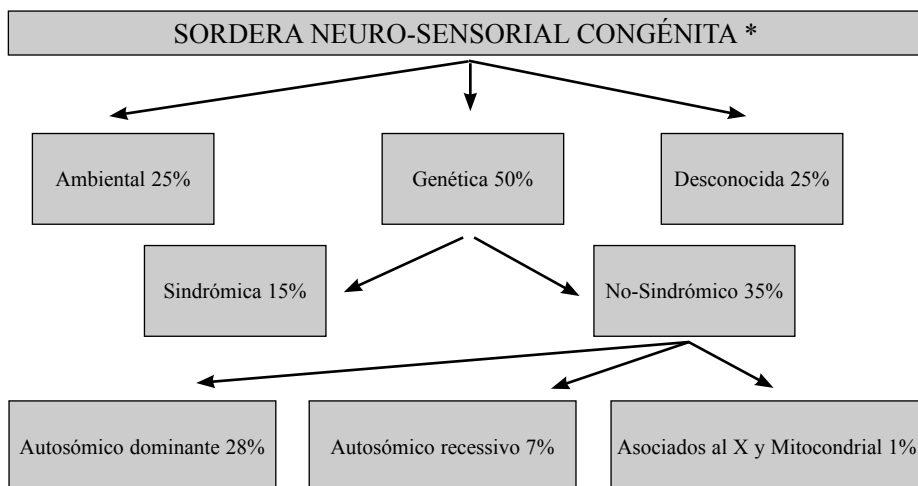
*José Faibes Lubianca Neto y Ricardo Godinho*

La prevalencia de pérdida de audición de origen genético alcanza números muy altos. En países en vías de desarrollo, aproximadamente 50% de los casos de pérdida severa de audición en etapa pre lingual tienen alguna causa demostrable de causa genética. En aproximadamente 25% de los casos restantes la etiología aun permanece oscura, aunque en muchos casos persiste la sospecha de origen genético. Es por eso que se considera que las causas genéticas son las causas principales de pérdida de audición en etapa pre lingual <sup>1</sup>. Se considera que la ocurrencia de pérdida neuro-sensorial de tipo hereditaria es de aproximadamente 27 de cada 1000 personas.

Las causas genéticas de pérdida de audición pueden ser clasificadas como **sindromica y no-sindromica** (aislada). La forma sindromica de la enfermedad forma aproximadamente 30% de las causas de pérdida auditiva y usualmente es de tipo conductivo o mixto. Más de 400 síndromes incluyendo sordera y sus anomalías asociadas han sido descritos. Un número muy grande de las malformaciones óticas son de origen embriológico, y se considera que hay aproximadamente 40 genes que se han demostrado se encuentran afectados al estudiar el genoma humano, y más de la mitad de ellos ya han sido copiados. Incluso síndromes considerados clásicos pueden tener un espectro muy grande de diferentes genotipos.

Los casos de tipo genético de sordera del tipo no-sindrómico, es parte de nuestra práctica diaria más común. El tipo no-sindrómico de sordera es de aproximadamente 70% de todos los casos de origen genético. Aproximadamente 85% de estos casos se manifiestan como formas autosómicas recesivas. Las formas autosómicas dominantes corresponden a aproximadamente 12 a 14%. Únicamente del 1 al 3% corresponde al tipo asociado al cromosoma X tipo Mendeliano. Existen también formas de herencia asociadas únicamente a herencia materna, asociándose a relación mitocondrial, y representan aproximadamente 1% de los casos.

**La Figura 1** representa la cantidad de casos en el universo de pérdidas de audición en países en vías de desarrollo. En el Brasil, la rubeola aun es la causa más importante de sordera congénita.

**Figura 1.** Clasificación de la sordera neuro-sensorial de acuerdo con la etiología

\* los % muestran la contribución individual de cada forma para el total de sordera neuro-sensorial congénita

Las diferentes localizaciones de los cromosomas (locus, de el latín, pl. loci) de las formas no-sindrómica de sordera, se representan por la siglas DFN (deafness = sordera) más las letras A o B, dependiendo si es de transmisión dominante (DFNA) o de transmisión recesiva (DFNB). Las siglas DFN solas se refieren específicamente a los casos de transmisión asociados al cromosoma X.

Los números a continuación representan el orden cronológico de acuerdo a la fecha de identificación del locus (localización). Varios autores han demostrado recientemente, la participación de modificadores (genes responsables de diferencias en el fenotipo, y de los cuales depende la severidad de la sordera). Dos de ellos ya han sido descritos y se conocen como DFNM. El primer caso de sordera congénita de tipo no-sindrómico asociado al cromosoma Y en una familia china ha sido recientemente demostrado <sup>2</sup>.

A este tipo de sordera se le conoce con DFN<sub>Y</sub>. Finalmente, las formas hereditarias de neuropatía auditiva fueron aisladas y nuevas siglas fueron creadas para identificar estos loci. En vez de decir DFN, autores ahora usan el acrónimo AUN, agregándoles como anteriormente se hizo para los casos dominantes autosómicos (AUNA1) y los asociados al cromosoma X (AUNX1) <sup>3,4</sup>.

### **Genes relacionados con pérdida de audición**

El diagnóstico molecular es una realidad para muchos genes asociados con problemas auditivos y definitivamente continuara progresando en un futuro no lejano. Las causas de pérdida auditiva de tipo genético están relacionadas con mutaciones de algunos genes causando pérdidas de tipo dominante o recesivo, mutaciones del mismo gen causando defecto síndrómico, o no-sindrómico, y pérdida recesiva causada por la combinación de diferentes genes en el mismo grupo funcional. Aun así ciertas mutaciones son específicas de ciertos grupos étnicos. Para asegurar un diagnóstico clínico adecuado es necesario mantener un conocimiento que prácticamente es actualizado a diario.

En general, los genes del tipo no-sindrómico autosómico recesivo son responsables de las pérdidas de tipo pre linguales severas a profundas y que generalmente son neurosensoriales. Los genes autosómicos dominantes, en cambio pueden causar pérdidas auditivas ya sea conductivas o de tipo mixto, con tendencia a presentación tardía, en ocasiones incluso en la vida adulta.

La **Tabla 1** demuestra la forma de transmisión genética, los genes y los fenotipos auditivos de las principales formas de sordera no-sindrómica. Hay que notar que algunos signos identificados incluyendo DFNB1, DFNA2, y DFNA3, son sitios de localización de múltiples genes.

**Tabla 1.** Los tipos más comunes de sordera neurosensorial de tipo congénito no-sindrómico que pueden ser estudiados en laboratorios nacionales e internacionales.

Locus	Gen	Fenótipo auditivo
DFN3	POU3F4	Hipoacusia de tipo conductivo, causado por fijación del estribo, pareciendo otosclerosis; pérdida neurosensorial sobrepuesta
DFNA3	DIAPH1	Hipoacusia neurosensorial en frecuencias bajas, aparición en la 1era década de la vida, progresando a todas las frecuencias y generando una audiometría plana con pérdida profunda de audición en todas la frecuencias
DFNA2	KCNQA	Hipoacusia neurosensorial en frecuencias altas iniciándose en la primera década de la vida, y que progresa a todas la frecuencias
	GJB3	Hipoacusia neurosensorial simétrica en tonos altos con inicio en la 3ra década de la vida
DFNA 6/14/38	WSF1	Hipoacusia neurosensorial en bajas frecuencias de inicio temprano; 75% de las familias que presenta este tipo de hallazgo audiométrico presenta mutaciones en el domino de la terminal C de Wólfram (gene del síndrome Wólfram)
DFNA9	COCH	Hipoacusia post lingual, progresiva, de aparición en la vida adulta. Síntomas vestibulares están presentes, muy similares a la enfermedad de Menière con hipoacusia neurosensorial en frecuencias altas que progresa a anacusia
DFNA10	EYA4	Hipoacusia progresiva que principia en 2da década de la vida, con una curva plana con leve inclinación, progresivamente inclinándose mas como resultado de envejecimiento
DFNA13	COL11A2	Hipoacusia neurosensorial en las frecuencias medias, que con la suma de edad tiende a progresar a todas las frecuencias
DFNA15	POU4F3	Hipoacusia neurosensorial progresiva que inicia en la 2da década de la vida
DFNA20/26	ACTG1	Hipoacusia neurosensorial progresiva que se inicia en la 2da década de la vida, como resultado de envejecimiento progresa a todas las frecuencias, aunque en la mayoría de casos una curva inclinada es la regla
DFNB1	GJB2,GJB6	Pérdida leve a profunda de audición, el genotipo mas común 35DELG/35DELG está asociado a hipoacusia severa en 90% de los casos, 60% de los heterocigotos presentan pérdida severa profunda y están asociados al 35DELG, y alguna otra variante GJB2, no hay pérdida auditiva severa a profunda en los niños que son portadores de esta mutación en el genoma GJB2 y el síndrome de Pendred son similares.
DFNB4	SLC26A4	Pérdida de DFNB4 está asociada con una dilatación del acueducto y puede ser uní o bilateral. En las altas frecuencias la pérdida es severa a profunda; en las bajas frecuencias la severidad puede variar mucho. Puede iniciar en la etapa pre lingual dándose también en la etapa post lingual
MtDNA 1555 <sup>&gt;</sup> -G	12SRrNA	La severidad de la hipoacusia varía entre leve a severa, generalmente simétrica, viéndose las frecuencias altas más afectadas; las pérdidas pueden ser iniciadas por aminoglicósidos

Los genes que causan pérdida de audición pueden ser clasificados en 6 grupos:

1- genes que codifican proteínas que comprenden los canales iónicos y las uniones intercelulares (GJB2 y otras conexiones KCNQ4, Claudina 14);

2- genes que codifican el cito esqueleto o la membrana proteica, y están envueltos en la formación y estabilidad estructural de la estereocilia (miosina, caderina, gamma-actina, harmonina, prestina);

3- genes que están involucrados en el funcionamiento de las sinapsis (otofelina, miosina);

4- genes que codifican el núcleo extracelular, tal como la membrana tectorial, (tecta, COLA2, Coch, Otoancorin);

5- genes que no se conoce su función (DFNA5, etc.).

**La Conexina 26 (Cx26)** también conocida como **GJB2** (espacio de único de proteína beta-2) es uno de los agentes que codifican la proteína Conexina y la cual fue identificada como la responsable por DFNA3 y DFNB1. Este gen fue identificado en 1997 y fue el primer gen relacionado a pérdida auditiva no-sindrómica. Las conexinas forman puentes de unión que son canales de la membrana plasmática y que operan en la comunicación intercelular. Los espacios de unión son responsables en la creación y mantenimiento del potencial intracoclear formando comunicaciones intercelulares entre las células basales del órgano de Corti. Algún tipo de defecto en la estructura y operación de la comunicación intercelular podría entorpecer el mecanismo de la bomba de potasio a la estria vascular, mecanismo responsable de la respuesta rápida de las células ciliadas a nuevos estímulos auditivos. DFNB1 asociada con Conexina 26, es la forma más común de hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva (aproximadamente 80% de los casos) siendo como el 20% de las causas de la pérdida de audición pre lingual en los Estados Unidos, Europa y Australia. En un estudio brasileño que proponía determinar las mutaciones y la frecuencia entre 35delG de la mutación de Conexina en niños que fueron implantados se encontró la siguiente prevalencia: 12% de los pacientes eran homocigotos, y 19% fueron heterocigotos a la mutación <sup>5</sup>. La mutación causal de DFNB1 es variable de acuerdo a raza. De esta forma en los judíos askenazi, la mutación más común es 235delC con frecuencia heterocigótica del 1:100.

La severidad de la pérdida de audición depende de la mutación presente y el perfil homocigoto. De esta forma 35delG homocigota tiene mucho y más profunda pérdida de audición que cualquier otra mutación. Otras mutaciones pueden codificar un espectro más amplio incluyendo pérdidas asimétricas, caídas pronunciadas y prácticamente audición normal en uno de los oídos <sup>6</sup>. La hipoacusia del 35delG con mutación homocigota, es plana, generalmente congénita y estable, con progresión lenta, y su severidad varía entre severa y profunda. En estudios recientes, 65 familias con historia de sordera y que provenían de muchos países (Túnez, Francia, Nueva Zelanda, y el Reino Unido) fueron testeados para mutación de Conexina 26. En 39 de ellos se encontró mutación de este gen. El factor común más interesante es que en 70% de los casos fue el mismo tipo de mutación (35delG). En el Brasil este número es del 84.2% de acuerdo a un estudio llevado a cabo por la Universidad de Campinas-UNICAMP <sup>7</sup>. Este hallazgo asociado

con el hecho de que el gen *Conexina 26* tiene una estructura muy simple (con únicamente una región codificada) ha llevado al desarrollo de pruebas simples y fáciles de diagnóstico. En el Brasil se pueden hacer las pruebas del 35delG con la misma gota de sangre usada para diagnosticar fenilcetonuria. Los últimos reportes demuestran que un frotis de la mucosa oral es también una fuente adecuada de ADN para diagnosticar 35delG <sup>8</sup>.

Aunque más de la mitad de los sujetos estudiados presentaban hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva, con mutación del GJB2, aproximadamente del 10 al 50% de ellos solamente presentan una mutación. GJB6 (gen *Conexin 30*) un gen similar a GJB2 en el cromosoma 13 parece representar el primer caso de herencia di génica en sordera no-sindrómica. Esto ha sido asociado con DFNB1 y DFNA3. Similarmente a 35delG mutación de la *Conexina 26*, la prevalencia de la supresión de genes de *Conexina 30* varían de acuerdo a etnicidad. La frecuencia de supresión en sujetos con una o más mutaciones de GJB2 es mucho más alta en Israel (71.4%), mientras que GJB6 está presente en más del 20% de los casos de hipoacusia en los Estados Unidos y Brasil <sup>9</sup>. Supresión del GJB6 puede ser responsable del arriba del 10% de todos los casos de DFNB1. Además del efecto directo, es muy posible que la supresión de GJB6 pueda modificar el fenotipo en sujetos que son portadores de dos mutaciones recesivas en el GJB2. Puede haber una marcada variación intrafamiliar con pérdida de audición en rangos de leve a profundo. Es recomendado que la supresión de GJB6 deba de ser investigada en sujetos con la mutación de GJB2.

Las mutaciones del gen **SLC26A4**, también conocido como **PDS**, el gen mutado del Síndrome de Pendred (el síndrome más común asociado a sordera) ha sido también encontrado en sordera pre lingual DFNB4. La hipoacusia es generalmente severa y estable en frecuencia aunque progresiva. Es muy posible que mutaciones en este gen puedan ser responsables por la 2da y 3ra causa más común de no-sindrómica sordera recesiva en niños (cerca del 4% de los casos) segunda en prevalencia únicamente después de GJB2 de *Conexina 26* y en algunos países a el gen GJB6. Muchos autores han propulsado la idea de que estos dos genes deberían de ser evaluados cuando estudiamos pacientes con sordera genética debido a su alta incidencia <sup>10</sup>. Es frecuentemente aceptado que *Pendrina* es el más posible vehículo transportador de iones de yodo y cloro. Un transporte deficiente de yodo puede explicar anomalías tiroideas en estos pacientes lo mismo que un transporte inadecuado de cloro puede explicar un desarrollo anormal de la cóclea (malformación de Mondini) y pérdida de audición. Transporte disminuido en la bomba de cloro podría causar un flujo inadecuado de los líquidos cocleares, llevando a un agrandamiento del acueducto vestibular y por consiguiente pérdida de audición. La prevalencia del agrandamiento del acueducto vestibular es relativamente alta en pacientes con mutaciones del gen (aproximadamente 70%). Lo opuesto también se aplica. Porque cuando este gen era investigado en sujetos que no tenían agrandamiento del acueducto vestibular bajo rayos x, los autores encontraron prevalencia de mutaciones SLC26A4 en 40% de los casos <sup>11</sup>.

Otro gen que codifica *Cochlin* es el **COCH**. Este gen es responsable de otra forma de sordera autosómica dominante no-sindrómica de aparición tardía, progresiva,

inicialmente en las altas frecuencias y está asociado con patología laberíntica (DFNA9). El promedio de edad para la aparición de pérdida de audición está entre 16 y 28 años de vida, promedio 21 años. La hipoacusia es progresiva, aproximadamente 3 dB por año. Inicialmente la pérdida es más marcada en los tonos altos, progresando a sordera en la edad media. Muchos pacientes también presentan déficit vestibular. Se estima que las mutaciones de este gen son la principal causa de hipoacusia no-sindrómica autosómica dominante. Fenotípicamente la histología del hueso temporal demuestra depósitos acidofílicos homogéneos, depósitos de etiología desconocida que tienden a sofocar las fibras dendritas. Algunos autores han encontrado una alta prevalencia por arriba del 25% en paciente con síntomas similares a los encontrados en el Síndrome de Menière, en familias que presentan la mutación del gen COCH aún cuando la hipoacusia afecta principalmente frecuencias bajas. El rol de este gen es aún desconocido, pero debido a la similitud con otras proteínas y su patrón de comportamiento en las estructuras de soporte coclear, se sospecha que tenga un papel muy importante en la formación de matriz extracelular.

Otro gen que se ha identificado como causa de hipoacusia no-sindrómica es el **POU3F4** (dominio POU, clase 3, factor de transcripción 4) que codifica una proteína con transcripción de ADN, y que desarrolla una importante misión en la regulación en el desarrollo del tipo de célula. Este gen parece estar involucrado en la maduración ósea, tanto así que en ratas, la inactivación de POU3F4, lleva a un pobre desarrollo del hueso laberíntico y falla del desarrollo de los huesecillos osculares. Mutaciones de este gen pueden ser vistas en hipoacusia no-sindrómica relacionada a gen X en la forma (DFN3) que determina pérdida progresiva de audición tipo mixto con fijación de la platina del estribo. Una tomografía computarizada es muy útil en estos casos, dado que el conducto auditivo interno, y los límites entre este y el oído interno pueden estar dilatados. Estos pacientes tienen una comunicación anormal entre líquido cerebro-espinal y perilinfa (hipertensión peri linfática) lo que puede crear la formación de una fistula durante un procedimiento quirúrgico de estapedectomía.

Los genes del síndrome de Wólfram (**WFS1**) son también responsables por DFN6, 14, y 38. El síndrome de Wólfram se presenta con diabetes mellitus juvenil, atrofia óptica, también puede incluir pérdida progresiva de audición, y otros síntomas neurológicos y psiquiátricos, tales como tendencias suicidas. Los pacientes afectados con sordera asociado a DFNA 38, tienen una pérdida de audición más profunda que los que presentan síndrome de Wólfram sin presentar ninguna otra característica no-sindrómica. Es muy interesante de observar que la pérdida de audición generalmente se encuentra en frecuencias altas (2000Hz y por debajo) un caso muy raro en las otras pérdidas auditivas. Dado que la mayoría de los pacientes no tienen pérdida de audición en las frecuencias del lenguaje, muchos no necesitan amplificación auditiva <sup>12</sup>. El inicio de esta enfermedad se da en la niñez y es progresiva, pero regularmente no alcanza niveles muy profundos de pérdida auditiva. Puede estar asociado con tinnitus, pero no con vértigo.

Muchos casos de mutación del gen del ADN mitocondrial los genes **12S rRNA** y **tRNA-Ser (UCN)** también están predispuestos a pérdida auditiva asociados a

edad. En especial las mutaciones asociadas a 1555G del gen 12S rRNA se han asociado a hipoacusia después del uso de aminoglicósidos y pueden ser una importante causa de hipoacusia progresiva, aun en la ausencia de exposición de este tipo de antibióticos. Aproximadamente 25% de los pacientes que han recibido aminoglicósidos tienen pérdida auditiva de tipo neurosensorial, aún cuando el medicamento les haya sido administrado en las dosis terapéuticas recomendadas y por un periodo corto de tiempo. 50% de los paciente afectados tienen la mutación 1555AG en el ribosoma RNA 12S (gen MTRNR1). Este tipo de pérdidas auditivas podrían ser prevenidas en algunos pacientes si se les realizara análisis de ADN mitocondrial como rutina si tuviéramos la sospecha en la administración de aminoglicósidos <sup>13</sup>.

Muchos genes que causan hipoacusia genética no-sindrómica ya han sido duplicados. Los genes asociados con defectos primarios de la células ciliares son miosina 7 A, 6, 3, y 1 a, y harmonina (USH1C) cadherina 23, (CDH23) protocaderina 15 (PCDH15) stereocilina (STRC), TMIE, prestina (SLC26A5), espina (ESPN) KNCQ4, TMC1, otoferlin (OTOF), POU4F3, GAMMA-ACTINA (ACTG1) y LHFPL5 y WHRN. Los genes asociados con defectos de células no –sensoriales son conexinas (GJB2, GJB6, GJB3) pendrina (SLC26A4), cristalina (CRYM), otoancorin (OTOA), claudina 14 (CLDN14), cochlina (COCH), miosina IIA (MYH9), miosina IIC (MYH14), EYA4, TMPRSS3 y MARVELD2. Entre los genes que se asocian a defectos primarios de la membrana tectorial podemos incluir colágeno XI (COL11A2), y alfa tectorina (TECTA). Genes cuyos principales defectos están en células desconocidas son HD1A1, DFNA5, wolframin (WFS1), TFCP2L3, PCDH15, DPP, TRIOBP, TMHS,PJVK, y mitocondria 12SrRNA, (MTRNR1) y tRNA ser(UCN) (MTSS1).

Es indiscutible que dentro de pocos años los genes asociados a pérdida auditiva van a estar plenamente identificados, ya que el conocimiento que se está adquiriendo en genética molecular y sordera está creciendo muchísimo. Así mismo la investigación genética va a presentarse y hacerse fácilmente accesible para los otorrinolaringólogos, en especial con el desarrollo de programas para identificar mutaciones genéticas, las cuales ya se encuentran en etapas pre-clínicas. Finalmente pareciera que se está progresando hacia un tratamiento curativo de la sordera en vez de algún tipo de rehabilitación gracias al éxito alcanzado en terapia genética en animales de experimentación.

### Referencias bibliográficas

1. Smith RJ, Bale JF Jr, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005; 365: 879-90.
2. Wang QJ, Lu CY, Li N, Rao SQ, Sli YB, Han DY, et al. Y-linked inheritance of non-syndromic hearing impairment in a large Chinese family. *J Med Genet* 2004; 41: e80..
3. Kim TB, Isaacson B, Sivakumaran TA, Starr A, Keats BJB, Lesperance MM. A gene responsible for autosomal dominant hereditary neuropathy (AUNA1) maps to 13q 14-21. *J Med Genet* 2004; 41: 872-6.

4. Wang QJ, Li QZ, Rao SQ, Leek X, Huang XS, Yang WY, et al. AUNX1, a novel locus responsible for X-linked recessive auditory and peripheral neuropathy, maps to Xq 23-27,3. *J Med Genet* 2006; 43: e33.
5. Bernardes S, Bortoncello S, Cristiani TV, Sartorato EL, Silva RC, Porto PR. Molecular investigation in children candidates and submitted to cochlear implantation. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2006; 72: 333-6.
6. Snoeckx RL, Hygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denooyelle F, Waligora J, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 945-57.
7. Oliveira CA, Maciel-Guerra AF, Sartorato EL. Deafness resulting from mutation in the GJB2 (connexin 26) gene in Brazilian patients. *Clin Genet* 2002; 61: 354-8.
8. Torkos A, Teschner M, Esfurt P, Poasche G, Lenarz T, Stover T. The use of buccal mucosa for a non-invasive screening of the 35delG mutation of the connexin 26 gene in hearing impaired Young children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 965-71.
9. Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Brownstein Z, Marlin S, et al. Prevalence and evolutionary origins of the Del (GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multi-center study. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1452-58.
10. Hutchin T, Loy NN, Conlon H, Telford E, Bromelow K, Blaydon D. Assessment of the genetic causes of recessive childhood non-syndromic deafness in the UK – implication for genetic testing. *Clin Genet* 2005; 68: 506-12.
11. Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, London N, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in caucasian populations. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 773-9.
12. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfran syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat* 2003; 22: 275-87.
13. Schrijver I, Gardner P. Hereditary sensorineural hearing loss: advances in molecular genetics and mutation analysis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 375-86.