

**COLECCIÓN  
DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**

*FOLLETO Nº 7*



**SORDERAS NO SINDROMICAS**

**COLECCIÓN**

**DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**

**FOLLETO # 7**

**SORDERAS NO SINDROMICAS**

**AUTORES:**

MARÍA CLAUDIA LATTIG. BIOL.

MARTALUCIA TAMYO F. MD.,MSc.

**Editora de la colección:**

MARTALUCIA TAMYO F.,MD.,MSc.

## INDICE

- I. Conceptos Básicos de Genética
- II. Fisiología y Anatomía de la Audición
- III. Tamizaje Auditivo en Recién Nacidos
- IV. Bases Genéticas de la Sordera
- V. Sorderas Hereditarias
  - A. Autosómica Dominante
  - B. Autosómica Recesiva
  - C. Ligada a X
  - D. Mitocondrial
- V. Genes Responsables de la sordera
- VI. Referencias

## 1. PROLOGO

Aún sigo creyendo en las palabras de Jaime Bernal: " *En la vida, lo urgente no da tiempo para lo importante*" y eso me duele enormemente, por lo que siempre trato de remediarlo. Quizás por estar haciendo cosas urgentes, se nos demoró tanto este número de la colección. Pero aquí estamos para confirmar el viejo adagio de que " Más vale tarde que nunca". A pesar de las dificultades de financiación, seguimos con la promesa de insistir en EL DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA que tenemos todos

¿Por qué insistir?. Porque representa información, apoyo y asesoría a los afectados y sus familias, que tienen que cargar con un reciente diagnóstico desagradable. Porque no cesaremos de repetir "la perfección no existe" y eso nos obliga a buscarle alternativas a nuestra condición de enfermos.

Lo más razonable e inteligente que podemos hacer, a mi modo de ver, es aprender a convivir con ese defecto o "desventaja" que tengamos. De nada sirve llorar y lamentarnos toda la vida, si la vida se nos va en ello y olvidamos vivirla. El final del cuento es que, una vez que ya nos ha pasado lo inevitable y en la rifa de la vida nos tocó cargar algún problema, todos tenemos derecho a vivir en desventaja. La cuestión es reconocerlo, aprender a hacerlo y que los demás nos dejen y nos lo faciliten.

Un hijo pequeño depende del cuidado y del amor de los adultos para sobrevivir, para crecer como un ser normal. Son ellos quienes deben darse cuenta si presentan o no algún problema en su desarrollo. Estar pendientes de sus sentidos, es algo perentorio. Los padres deben estar atentos a comprobar si su hijo oye y ve bien, desde que es un recién nacido.

Sabemos que las hipoacucias o sorderas, pueden ser adquiridas o genéticas y muchas veces no podemos evitarlas. Pero al menos si podemos detectarlas tempranamente en un recién nacido e iniciar un proceso de rehabilitación inmediato y adecuado, que le permita a ese niño sordo adaptarse mejor a la sociedad que lo rodea. Una sociedad de oyentes que pocas veces piensa en ellos y que con frecuencia olvida ese tipo de desventajas. No me cansaré de decir que necesitamos detectar las cosas a tiempo para prevenir daños mayores. Aquí es donde juegan papel importante los padres y pediatras, quienes deben actuar ante la más mínima sospecha.

Vivir en desventaja, es tener alguna característica especial que nos diferencia de la mayoría de los individuos y que nos hace vivir en condiciones diferentes. Vivir en desventaja también significa aprender a CONVIVIR CON EL PROBLEMA O LA ENFERMEDAD, cosa que no es fácil, pero tampoco imposible. Por doloroso que

sea, es la familia la que debe apoyar al afectado y luchar por sacarlo adelante. Alguien tiene que empezar a despertar, entender y luchar por el DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA.

MARTALUCÍA TAMAYO FERNANDEZ.  
Editora de la Colección  
Instituto de Genética Humana

## I. CONCEPTOS BASICOS DE GENETICA

De una manera simplista, el “gen” podría ser definido como una porción de DNA de diversa longitud, que codifica para la síntesis de una determinada cadena polipeptídica. Los genes están localizados linealmente en los cromosomas y se denomina “*locus*” (o “*loci*” en plural), al sitio específico que este ocupa en dicho cromosoma. Todos tenemos dos copias de cada cromosoma, entonces en realidad tenemos dos loci para los alelos que codifican para cada característica. Por otra parte, se ha definido “*genotipo*” a la constitución genética de un individuo, mientras que la manifestación de ese genotipo es denominada “*fenotipo*”, el que puede ser una característica bioquímica, fisiológica, o bien ser un rasgo físico específico.

Finalmente, existen tres conceptos básicos en genética que deben entenderse perfectamente para comprender mejor los mecanismos de herencia. Estos son:

### a) Homocigosidad Vs Heterocigosidad.

Se dice que un individuo es “*homocigoto*”, cuando tiene el mismo alelo en ambos loci; es decir, presenta las dos copias del mismo gen tanto en el cromosoma paterno como en el materno. Por el contrario, sí tiene dos alelos distintos, entonces es un “*heterocigoto*”.

### b) Dominancia Vs Recesividad.

Si una característica es manifestada solamente cuando los genes están en estado homocigoto (es decir, se tienen las dos copias del mismo gen), se habla entonces de “*recesividad*”. Pero sí la característica o enfermedad es manifestada estando el gen en estado heterocigoto (es decir, teniendo una sola copia del gen), se habla entonces de “*dominancia*”.

### c) Autosómico Vs ligado al sexo.

Cuando el gen heredado se encuentra localizado en un cromosoma autosómico, esa clase de herencia se denomina “*autosómica*”; mientras que si está localizado en el cromosoma X o en el Y, se conoce como herencia “*ligada al sexo*”, la cual puede ser ligada a X o ligada a Y.

## II. FISIOLÓGIA Y ANATOMÍA DE LA AUDICIÓN

El oído consta de tres partes anatómicas: externa, media e interna. El oído externo y medio se ocupan principalmente de la transferencia de las ondas de sonido desde el exterior hasta el oído interno, el cual contiene el órgano vestibulococlear, que es el que se ocupa del equilibrio y de la audición.

(figura 1)

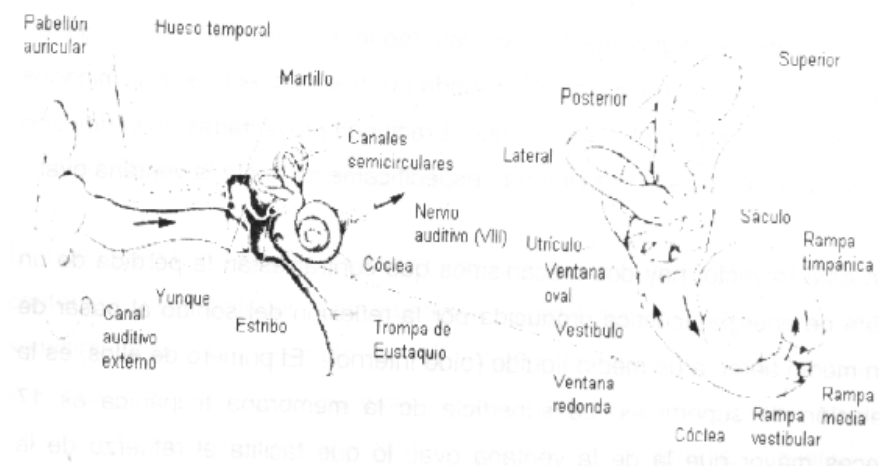


Figura 1. Estructura del oído

Tomado de Eckert R. (1994) Fisiología Animal: Mecanismos y Adaptaciones

Fisiológicamente, el proceso de la audición puede dividirse en dos partes: Una mecánica y otra nerviosa.

En la transmisión mecánica del impulso sonoro, la primera estructura en participar es el oído externo o pinna, la zona que comúnmente llamamos oreja. Este pabellón auricular semeja un embudo que transmite el sonido al oído medio e interviene en la captación de las vibraciones del aire, aumentando la audición en una mínima proporción. El sonido viaja a través del canal auditivo hacia la membrana timpánica, la que conecta el oído externo con el oído medio. Las ondas sonoras ponen a vibrar la membrana timpánica, la cual se comporta en forma diferente según las frecuencias (agudas o graves) que choquen contra ella. La cadena oscicular, formada por tres huesecillos denominados martillo, yunque y estribo, recoge las vibraciones proyectadas en el tímpano y las conduce hasta el oído interno, específicamente hasta la ventana oval.

En este trayecto hay dos mecanismos que contrarrestan la pérdida de un 99% de energía acústica, producida por la reflexión del sonido al pasar de un medio aéreo a un medio líquido (oído interno).

El primero de ellos, es la relación de superficies: La superficie de la membrana timpánica es 17 veces mayor que la de la ventana oval, lo que facilita el refuerzo de la energía acústica al proyectarse en una superficie menor. El segundo mecanismo es el sistema de palancas, formado por la cadena oscicular, que actúa como una palanca de primera clase aumentando la energía en 1.3. La acción de estos dos mecanismos aumenta 22.1 veces la energía acústica, lo cual equivale a 26 dB en el área del lenguaje, asegurando que el sonido se transmita en casi su totalidad hasta el oído interno.

Una vez el sonido ha sido recogido, transportado y modificado por el sistema tímpano-oscicular y se ha concentrado sobre la platina (la cual se desplaza

introduciéndose y saliéndose de la ventana oval), los líquidos del oído interno se deforman y comienza la transformación de la energía mecánica en energía electroquímica que se transmite al cerebro a través de la vía auditiva. Ahora bien, en las ventanas oval y redonda, existe la posibilidad de que al ser presionada una, la otra se descomprima, facilitando el movimiento de los líquidos perilinfáticos y la estimulación adecuada del órgano de Corti. De ahí que los mecanismos de las ventanas jueguen un papel fundamental en el proceso de la audición.

El oído interno consta de un laberinto óseo y uno membranoso, este último contenido en el anterior. Los laberintos están formados por los canales semicirculares, el vestíbulo y la cóclea o caracol. Los canales semicirculares son tres estructuras llenas de líquido que contienen en su interior terminaciones nerviosas capaces de detectar cualquier perturbación en el estado de reposo del líquido, permitiendo mantener un control constante sobre la posición del cuerpo. Estos tres canales constituyen el órgano terminal del equilibrio.

La parte del oído interno vinculada con la audición es la cóclea o caracol, un tubo espiralado de 2.75 vueltas. La cóclea consiste de tres canales, superior, inferior y central llenos de líquido y separados por membranas. El canal central, o ducto coclear contiene líquido endolinfático, mientras que los canales vestibular y timpánico contienen perilinfa (figura 2).

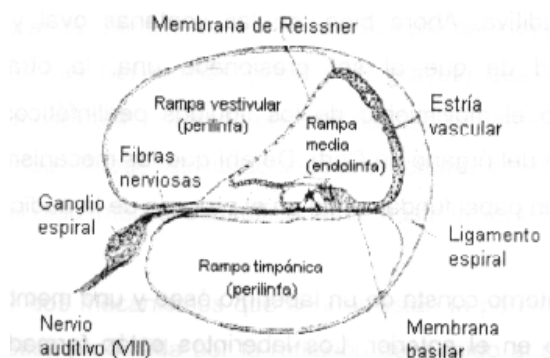


Figura 2. Corte transversal de la cóclea

Tomado de Eckert R. (1994) Fisiología Animal: Mecanismos y Adaptaciones.



El canal central contiene el órgano de Corti, el cual descansa sobre la membrana basilar del canal y contiene las células sensoriales individuales o células ciliadas (ver figura 3). Las células ciliadas son cilíndricas y en su extremo apical sobresalen las estereocilias (compuestas por filamentos de actina y miosina) a la superficie de la membrana tectorica. La endolinfa tiene una composición electrolítica diferente a la de la perilinfa y es esta diferencia la que mantiene un potencial de acción el cual finalmente dispara la liberación de neurotransmisores. En resumen, la compresión de la ventana oval genera una onda en la perilinfa, la que a su vez genera un movimiento en la membrana basilar con respecto a la membrana tectorial. Esto genera una tensión en las células ciliadas lo que hace que se abran los canales de transducción, entrando así potasio endolinfático a la célula ciliada y despolarizándola, generando así la aparición de una corriente nerviosa que se transmite a través del VIII par, hasta la corteza temporal. Los impulsos nerviosos son entonces propagados mediante células nerviosas que forman sinapsis a nivel de la base de las células ciliadas y que poseen sus cuerpos celulares en el ganglio espiral, el cual transmite la señal al cerebro.<sup>1,2</sup>

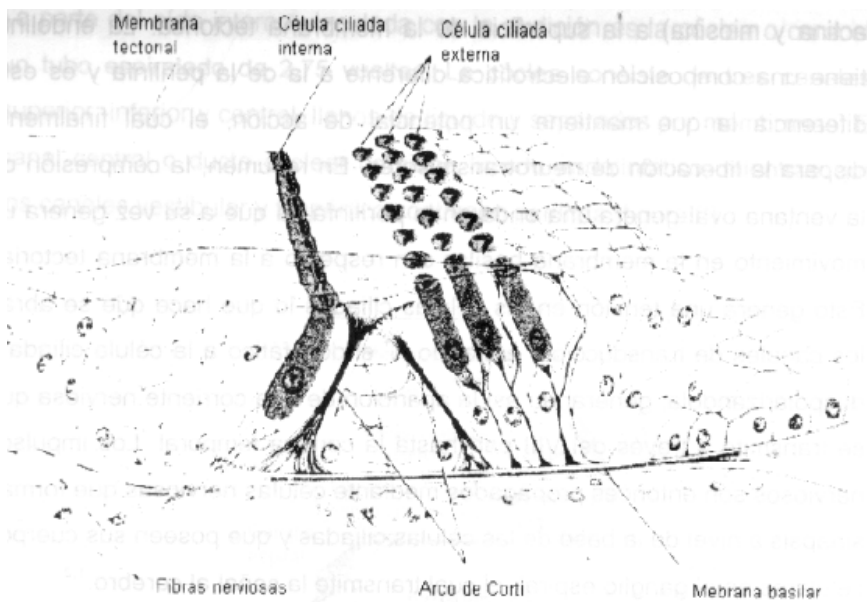


Figura 3. Órgano de Corti

Tomado de Eckert R. (1994) Fisiología Animal: Mecanismos y Adaptaciones.

Ahora bien, si la frecuencia está entre 800 y 1600 Hz, la elasticidad del cerebro entra en juego y si se encuentra por encima de 1600 Hz, este vibra por secciones, produciendo compresiones y dilataciones de las estructuras craneanas, lo que da lugar a la conducción ósea “por compresión”. Esta se lleva a cabo gracias a la relación de elasticidad que existe entre la ventana redonda (altamente sensible) y la oval, lo que permite la estimulación de la membrana basilar por el abombamiento hacia fuera, de amplitud desigual de estas dos ventanas, que es lo que finalmente desencadena el proceso electroquímico y la conducción del impulso nervioso hasta el cerebro.

Una vez que el impulso nervioso ha sido generado en las células ciliadas del órgano de Corti, sigue una trayectoria que lo dirige hacia los centros corticales por una vía sensorial aferente, siendo además regulado por tres sistemas no sensoriales de acción centrífuga eferente: La vía eferente de Rasmussen, la vía reticulada y la vía del Sistema Nervioso Autónomo.

A diferencia de la audición, el mecanismo vestibular no es activado por estímulos externos sino por movimientos del propio cuerpo, particularidad que lo cataloga como un mecanismo perteneciente a los sentidos propioceptivos. Al vestíbulo membranoso pertenecen dos vesículas que permanecen flotando en endolinfa llamadas sáculo y utrículo. Estas dos estructuras, con ayuda de los conductos semicirculares, informan sobre los movimientos de la cabeza y su orientación en el espacio.

Al analizar la compleja estructura del oído se comprende porqué es necesario que para su correcta función se requiera de la interacción de cientos de genes, y porque un defecto en alguno de ellos, puede ser suficiente para ocasionar un problema auditivo.

### III. TAMIZAJE AUDITIVO EN RECIEN NACIDOS

En general, la literatura universal muestra que se está detectando tardíamente la sordera en la población infantil. En Colombia, nuestros estudios indican que en la mayoría de los niños (58% de los casos) el problema auditivo fue identificado después de los 2 años de edad.<sup>6</sup> Eso demostró la necesidad de implementar en nuestro medio algún programa de tamizaje de sorderas en recién nacidos, labor que inició la Red Colombiana de Medicina Genética – PREGEN, hace ya un año. Se adhieren al tamizaje universal antes de los tres meses la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Habla, Lenguaje y Audición, la Academia Americana de ORL y Cirugía de cabeza y Cuello y la Academia Americana de Audiología.

El tamizaje neonatal para sorderas e hipoacusias tropezó con algunas dificultades técnicas hasta la descripción de los potenciales otoacústicos evocados (POAE). Después de varios protocolos de ensayo, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos produjo un documento de consenso con las siguientes conclusiones:

1. Todos los recién nacidos deben tamizarse dentro de los tres primeros meses de vida.
2. Todo recién nacido admitido en la Unidad de Cuidado Intensivo debe tamizarse para pérdida auditiva antes de abandonar el Centro Médico.
3. El modelo preferido para el tamizaje debe comenzar con una prueba de potenciales otoacústicos evocados (EOAE).
4. El tamizaje neonatal no debe reemplazar la vigilancia de hipoacusias y sorderas en la infancia.
5. El manejo comprensivo debe ser parte integral del programa de tamizaje.
6. Es esencial la educación sobre los signos tempranos de pérdida auditiva a quienes proveen el cuidado de la salud.<sup>4</sup>

El Tamizaje auditivo mediante potenciales otoacústicos evocados que realiza PREGEN, incluye un tamizaje para audición acorde al consenso del NIH y con las siguientes características.

1. A todos los recién nacidos se les llena una pequeña historia de antecedentes de alto riesgo (antecedentes familiares, consanguinidad, infección perinatal, hiperbilirrubemia, drogas ototóxicas, etc)
2. El tamizaje se lleva a cabo con un equipo de potenciales otoacústicos evocados.
3. Esta prueba tiene una alta sensibilidad pero una especificidad de sólo 90% si se practica en las primeras 48 horas de vida. Por esa razón el examen se realiza en todos los recién nacidos, a los 15 días de edad, evitando así el aumento de falsos positivos.
4. Los recién nacidos con EOAE anormales son remitidos a un médico otólogo, quién organiza el proceso diagnóstico, que usualmente debe seguir con potenciales evocados de tallo. Si estos son anormales se diseña la valoración audiológica, oftalmológica y genética requerida para establecer un diagnóstico preciso, seguir un plan de manejo médico y proveer un consejo genético adecuado.

#### **IV. BASES GENÉTICAS DE LA SORDERA**

Se denomina “sordera” a cualquier pérdida en la capacidad auditiva de un individuo.

Las repercusiones en las posibilidades auditivas de un individuo que presenta una disminución en su capacidad perceptiva de estímulos sonoros, está determinada en gran parte por el tipo de hipoacusia que presente.

La clasificación de la sordera varía de acuerdo al enfoque dado: vía dañada o etiología.

A. Según la vía dañada:

- Sordera conductiva: se refiere a una pérdida auditiva causada por una alteración en el funcionamiento del oído medio o por un trastorno localizado en el oído externo.
- Sordera neurosensorial: es el término empleado para designar cualquier disminución de la audición, causada por una enfermedad, trauma o malformación que altere anatómicamente o funcionalmente el oído interno o la vía auditiva.
- Sordera mixta: este tipo de sordera presenta componentes de neurosensoriales conductivos.

B. Según factor etiológico:

- Hereditaria:
  - \* Sindromal: sordera asociada con alguna otra característica clínica. Un ejemplo podría ser el Síndrome de Waardenburg (WS), que es una sordera asociada con hipopigmentación en cabello, ojos y piel.
  - \* No-sindromal: sordera no asociada a otras alteraciones. Estas se clasifican según su mecanismo de herencia:
    - Autosómica Dominante (DFNA)
    - Autosómica Recesiva (DFNB)
    - Ligada a X (DFN)
    - Mitocondrial
- No-hereditaria: factores adquiridos tales como infecciones, medio ambiente, trauma y otros.
- Aislada: casos únicos en los que no es posible definir si es o no hereditaria.

Ahora bien, la sordera hereditaria, a su vez se puede clasificar según la edad de inicio.

a) Sordera de inicio temprano:

La frecuencia de las diversas etiologías encontradas para la sordera de inicio temprano, son tremendamente variables entre los estudios reportados en la

literatura mundial. Sin embargo, se calcula que los factores genéticos explican el 5 al 65% de todas los casos de sorderas congénitas. Aunque en general, la mayoría de estas limitaciones auditivas son adquiridas o secundarias, la proporción de causas genéticas no deja de ser considerable.

b) Sordera de inicio tardío:

Diferentes autores coinciden en afirmar que entre las sorderas de inicio tardío o de la edad adulta, los factores genéticos representan la **mayor causa**. En 1976 se había calculado para los Estados Unidos que el 10 al 15% de las sorderas del adulto, podían ser genéticas. En Dinamarca se encontró otosclerosis como causa del 18% de las sorderas del adulto.

En nuestra experiencia personal, la determinación de una causa genética sólo es posible sí se realiza una adecuada y completa anamnesis familiar y personal, una detallada evaluación física general y especializada, y se complementa todo esto con exámenes especiales en los casos necesarios. No obstante, en una alta proporción de individuos es imposible determinar el origen del daño auditivo.

La frecuencia de la sordera varia de acuerdo a las poblaciones estudiadas. En Estados Unidos uno de cada 1,000 a 2,000 niños nace con algún problema auditivo y la mitad de éstos sufren un desorden genético.<sup>2</sup> En la población mundial se estima que la frecuencia de sordera varia entre 1 de cada 600 y 1 de cada 2,000 individuos; en promedio se acepta 1 de cada 1,300 habitantes. En cuanto a la distribución por sexo y raza, parece existir una leve preponderancia de varones en todas las poblaciones estudiadas, al igual que una mas baja incidencia de sordera en la raza negra. Aunque no hay mayor información sobre Sur América, en el estudio realizado en Colombia sobre la etiología de la sordera en 16 institutos de once ciudades del país, se encontró evidencia de causa ambiental en el 33.8% de los casos (579/1715) y causa genética en el 35.4% de los casos (608/1715). De los individuos con sordera genética se encontró que 211 (12.3% del total de sordos) corresponden a sorderas no-sindrómica, porcentaje similar al reportado en la literatura mundial.<sup>3,5</sup> La frecuencia total de sordera en Colombia no

ha sido claramente definida, pero se estima que en un país de 37 millones de habitantes, existen aproximadamente 20,000 individuos sordos, según el último censo de población realizado (datos del DANE). De ser esto así, la frecuencia de sordera en Colombia sería de 0.54 de cada 1,000 habitantes. Este dato es sólo válido para el territorio continental, pues la frecuencia de sordera es significativamente superior en la isla de Providencia, donde 5 de cada 1,000 individuos son sordos.

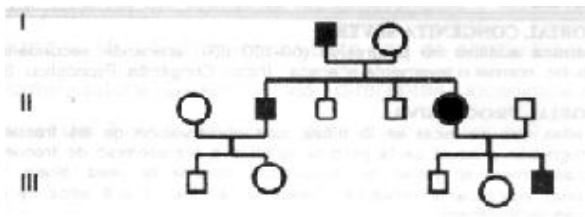
## **V. SORDERAS HEREDITARIAS**

Definitivamente, parece ser aún válido el concepto de que las sorderas hereditarias son simétricas, mientras que la asimetría es más común entre las de origen exógeno. De igual forma, aunque característicamente se observa alteración vestibular en los casos adquiridos postnatales, no es raro encontrar anomalías vestibulares en ciertas enfermedades genéticas que cursan con sordera, como es el caso del Síndrome de Usher tipo I o el síndrome de Waardenburg. En cuanto al modo de transmisión, ya dijimos que la sordera puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva o recesiva ligada a X. Veamos algo relacionado con cada una de ellas.

### **A. SORDERA NO-SINDROMICA AUTOSOMICA DOMINANTE**

La sordera hereditaria del tipo autosómica dominante, aunque muestra una considerable variabilidad en lo que se refiere a edad de inicio, severidad, progresión y alteración vestibular, en general su audiograma es típicamente plano. Por otra parte, aunque el compromiso en las sorderas genéticas suele ser bilateral, desde 1939 ha sido descrita una sordera unilateral autosómica dominante.

La principal característica de este grupo de sorderas, es que es suficiente tener una sola copia del gen mutado para presentar una hipoacusia autosómica dominante; es decir el individuo es heterocigoto. Como regla general, todo individuo afectado tiene uno de los dos padres igualmente afectado, con excepción de los casos en que se deba a una “mutación nueva”. Toda persona afectada tiene la probabilidad de transmitir el gen mutado a su descendencia con una probabilidad del 50% en cada embarazo.



**Figura 4: Arbol genealógico típico de herencia autosómica dominante.**

La figura anterior muestra un ejemplo de un árbol genealógico característico de la herencia autosómica dominante, del cual se puede deducir que la transmisión no tiene predilección alguna por un determinado sexo, lo que explica que se vean afectados por igual hombres y mujeres. Es frecuente observar que en ciertas familias se presente una expresión muy variable de la enfermedad, por lo que se pueden apreciar varios grados de severidad en diferentes individuos de la misma familia. La tabla 1 resume las características de algunas clases de sorderas aisladas de herencia autosómica dominante.

**TABLA 1: SORDERAS GENÉTICAS AISLADAS - AUTOSOMICAS DOMINANTES**

**SORDERA NEUROSENSORIAL CONGENITA SEVERA:**

Moderada a profunda pérdida auditiva no progresiva (60-100 dB), alteración secundaria del lenguaje, respuesta vestibular normal o levemente alterada. Inicio: Congénita. Pronóstico: Según el uso de audífonos.

**SORDERA NEUROSENSORIAL PROGRESIVA:**

Sordera de frecuencias altas que se inicia en la niñez, con preservación de las frecuencias menores de 2000 Hz. Progresión gradual de la pérdida auditiva a compromiso de frecuencias medias, hasta una pérdida severa en todas las frecuencias durante la vejez. Suele haber reclutamiento y alteraciones vestibulares variables. Detección: a los 3 o 6



años de edad. Pronóstico: bueno con el uso de audífonos.

**SORDERA UNILATERAL NEUROSENSORIAL:**

Moderada a severa pérdida neurosensorial de compromiso unilateral, aunque se ha reportado compromiso bilateral en otros familiares, dada variable expresión del gen. Pruebas vestibulares: normales. Detección: Sí es bilateral puede ser temprana, tardía sí es unilateral. Pronóstico: Bueno con audífonos.

**SORDERA NEUROSENSORIAL DE BAJAS FRECUENCIAS:**

(Síndrome de Konigsmark): Sordera neurosensorial lentamente progresiva, detectada entre la primera y segunda décadas; al inicio, compromete bajas frecuencias (250 a 1000 Hz), pero en la edad adulta compromete frecuencias altas hasta la pérdida casi total. Pruebas vestibulares: Normales. Detección: Aunque congénita, se diagnostica a los 5 años de edad. Etiología: Alteración coclear. Pronóstico: Muy variable. Usualmente bueno con la ayuda de audífonos.

**SORDERA NEUROSENSORIAL DE FRECUENCIAS MEDIAS:**

Compromiso inicial de las frecuencias medias que progresa a alteración de todas las frecuencias en la edad adulta. Aunque por lo general la morfología de la audiometría semeja una "hamaca" o una "u", no siempre se ve en todos los miembros de la familia, variando el daño entre tonos altos y bajos. Pruebas vestibulares: Normales. Edad de detección: Variable; Primera o segunda década. Pronóstico: Bueno con uso de audífonos.

**SORDERA NEUROSENSORIAL DE FRECUENCIAS ALTAS:**

Progresión abrupta de sordera neurosensorial que se inicia con pérdida de frecuencias altas, hasta el compromiso de todas las frecuencias en la edad adulta. Aunque Nance y McComell la describieron como una entidad diferente, probablemente corresponda al mismo tipo de sordera progresiva dominante de inicio temprano descrito anteriormente. Pruebas vestibulares: No hay reportes. Edad de detección: Variable, 1a. o 2<sup>da</sup> décadas. Pronóstico: En general bueno con el uso de audífonos, aunque su progresión suele ser abrupta.

**OTOESCLEROSIS:**

Numerosos estudios han demostrado su herencia autosómica dominante, con penetrancia estimada entre 25 al 40%. Se caracteriza por una pérdida progresiva conductiva o mixta, que se inicia entre los 15 y los 40 años de edad, bilateralmente en el 75% de los casos. Frecuentemente se acompaña de tinnitus y en muy pocos casos de vértigo. La audiometría muestra en los estadios iniciales un compromiso conductivo de frecuencias bajas que puede progresar lentamente hasta afectar todas las frecuencias con una severidad variable. Pruebas vestibulares: Pueden ser anormales o normales (Parece haber mas alteración vestibular que la población general). Edad de detección: A partir de los 15 años de edad. Pronóstico: Bueno con el uso de audífonos.

La forma de sordera no-sindrómica autosómica dominante representa entre el 10 y 15% de las sorderas no-sindromales y hasta el momento han sido localizados 15 loci diferentes. Este tipo de sordera se ha denominado con la nomenclatura **DFNA** y las diferentes localizaciones detectadas se numeran del 1 al 15, según se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Loci encontrados en sordera no-sindrómica autosómica dominante**

LOCUS	GEN	LOCALIZACION	REFERENCIA
DFNA1	HDIA 1	5q31	León et al., 1992 Lynch et al., 1997
DFNA2	-	1p34	Coucke et al., 1994
DFNA3	GJB2	13q12	Chaib et al., 1994 Kelsell et al., 1997
DFNA4	-	19q13	Chen et al., 1995
DFNA5	-	7p15	Van Camp et al., 1995
DFNA6	-	4p16.3	Lesperance et al., 1995
DFNA7	-	1q21-q23	Fagerheim et al., 1996
DFNA8	TECTA	11q22-q24	Kirschhofer et al., 1996
DFNA9	-	14q12-q13	Manolis et al., 1996
DFNA10	-	6q22-q23	O'Neill et al., 1996
DFNA11	MYO7A	11q12.3-q21	Tamagawa et al., 1996 Liu et al., 1997
DFNA12	TECTA	11q22-q24	Verhoeven et al., 1997 Verhoeven et al., 1998
DFNA13	-	6p21	Brown et al., 1997
DFNA14	-	4p16	Guy Van Camp, no publicado
DFNA15	POU4F3	5q31	Avraham et al, 1998

Tomado de : Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>

### **B. SORDERA NO-SINDROMICA AUTOSOMICA RECESIVA**

Los estudios de anatomía patológica han mostrado que la mayoría de las sorderas recesivas presentan predominantemente alteración en el órgano de Corti, de la estría vascularis y de la membrana tectorial coclear, lo que se conoce como "sordera tipo Scheibe"; este daño explica el hecho de que por lo general, se preserve la audición para los tonos bajos, pero se altere profundamente para el resto. Comúnmente es congénita y estable, aunque Mengel y colaboradores en

1967 reportan una sordera progresiva no detectable al nacimiento, hecho de por sí bastante importante, ya que erróneamente tiende a creerse que por ser detectada tardíamente, tiene que ser adquirida y no genética

En esta clase de sorderas, el gen solo se manifiesta es estado homocigoto. Es decir, que cuando el individuo presenta las dos copias del gen dañado o mutado, o sea que posee el gen en “dosis doble”, pasa a ser afectado. Característicamente, ambos padres son no afectados, pero portadores de una copia del gen mutado.

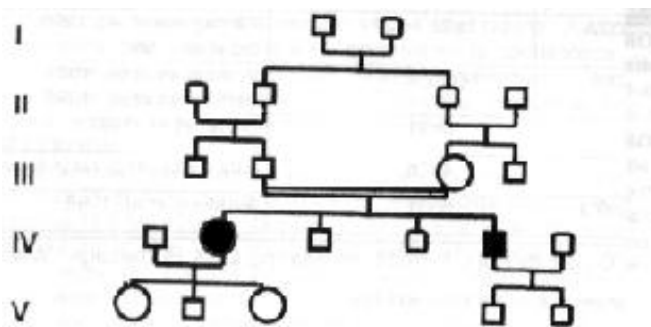


Figura 5 : Árbol genealógico típico de herencia autosómica recesiva.

La figura anterior muestra un árbol genealógico característico de la herencia autosómica recesiva. Una pareja de portadores sanos o heterocigotos transmite el gen dañado a un 25% de su descendencia; el 50% de su descendencia será heterocigota o portadores sanos; el otro 25% serán homocigotos normales, es decir que reciben las dos copias buenas de los padres. Por otro lado, un paciente afectado generalmente tendrá descendencia sana, aunque portadora, a menos que su unión se realice con una persona portadora u afectada de la misma enfermedad que presenta.

Como algunos genes para entidades autosómicas recesivas son relativamente raros en la población general, no es infrecuente en esos casos observar consanguinidad entre los padres de un afectado, debido que es mucho más probable encontrar dentro de la propia familia otro individuo heterocigoto para el mismo gen dañado o mutado que se posea. La tabla 3 resume las características de algunas clases de sorderas aisladas de herencia autosómica recesivas.

**TABLA 3: SORDERAS GENÉTICAS AISLADAS - AUTOSÓMICAS RECESIVAS**

**SORDERA NEUROSENSORIAL SEVERA A PROFUNDA:**

Compromiso neurosensorial severo a profundo, no progresivo, simétrico y bilateral. Lenguaje variable según la profundidad de la sordera. La mayoría corresponde a una lesión tipo Scheibe, una degeneración laberíntica cocleo-sacular membranosa. Pruebas vestibulares: Usualmente normales, aunque un 35% no responde a pruebas rotatorias. Edad de detección: Congénita. Pronóstico: Variable, según severidad y rehabilitación.

**SORDERA NEUROSENSORIAL CONGENITA MODERADA:**

Hipoacusia moderada, no progresiva, entre 30 y 50 dB, que compromete frecuencias entre 500 y 2000Hz. La audiometría muestra por lo general una línea recta, dado que la hipoacusia es mas marcada en las frecuencias altas. Se ha postulado una lesión coclear implicada en la patogénesis. Pruebas vestibulares: Normales. Edad de detección: Congénita o primeros años de la vida. Pronóstico: Variable. Responde muy bien al uso de audífonos.

**SORDERA NEUROSENSORIAL RECESIVA DE INICIO TEMPRANO:**

Hipoacusia severa de inicio en la temprana infancia. La audiometría muestra un compromiso simétrico y bilateral entre 70 y 100 dB a los 5 o 6 años de edad, sin otros hallazgos asociados. Posiblemente existe una degeneración de las células ciliadas del órgano de Corti. La tomografía de oído medio suele ser normal, al igual que las pruebas vestibulares. Edad de detección: 1 o 2 años de edad. Pronóstico: Variable, el uso de audífonos permite la adquisición de lenguaje.

Vale la pena mencionar que no toda pareja **aparentemente** afectada con el mismo tipo de sordera tendrá hijos afectados. Ahora bien, la presencia de variadas formas genéticas en la sordera autosómica recesiva (denominada DFNB), simplemente es producto de la gran heterogeneidad genética que posee esta entidad. Hasta el momento han sido localizados veinte loci DFNB como lo demuestra la tabla 4. Esto implica que las dos personas sordas deben poseer el mismo gen en el mismo locus para tener una probabilidad de presentar hijos afectados. Dado que hay tanta variedad de genes causales, la mayoría de las parejas de sordos con herencia recesiva suelen tener hijos oyentes.

**Tabla 4: Loci encontrados en sordera no-sindrómica autosómica recesiva.**

LOCUS	GEN	LOCALIZACION	REFERENCIA
-------	-----	--------------	------------

DFNB1	GJB2	13q12	Guilford et al., 1994 Kelsell et al., 1997
DFNB2	MYO7A	11q13.5	Guilford et al., 1994 Liu et al., 1997 Weil et al., 1997
DFNB3	MYO15	17p11.2	Friedman et al., 1995 Wang et al., 1998
DFNB4	PDS	7q31	Baldwin et al., 1995 Li et al., 1998
DFNB5	-	14q12	Fukushima et al., 1995
DFNB6	-	3p14-p21	Fukushima et al., 1995
DFNB7	-	9q13-q21	Jain et al., 1995
DFNB8	-	21q22	Veske et al., 1996
DFNB9	-	2p22-p23	Chaib et al., 1996
DFNB10	-	21q22.3	Bonné-Tamir et al., 1996
DFNB11	-	9q13-q21	Scott et al., 1996
DFNB12	-	10q21-22	Chaib et al., 1996
DFNB13	-	7q34-36	Mustapha., en imprenta
DFNB14	-	reservado	reservado
DFNB15	-	3q21-q25 19p13	Chen et al., 1997
DFNB16	-	15q21-q22	Campbell et al., 1997
DFNB17	-	7q31	Greinwald et al., 1998
DFNB18	-	11p14-15.1	Jain et al., 1997
DFNB19	-	18p11	Universidad de Iowa
DFNB20	-	reservado	reservado

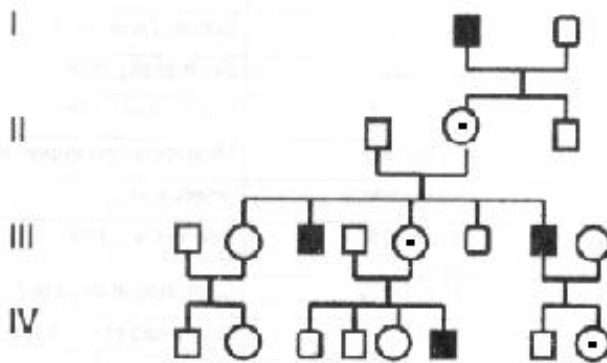
Tomado de : Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web  
URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>

### **C. SORDERA NO-SINDROMICA RECESIVA LIGADA A X :**

En la sordera recesiva ligada a X, la menos frecuente de todas, es común observar alguna preservación de audición en todas las frecuencias. Afecta casi

exclusivamente a los hombres, con lo que un alelo anormal presente en el cromosoma X se manifestaría obligatoriamente en los hombres. Es decir, que con una sola copia del gen ya manifiestan la enfermedad.

Las mujeres por el contrario, solo manifestarían la enfermedad cuando tengan las dos copias mutadas del gen en ambos cromosomas X.



**Figura 6: Arbol genealógico típico de herencia ligada a X.**

La figura anterior muestra un ejemplo típico de herencia recesiva ligada a X, donde podemos observar que el gen nunca es transmitido de varón a varón, pero afecta solo a los varones, siempre a través de mujeres portadoras. Un hombre afectado transmite el gen a todas sus hijas, quienes serán 100% portadoras. Por otra parte, una mujer portadora, tiene el riesgo del 50% de transmitir el gen anormal a sus hijas mujeres y el 50% de dárselo a sus hijos varones.

**TABLA 5 : SORDERAS GENÉTICAS AISLADAS - RECESIVAS LIGADAS A X**

**SORDERA NEUROSENSORIAL CONGENITA:**

El cuadro característico es el de un varón con severa hipoacusia, hijo de una madre oyente, con presencia de otros varones afectados en la familia. La audiometría muestra por lo general pérdida auditiva entre 70 y 100 dB en todas las frecuencias. Algunos casos han sido descritos con mínimo o moderado retardo mental, aunque por lo general la inteligencia es normal. Pruebas vestibulares: normales. Edad de detección: Congénita. Pronóstico: Variable, según severidad y edad. Muy útiles los audífonos.

**SORDERA NEUROSENSORIAL DE INICIO TEMPRANO:**

Hipoacusia moderada que se inicia en edades muy tempranas, por lo que el

desarrollo del lenguaje es variable, dependiendo del grado de sordera, pudiendo haber pérdida total hacia la edad escolar o entre los 11 o 12 años de edad. Lo más característico es el deterioro del lenguaje que se observa en el niño afectado. Aunque en los reportes no se han documentado audiometrías de los comienzos, se sabe que hacia el final de la primera década, la hipoacusia es severa y compromete todas las frecuencias. Pruebas vestibulares: No se conocen. Edad de detección: Alrededor de los 3 años de edad. Pronóstico: En general es bueno con el uso de audífonos en los comienzos, pero es una sordera inevitablemente progresiva.

**SORDERA NEUROSENSORIAL MODERADA:**

Característicamente es una hipoacusia moderada, lentamente progresiva de inicio hacia la adolescencia y presente sólo en varones. La audiometría puede mostrar una marcada pérdida para las frecuencias altas, siendo normal para las más bajas. Por lo general la lesión auditiva no es progresiva. En la fisiopatología se ha implicado posiblemente una alteración coclear. Pruebas vestibulares: Normales. Edad de detección: Hacia los 10 u 11 años de edad. Pronóstico: Usualmente bueno con el uso de audífonos.

**SORDERA MIXTA-LIGADA A X, CON EXUDACION PERILINFÁTICA:**

En la mayoría de los casos existe una fijación congénita estapedial, aunque esto no es un hallazgo condicional para el diagnóstico. Característicamente hay exudación perilinfática y una hipoacusia mixta progresiva con típica dilatación laberíntica, vestibular y coclear, lo que está directamente asociado a un exceso de perilinfa. La audiometría tiene una forma típica de toda fijación estapedial, denominada "en mordedura de galleta" (cookie-bite), con componente conductivo y neurosensorial, siendo este último progresivo y de aparente origen coclear. Pruebas vestibulares: Anormales. Edad de detección: Variable, según historia familiar, pudiendo ser al nacimiento o más tardíamente. Pronóstico: El componente neurosensorial progresa con o sin tratamiento quirúrgico de la anquilosis estapedial.

La tabla 6 presenta los 8 loci descritos para la sordera no-sindrómica de herencia ligada al sexo. Hasta el momento han sido caracterizados dos genes. Inicialmente se reportó el locus DFN1 como sordera no-sindromal ligada a X en una familia de Noruega, pero estudios recientes demostraron que esta familia presenta además de la sordera problemas de visión y deficiencia mental por lo que toco omitirlo de la lista. El gen DDP (peptido de sordera y distonia) ha sido caracterizado, pero su función todavía no se conoce.

**Tabla 6: Loci y genes encontrados en sordera no-sindrómica ligada a X.**

LOCUS	GEN	LOCALIZACION	REFERENCIA
DFN1	DDP	Xq22	Tranebjaerg et al., 1995
DFN2	-	Xq22	Tyson et al., 1996
DFN3	POU3F4	Xq21.1	De Kok et al., 1995
DFN4	-	Xp21.2	Lalwani et al., 1994
DFN5	Reservado		
DFN6	-	Xp22	del Castillo et al., 1996
DFN7	Reservado		
DFN8	Reservado		

Tomado de : Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web  
 URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>

#### D. SORDERA NO-SINDROMICA MITOCONDRIAL

El genoma mitocondrial humano es heredado única y exclusivamente de la madre, es decir los hijos (varones y mujeres) heredan la mitocondria de la madre, mientras que los varones no pueden transmitir su mitocondria a las siguientes generaciones.

Algunas sorderas sindromales son de origen mitocondrial (mtDNA), presentándose la sordera junto con ataxias, diabetes o anomalías en el ojo. Sin embargo, se han observado dos mutaciones mitocondriales, según se muestra en la tabla 7, en donde se presenta únicamente la hipoacusia.

**Tabla 7: Mutaciones encontradas en hipoacusias mitocondriales.**

LOCUS	MUTACION	REFERENCIA
12S rRNA	1555A > G	Prezant et al., 1993
TrnA-Ser(UCN)	7445A > G	Reid et al., 1994

Tomado de : Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web  
 URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>

#### VI. GENES RESPONSABLES DE LA SORDERA



Los estudios moleculares en sorderas no-sindrómicas han sido intensificados notablemente en esta última década, proporcionándonos un mayor entendimiento acerca del desarrollo y funcionamiento del sistema auditivo. Es así como hasta antes de 1994, solo se habían identificado tres loci para este tipo de sorderas. En este momento se conocen treinta y tres loci diferentes para sorderas no-sindrómicas autosómicas dominantes (DFNA1-15), autosómicas recesivas (DFNB1-20), y ligadas a X (DFN1-8), de los cuales 8 han sido ya caracterizados (ver tabla 8). Se espera que se encuentren y caractericen muchos mas antes de finalizar el siglo aportándonos un mejor entendimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de la audición.

**Tabla 8: Genes encontrados hasta el momento para la sordera no-sindrómica.**

GEN	LOCUS
GJB2 (Cx26) *	DFNB1, DFNA3
HDIA1	DFNA1
MYO7A *	DFNB2, DFNA11, USH1B
POU3F4	DFN3
POU4F3	DFNA15
TECTA *	DFNA8, DFNA12
MYO15	DFNB3
PDS *	DFNB4, Síndrome de Pendred

Tomado de : Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>

Obsérvese como un gen es responsable de mas de un tipo de sordera.

El gen GJB2 (Gap Junction Beta 2) está localizado en el brazo corto del cromosoma 13 (13q12), y codifica para la proteína **Conexina 26**. Mutaciones en este gen han sido descubiertas en sordera no-sindrómica autosómica dominante (DFNA3) y sordera no-sindrómica autosómica recesiva (DFNB1) y desde entonces se ha encontrado que son prevalentes en la población sorda.

La proteína Conexina 26 es un miembro de la gran familia de proteínas involucradas en la formación de uniones Gap, las cuales permiten el paso directo de pequeños iones y moléculas entre células vecinas. Esta proteína esta

relacionada con el reciclaje de iones de potasio endolinfático en las células ciliadas durante la transducción del sonido

El gen **Diaphanous (HDIA1)** se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (5q31), codifica para la proteína diaphanous. Se demostró que una mutación en este gen era la responsable de la sordera no-sindrómica autosómica dominante (DFNA1) en una familia de Costa Rica.

La proteína diaphanous se encuentra expresada en el cerebro, corazón, placenta, pulmón, riñón, páncreas, hígado, músculo esquelético y cóclea. Se cree que esta proteína está involucrada en la regulación de la polimerización de la actina y que el papel que desempeña en la audición es el de regular la polimerización en las células ciliadas del oído interno.

El gen **Miosina7A (MYO7A)** se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13.5). Mutaciones en este gen han sido descubiertas en sordera no-sindrómica autosómica dominante (DFNA11), sordera no-sindrómica autosómica recesiva (DFNB2) y Síndrome de Usher (USH1B). La proteína MYO7A se expresa en las estereocilias de las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti y en las células epiteliales y células fotorreceptoras de la retina del ojo.

El gen **TECTA** está localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q22-q24). Mutaciones en este gen han sido descubiertas en sordera no-sindrómica autosómica dominante (DFNA8 y DFNA12). La proteína  $\alpha$ -tectorina junto con la proteína  $\beta$ -tectorina se unen para formar la matriz no-colagenosa de la membrana tectorial. El movimiento en la membrana basilar con respecto a la membrana tectorial conlleva un cambio en el potencial de las células sensoriales, traduciendo el sonido a señales eléctricas.

El gen **POU4F3** está localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31). Mutaciones en este gen son responsables de la sordera no-sindrómica autosómica

dominante DFNA15. La proteína codificada por el gen POU4F3 es un factor de transcripción de la familia POU, el cual está involucrado en la diferenciación del nervio auditivo VIII.

El gen **POU3F4** se encuentra localizado en el cromosoma Xq21.1. Mutaciones en este gen han sido detectadas en familias con sordera no Sindrómica ligada a X tipo 3 (DFN3). La proteína codificada por el gen POU3F4 es un factor de transcripción de la familia POU, los cuales tienen una función como reguladores críticos en el desarrollo y determinación de fenótipos celulares.

El gen **PDS** está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q22-q31.1). Mutaciones en este gen son responsables de la sordera no-sindrómica autosómica recesiva (DFNB4) y del Síndrome de Pendred. Se cree que la proteína codificada por el gen PDS es un transportador iónico presente en la glándula tiroidea y en el oído interno.

El gen **MYO 15** se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2) y mutaciones en este gen causan sordera no-sindrómica autosómica recesiva tipo 3 (DFNB3). Se cree que la proteína codificada por este gen está involucrada en la transducción del sonido.

Una buena parte de la información sobre los aspectos moleculares y mutaciones en sordos presentada en este folleto está disponible en la página web de sorderas hereditarias (Van Camp y Smith 1996) en la siguiente dirección: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>. Esta página está siendo actualizada constantemente.

## VII. REFERENCIAS

<sup>1</sup> Eckert Roger (1994) Fisiología Animal, Mecanismos y Adaptaciones. Tercera Edición, Interamericana - McGraw Hill. Madrid - España. Del Capítulo 7 - Mecanismos sensoriales pags 177-217.

<sup>2</sup> Gorlin RJ (1995) Genetic Hearing loss with no associated abnormalities. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. Hereditary Hearing loss and its syndromes. Oxford

<sup>3</sup> Tamayo ML., Bernal JE., Tamayo G., Frias JL. (1992) A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. Am. J. Med. Genet. 44: 405-408

<sup>4</sup> Early Identification of Hearing Impairment in Infants and Young Children. NIH Consensus Statement

<sup>5</sup> Smith LH., Thier SO. (1988) Fisiopatología, Principios Biológicos de la enfermedad. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. Del Capítulo 13 - Plum F. y Posner JB. Neurología

<sup>6</sup> Tamayo ML (1997) Manual Básico de Genética en las Sordera, Ceguera y Sordo-Ceguera. Cento editorial Javeriana, CEJA, Colciencias. Instituto de Genética humana.

**Una Publicación De:**

Programa De Estudios Genéticos En  
Enfermedades Visuales Y Auditivas Del  
**Instituto De Genética Humana**

FACULTAD DE MEDICINA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA,

TEL 320 83 20 Ext: 2823-2788-2787.

**PORQUE LA PERFECCIÓN NO EXISTE...  
NADIE ES PERFECTO**

OTROS NÚMEROS  
**Qantas perfects  
Business Class.**



Afiche obsequiado por los señores Gilma y Alfonso Castellanos.  
Representantes Línea aérea QANTAS.  
Tel.: 213 88 20 en Bogotá, Colombia.

OTROS NÚMEROS

DE LA COLECCIÓN

**DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA:**

**FOLLETO NO.1: SÍNDROME DE DOWN** - la desventaja más frecuente.

Hospital Perseverancia – Secretaría

Distrital De Salud

**FOLLETO NO.2: ASPECTOS GENÉTICOS BÁSICOS Y DE DISMORFOLOGÍA.**

Hospital Perseverancia – Secretaría

Distrital De Salud

**FOLLETO NO.3: LA IMPORTANCIA DEL TAMIZAJE NEONATAL:**

Nuevas Perspectivas En Colombia.

Hospital La Victoria – Secretaría

Distrital De Salud

**FOLLETO NO.4: ASESORAMIENTO GENÉTICO**

Hospital La Victoria - Secretaría

Distrital De Salud

**FOLLETO NO.5: TAMIZAJE VISUAL PREVENTIVO -Y**

Retinoschisis Juvenil Ligada A X

Instituto Nacional Para Ciegos – Inci

**FOLLETO NO.6: CATARATA CONGÉNITA –**

Análisis Epidemiológico, Genético  
Y Etiológico.

Instituto Nacional Para Ciegos – Inci