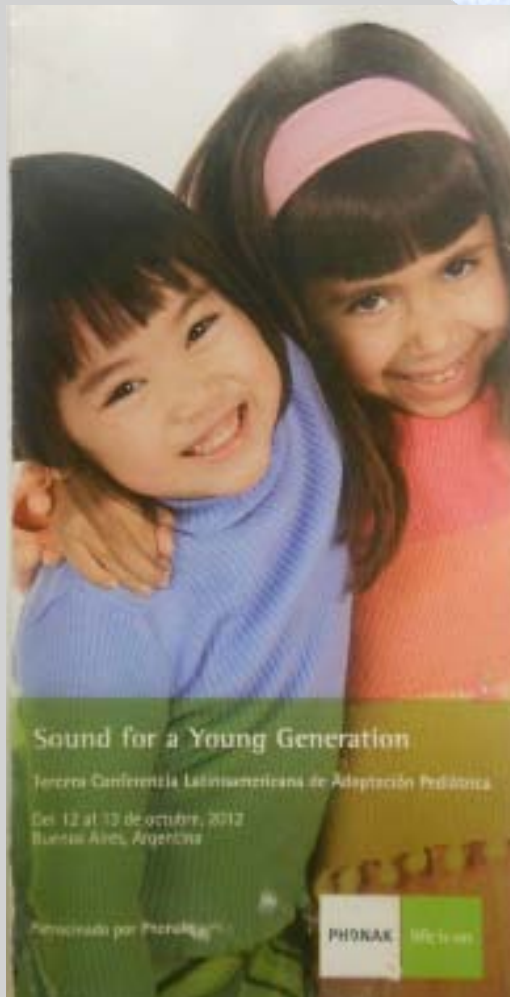




Genética e Hipoacusias Infantiles



Dr. Daniel Orfila
Otología - Neurotología
C.A.B.A - Argentina



Fga. Silvia Mastroianni

HIPOACUSIA - GENERALIDADES

- ⦿ La HSN es el trastorno sensorial más frecuente
- ⦿ Ley 25.415 a través del programa de Detección Temprana y atención de la hipoacusia, promueve el estudio y habilitación auditiva
- ⦿ **Es insuficiente para la evaluación genética**

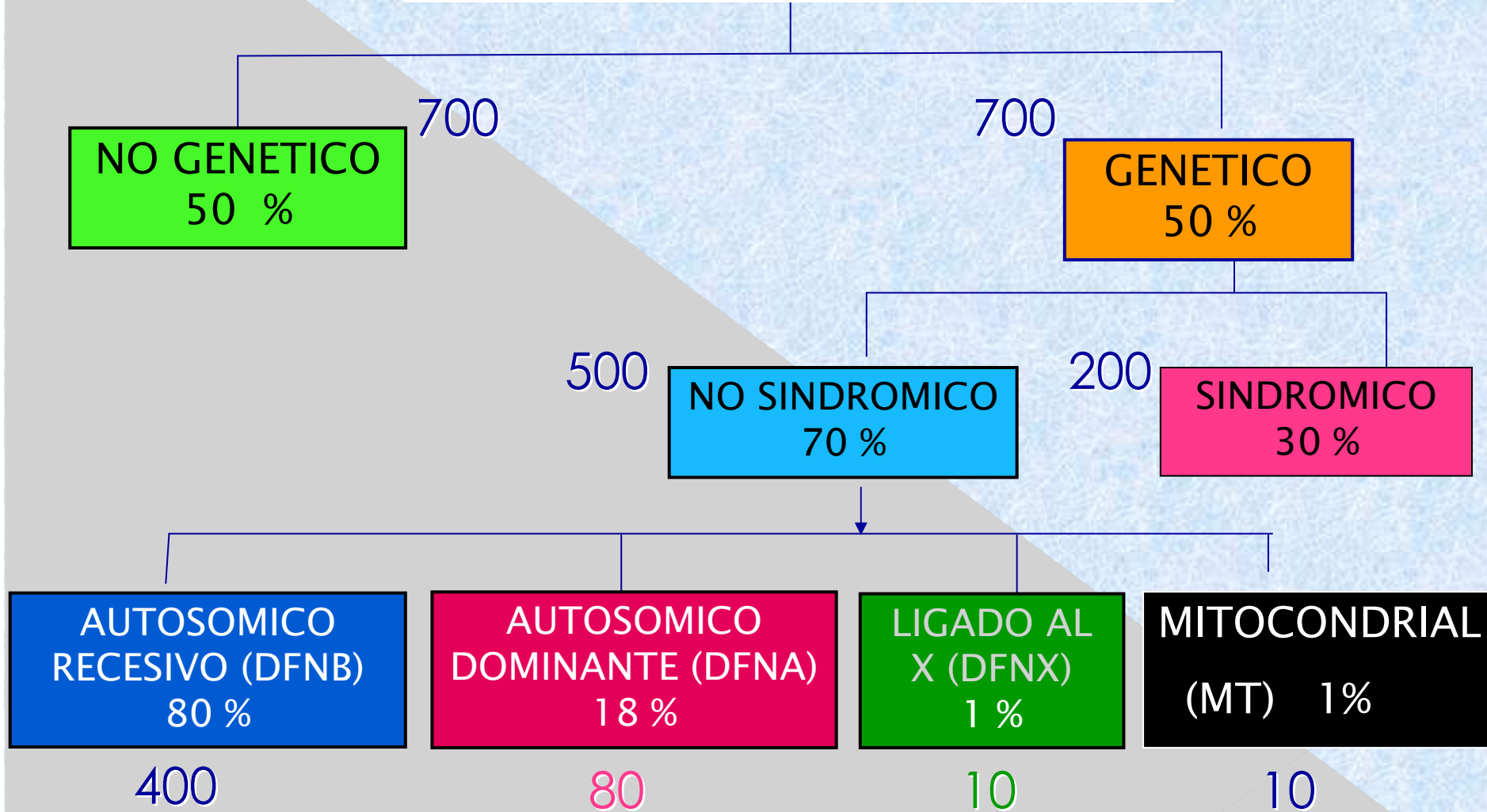
CEIDHI (1998 – 2010) – Dra. Fga E. Fernandez
Screening neonatal universal
Ley 25.415 - n:30.000 bebés

- ◉ 88% Universalidad lograda en Hospitales Públicos
- ◉ 90% pasaron el tamizado inicial
- ◉ 98% pasaron el 2º chequeo al més de vida
- ◉ 5% falsos positivos
- ◉ 3/1.000 Incidencia de hipoacusia neonatal
- ◉ 1/1.000 Inc. hipoacusia PROFUNDA
- ◉ 2/1.000 Inc. hipoacusia MODER./SEVERA

17 x 1000 nac.
700.000 nac.

NIÑOS CON HIPOACUSIA 1-2/1000

700 a 1.400
Hipoac. X año



NIÑOS CON HIPOACUSIA 1-2/1000

NO GENETICO
50 %

700

GENETICO
50 %

NO SINDROMICO
70 %

SINDROMICO
30 %

AUTOSOMICO
RECESIVO 80 %

AUTOSOMICO
DOMINANTE
18 %

LIGADO
AL X
1 %

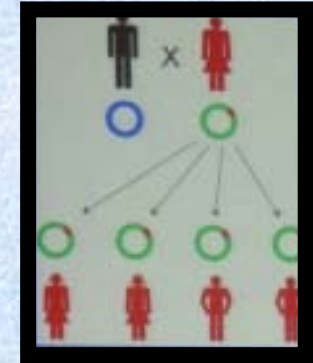
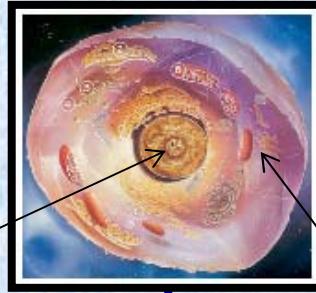
MITOCONDRIAL
1 %

HIPOACUSIAS INFANTILES - EVALUACIÓN

- Tipo de hipoacusia (HC-HM-HSN) (Sind.- No sind.)
- Prelocutiva – Perilocutiva - Postlocutiva
- Interrogatorio / historia clínica
- Observación completa del niño / padres
- Evaluación audiológica
- S-To-R-C-He-S
- Piel
- Fondo de ojo
- Tiroides
- ECG
- Examen de orina
- T.C.A.R.
- R.M.I. - T2 alta resolución
- Genetista (diagnóstico molecular)

Cx 26 – 30
Otoferlina
Pejvakina
Tecta
Pendrina
Eya 1
Eya 4
MT – RNR1

A.D.N.

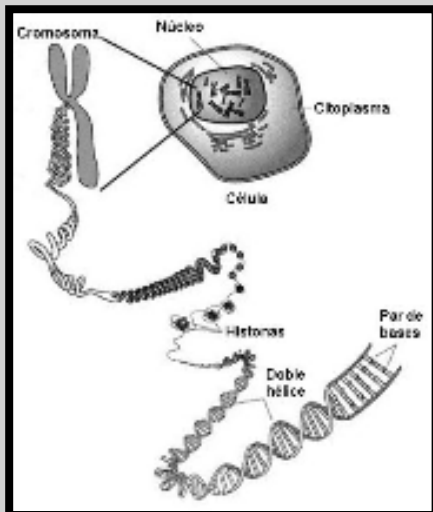


NUCLEAR

25.000 genes

80 para O.I.

DFN B – DFN A – lig X



MITOCONDRIAL

37 genes

5 para O.I.

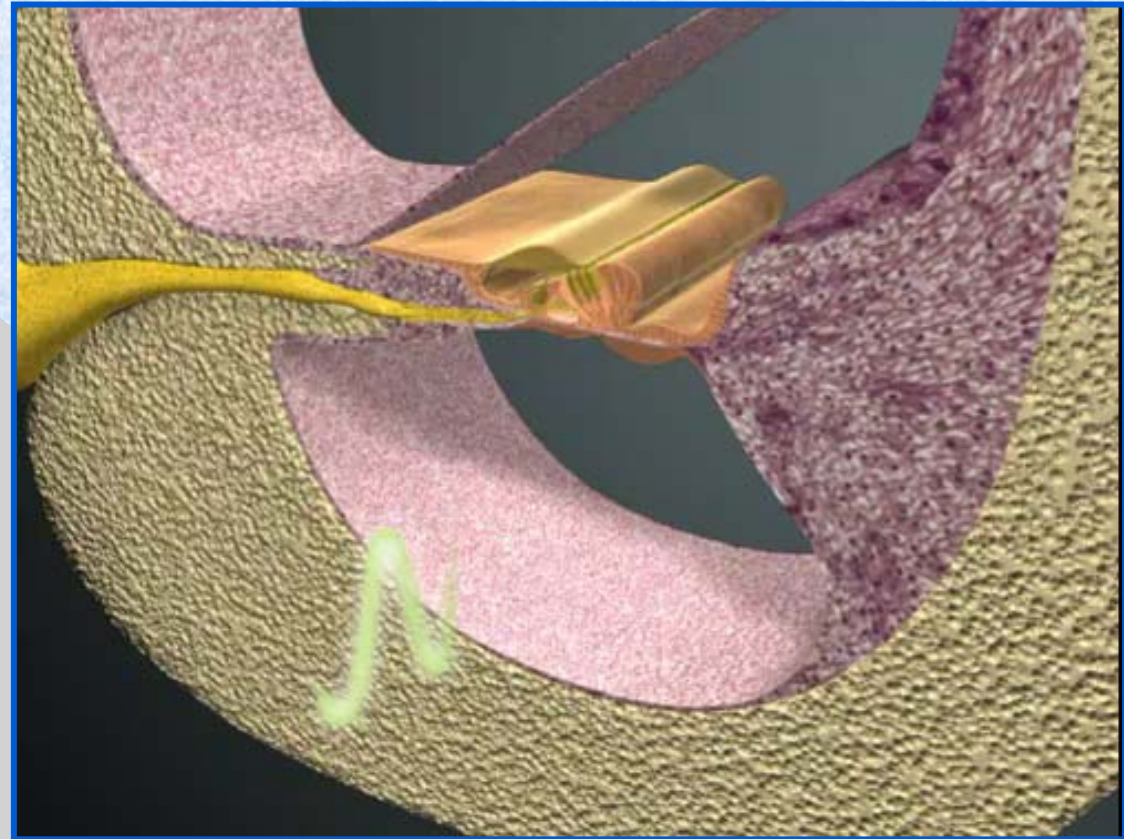
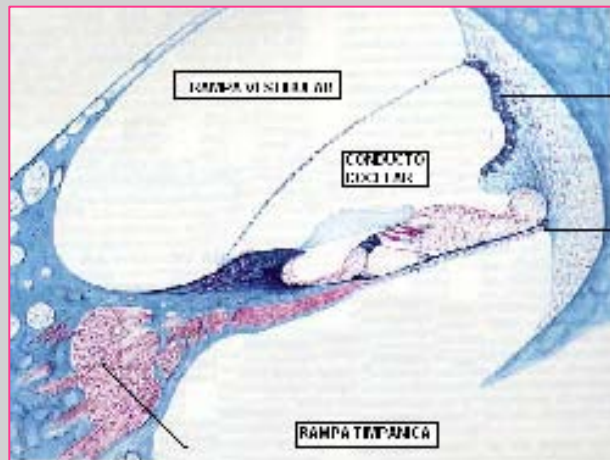
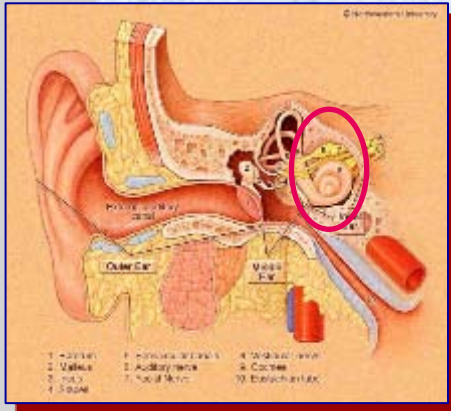
Similar al bacteriano

No se recombina

Cambia cada 10.000 años

No sirve para identificación

ORGANO DE CORTI

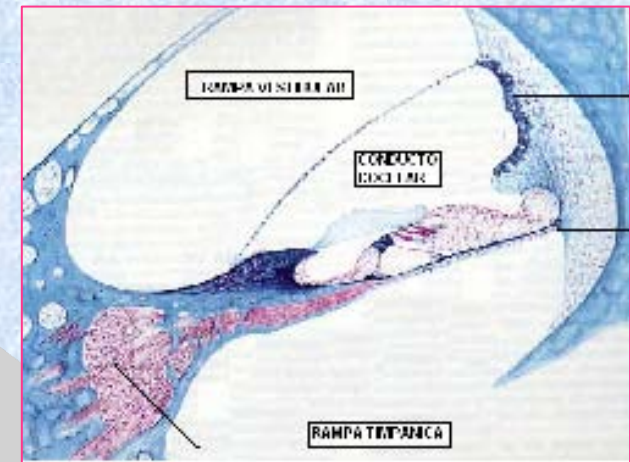
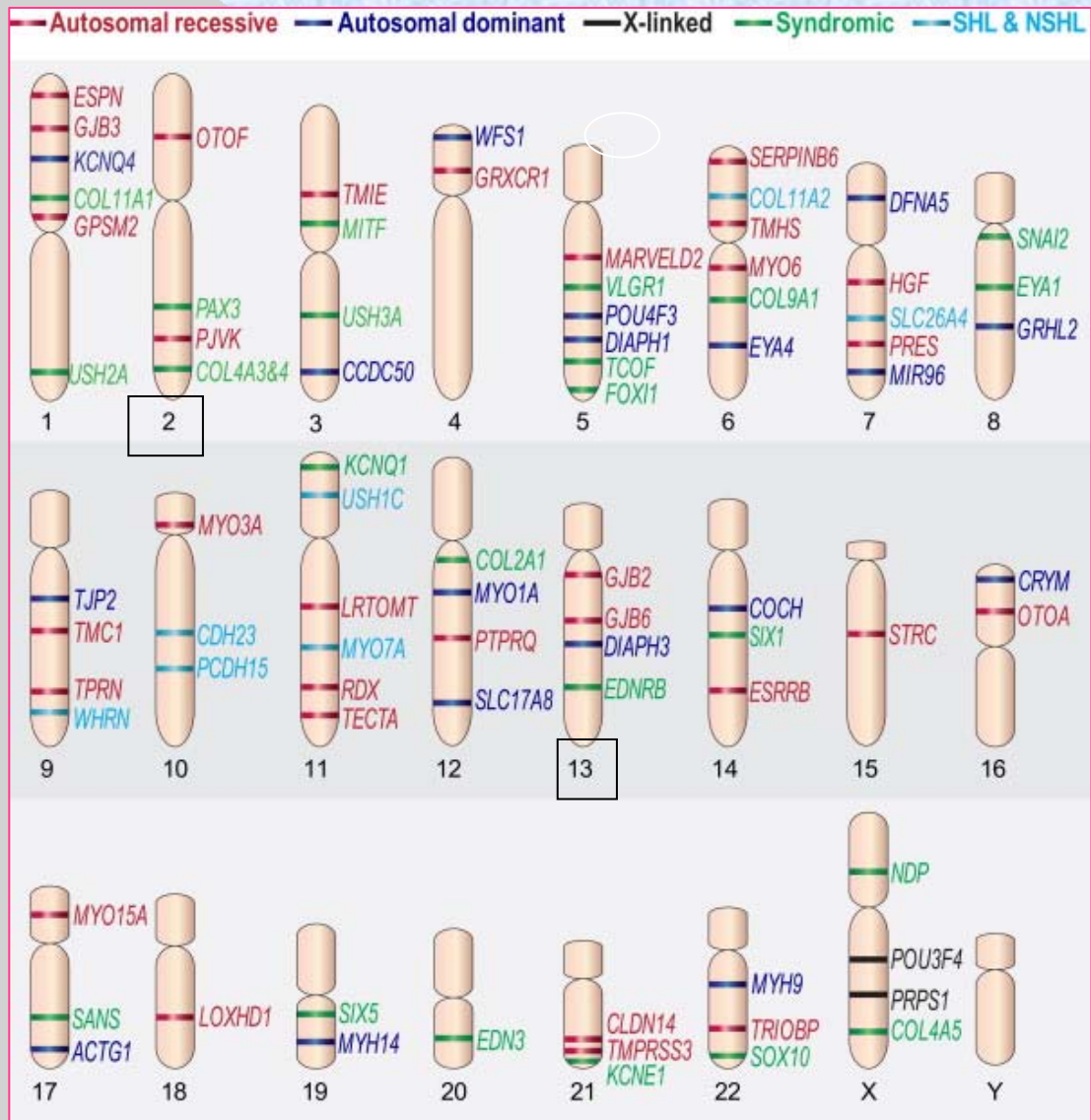


Múltiples genes

Codifican proteínas de la citoarquitectura, miosina, matriz extracel. canales de calcio, uniones intercelulares, factores de transcripción y otras a dilucidar.

HIP. GENÉTICAS No Sindrómicas (más 80 genes en total)

(40 HSN AR) (30 HSN AD) (3 HSN al X) (Sindr. Genéticos)

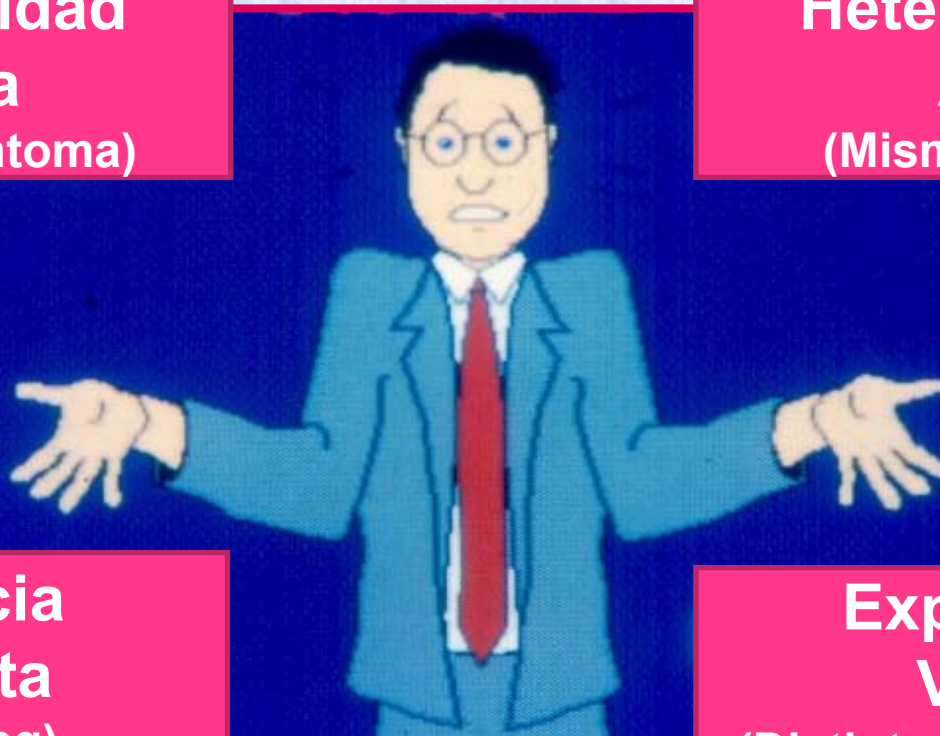


HIPOACUSIAS GENÉTICAS

“Trastorno muy heterogéneo”

**Heterogeneidad
Genética**
(Vs. Genes = síntoma)

**Heterogeneidad
Alélica**
(Misma mut. = enf.)



**Penetrancia
Incompleta**
(HSN en Wdbg)

**Expresividad
Variable**
(Distinta severidad clínica)

Difícil relación entre genotipo y fenotipo
(manifestaciones clínicas y audiológicas)

HIPOACUSIAS INFANTILES

Heterogeneidad
genética

- Mutaciones de genes diferentes, pueden producir la misma alteración (HSN recesiva no sind. Prelocutiva)



GJB2

GJB6

OTOF

#TECTA

HIPOACUSIAS INFANTILES

Heterogeneidad alélica

- ◉ Igual mutación puede dar origen a diferentes enfermedades

- **GJB2 (35 del G, en el cromosoma 13)**

- # HSN prelocutiva AR, no sindrómica (DFNB1A)

- # HSN postlocutiva AD, no sindrómica (DFNA3)

- # Sme. Con HSN más manifestaciones de piel vasculares o tiroideas

HIPOACUSIAS INFANTILES

**Penetrancia
incompleta**

- Sólo un porcentaje de los seres portadores del gen alterado, manifiestan la enfermedad (Ej. HSN)



Sme de Waardenburg

HSN sólo en el 60% de los portadores del de la mutación del gen *PAX3*

HIPOACUSIAS INFANTILES

**Expresividad
variable**

- La severidad de las manifestaciones clínicas difiere entre individuos portadores de la misma mutación

Sme de Wolfram

Alteración del gen *WFS1* :

DI DM OA D

HSN postlocutiva moderada

HIPOACUSIAS INFANTILES

Estudio genético

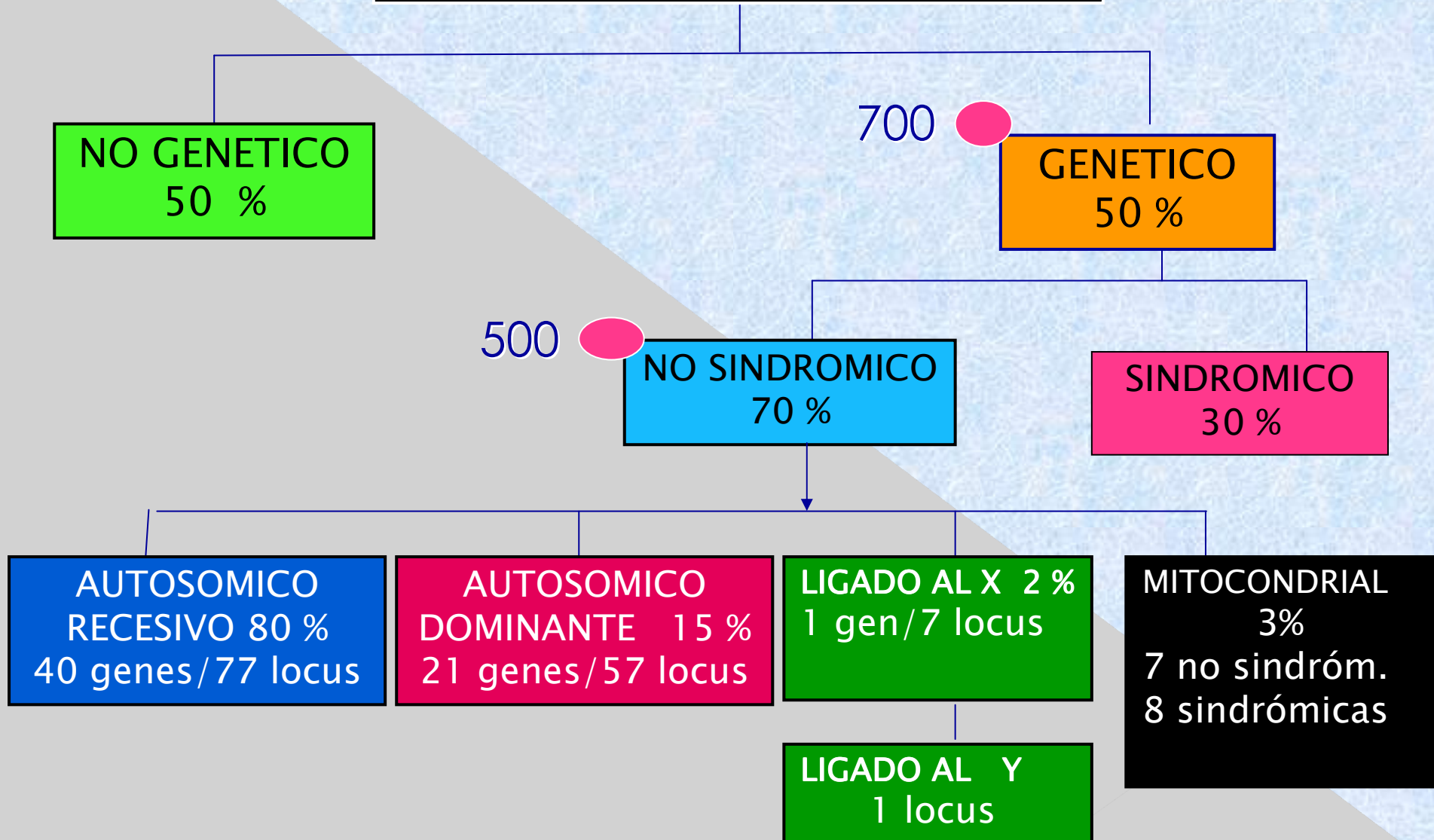
- Conocer los genes y sus mutaciones más frecuentes de la etnia o población estudiada.
- Caucásicos descendientes de españoles en la HSNNoSind. predominan las mutaciones de los genes *GJB2* , *GJB6* , *OTOF* , *MTRNR1*
- En ARGENTINA ??????????????

AGRADECIMIENTOS !!!!

- Prof. Carlos Curet (Córdoba)
- Dra. Viviana Dalamon (Conicet)
- Dr. Pablo Gravina (Hosp. Garrahan)
- Dra. Jennifer Garrido (Hosp. Garrahan)
- Dra. Vanesa Loterstein (C.A.B.A.)
- Dra. Susana Pavón (Mendoza)
- Lic. Fga María E. Prieto (Hosp. Garrahan)



NIÑOS CON HIPOACUSIA 1-2/1000



NIÑOS CON HIPOACUSIA 1-2/1000

NO GENETICO
50 %

700

GENETICO
50 %

500

NO SINDROMICO
70 %

SINDROMICO
30 %

AUTOSOMICO
RECESIVO 80 %

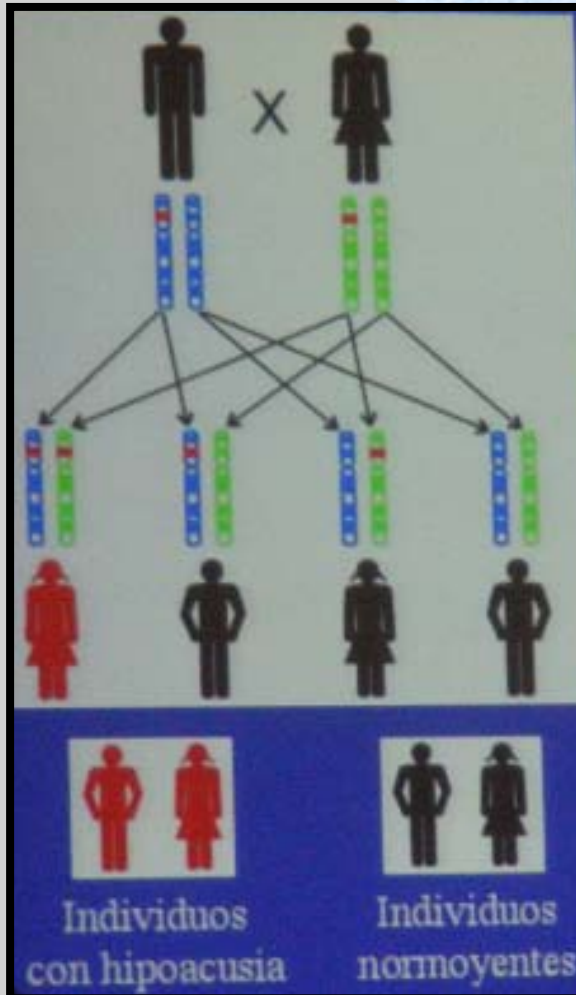
AUTOSOMICO
DOMINANTE
15 %

LIGADO
AL X
2 %

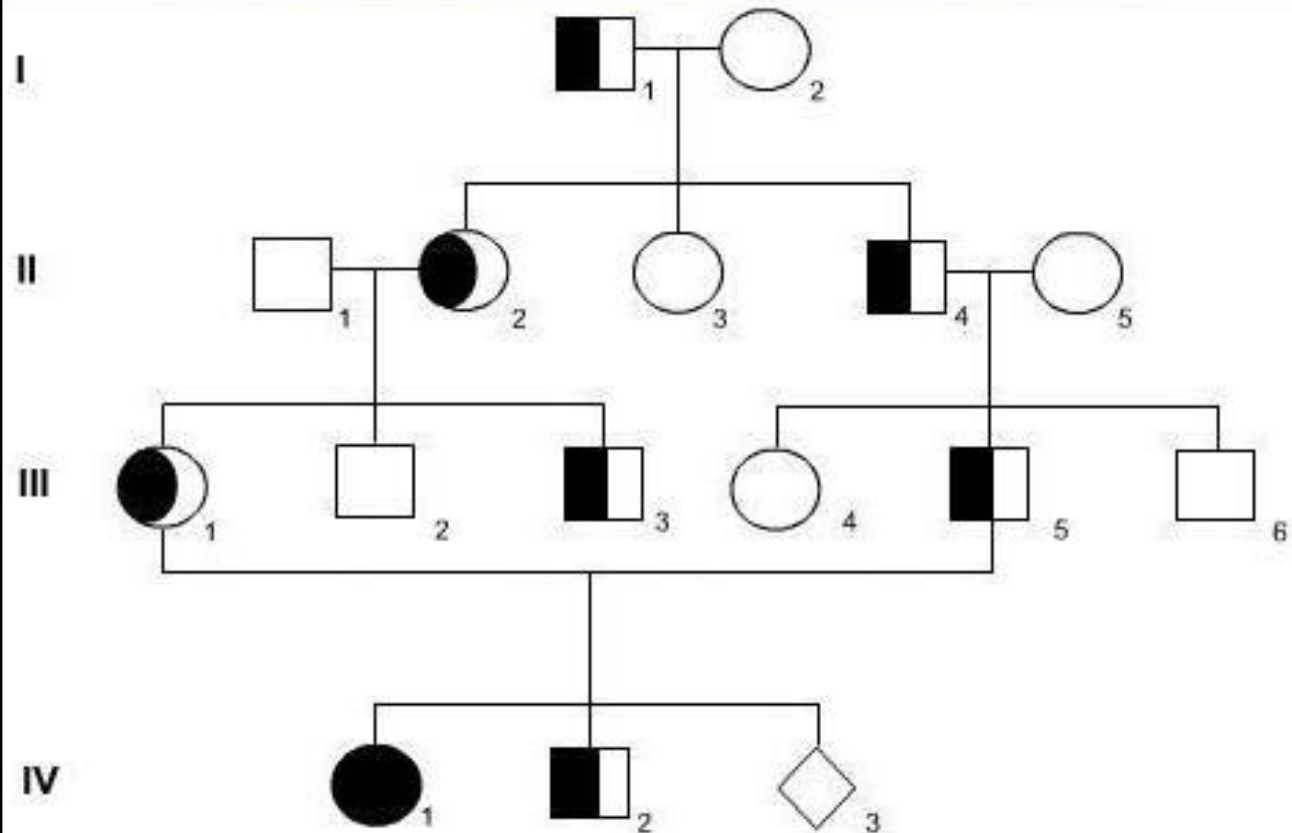
MITOCONDRIAL
3%

400

Herencia autosómica recesiva



Patrón de Herencia: Autosómico Recesivo



HIPOAC. GENÉTICAS no Sind. (más 80 genes en total)

DFNB (40 HSN AR) (30 HSN AD) (3 HSN al X) (Mitocondrial)

Tabla 1 Genes implicados en hipoacusias genéticas no sindrómicas de herencia autosómica recesiva

Herencia autosómica recesiva					
Locus	Gen	Proteína	Locus	Gen	Proteína
DFNB1A	<i>GJB2</i>	● Conexina 26 ^a	DFNB29	<i>CLDN14</i>	Claudina 14
DFNB1B	<i>GJB6</i>	● Conexina 30 ^a	DFNB30	<i>MYO3A</i>	Miosina IIIA
DFNB2	<i>MYO7A</i>	● Miosina VIIA ^a	DFNB31	<i>WHRN</i>	● Whirlina ^a
DFNB3	<i>MYO15A</i>	Miosina XVA	DFNB35	<i>ESRRB</i>	ESRRB
DFNB4	<i>SLC26A4</i>	● Pendrina ^a	DFNB36	<i>ESPN</i>	ESPN
DFNB6	<i>TMIE</i>	TMIE	DFNB37	<i>MYO6</i>	● Miosina VI ^a
DFNB7/DFNB11	<i>TMC1</i>	TMC1	DFNB39	<i>HGF</i>	Factor de crecimiento hepatocítico
DFNB8/DFNB10	<i>TMPRSS3</i>	TMPRSS3	DFNB49	<i>MARVELD2</i>	MARVELD2
DFNB9	<i>OTOF</i>	Otofertina	DFNB53	<i>COL11A2</i>	● Colágeno XI, $\alpha 2^a$
DFNB12	<i>CDH23</i>	Cadherina 23 ^a	DFNB59	<i>PJVK</i>	Pejvakina
DFNB16	<i>STRC</i>	Estereocilina	DFNB61	<i>SLC26A5</i>	Prestina
DFNB18	<i>USH1C</i>	Harmonina ^a	DFNB63	<i>LRTOMT</i>	LRTOMT
DFNB21	<i>TECTA</i>	α -Tectorina	DFNB66/67	<i>LHFPL5</i>	LHFPL5
DFNB22	<i>OTOA</i>	Otoancorina	DFNB77	<i>LOXHD1</i>	LOXHD1
DFNB23	<i>PCDH15</i>	● Protocadherina 15 ^a	DFNB79	<i>TPRN</i>	Taperina
DFNB24	<i>RDX</i>	Radixina	DFNB82	<i>GPSM2</i>	GPSM2
DFNB25	<i>GRXCR1</i>	GRXCR1	DFNB84	<i>PTPRQ</i>	PTPRQ
DFNB28	<i>TRIOBP</i>	TRIOBP		<i>GJB3</i>	● Conexina 31 ^a

● ^a Estos genes pueden ocasionar también una hipoacusia sindrómica.

HIPOACUSIAS GENÉTICAS (más 80 genes en total)

DFNB (40 HSN AR)

Locus	GEN	Localización	Expresión Clínica
DFNB1A	● GJB2	13q12	Prelingual frecuentemente estable Moderada a profunda
DFNB1B	● GJB6	13q12	Prelingual frecuentemente estable Moderada a profunda
DFNB2	MYO7A	11q13.5	Frecuentemente Prelingual
DFNB3	MYO15A	17p11.2	Prelingual frecuentemente estable Severa a profunda

Locus	GEN	Localización	Expresión Clínica
DFNB4	SLC26A4	7q31	variable
DFNB6	TMIE	3p14-p21	Prelingual Severa a profunda
DFNB7/11	TMC1	9q13-q21	Prelingual Severa a profunda
DFNB8/10	TMPRSS3	21q22	variable
DFNB9	● OTOF	2p22-p23	Prelingual Severa a profunda
DFNB12	CDH23	10q21-q22	Prelingual Severa a profunda
DFNB15 /72/95	GIPC3	19p13	Prelingual Severa a profunda
DFNB16	STRC	15q21-q22	Prelingual Severa a profunda
DFNB18	USH1C	11p14-15.1	Prelingual Severa a profunda
DFNB21	TECTA	11q	Prelingual Severa a profunda
DFNB22	OTOA	16p12.2	Prelingual Severa a profunda
DFNB23	PCDH15	10p11.2-q21	Prelingual Severa a profunda
DFNB24	RDX	11q23	Prelingual Severa a profunda
DFNB25	GRXCR1	4p13	Prelingual Progresiva Moderada a Profunda
DFNB28	TRIOBP	22q13	Prelingual Severa a profunda
DFNB29	CLDN14	21q22	Prelingual Severa a profunda
DFNB30	MYO3A	10p11.1	Prelingual Severa a profunda

HIPOACUSIAS GENÉTICAS (más 80 genes en total)

DFNB (40 HSN AR)

Locus	GEN	Localización	Expresión Clínica
DFNB31	WHRN	9q32-q34	Prelingual Profunda
DFNB32 / 82	GPSM2	1p13.3-22.1	Prelingual Severa a profunda
DFNB35	ESRRB	14q24.1-24.3	Prelingual
DFNB36	ESPN	1p36.3	Prelingual
DFNB37	MYO6	6q13	Prelingual
DFNB39	HGF	7q21.1	Prelingual Severa a profunda
DFNB42	ILDR1	3q13.31-q22.3	Prelingual Moderada a profunda
DFNB49	MARVELD2	5q12.3-q14.1	Prelingual Profunda
DFNB53	COL11A2	6p21.3	Prelingual Severa a profunda
DFNB59	PJVK	2q31.1-q31.3	Prelingual Severa a profunda
DFNB61	SLC26A5	7q22.1	Prelingual Severa a profunda
DFNB63	LRTOMT/COMT2	11q13.2-q13.4	Prelingual Severa a profunda
DFNB66 /67	LHFPL5	6p21.2-22.3	Prelingual Severa a profunda
DFNB73	BSND	1p32.3	Prelingual Severa a profunda
DFNB74	MSRB3	12q14.2-q15	Prelingual Profunda
DFNB77	LOXHD1	18q12-q21	Postlingual Progresiva Moderada a severa
DFNB79	TPRN	9q34.3	Prelingual progresiva Moderada a profunda
DFNB84	PTPRQ	12q21.2	Prelingual progresiva Moderada a profunda
DFNB91	SERPIN6	6p25	Postlingual Progresiva Moderada a Profunda

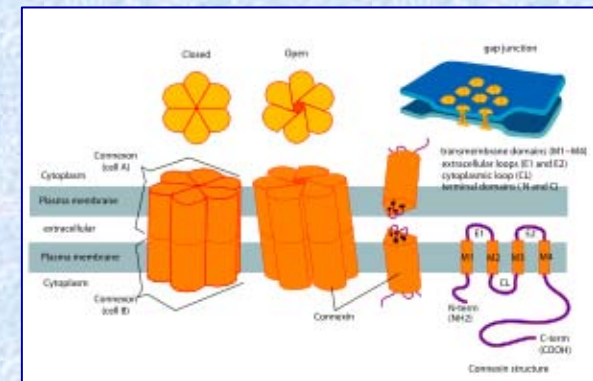
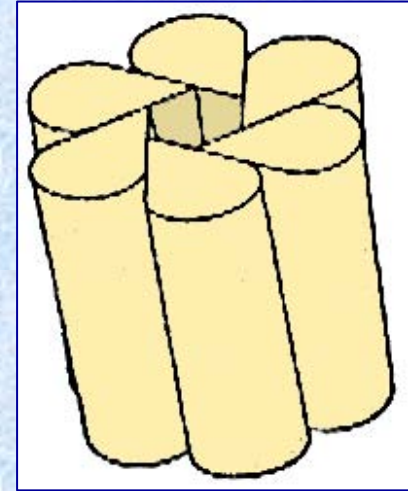
Evaluación genética

España / Argentina (n = 200)

- 1º Conexina 26 ---35G/35G (80% Canarias)
- 2º Conexina 30
- 3º Conexina 26 Heterocigosis
- 4º Gen OTOF / MTRNR1

CONEXINAS

- Proteínas responsables de la formación de los canales intercelulares
- Son las uniones tipo hendidura o gap junctions.
- Cada canal compuesto por 2 hemicanales o conexones
- Transporte de iones y metabolitos entre células adyacentes
- Homeostasis iónica y metabólica



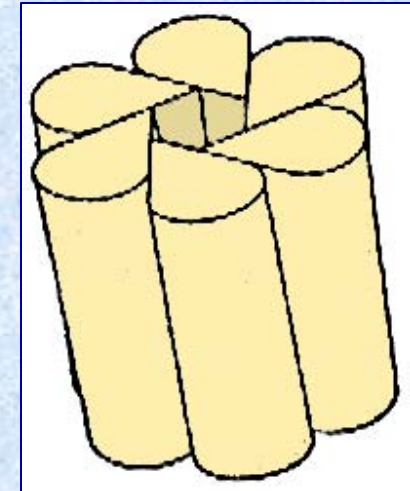
CONEXINAS

(intercambio de K y electrolitos en la cóclea)

○ 4 tipos de conexina en el oído interno:

- GJB2 → Conexina 26
- GJB6 → Conexina 30
- GJB3 → Conexina 31
- GJA1 → Conexina 43

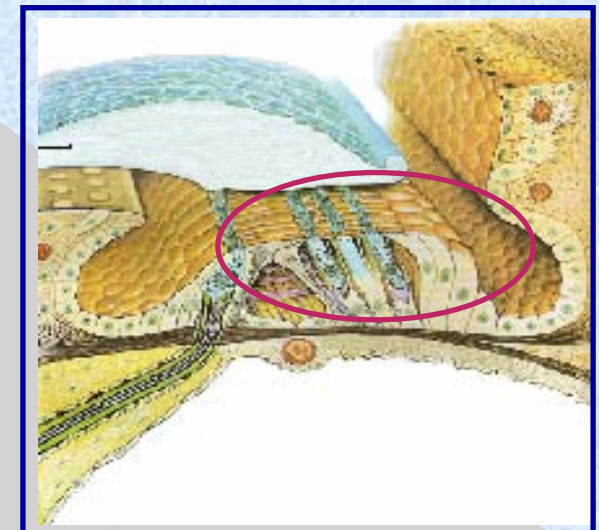
30 - 45%
HSNNS AR
locus DFN B1



○ HSN por alteración del reciclado del K



○ Aumento de K a nivel extracelular, con intoxicación del órgano de Corti



CONEXINA 26 y 30

Características de la HSN (1ª)

- Generalmente no pasan el tamizaje auditivo neonatal
- HSN de moderada a profunda **prelocutivas**
- La literatura habla de cierta estabilidad en la HSN
- Hosp Garrahan : a 9 años un grupo progresó rápido
- GJB2 y GJB6 son el 38% de las HSN neonatales no Sind.

CONEXINA 26 y 30

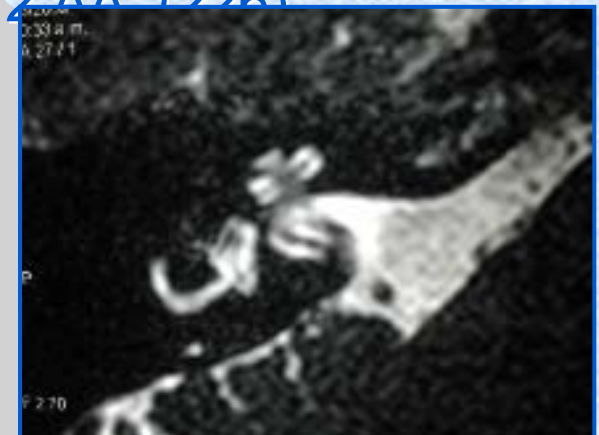
Características de la HSN (2ª)

- Sigue siendo alto el % de mutaciones no diagnosticadas
- Si las 2 mutaciones son identificadas, confirma locus DFNB1
- Si la segunda mutación NO es identificada :
 - HSN por otra patología + portador del gen mutado
 - HSN por otras mutaciones en DFNB1 o en otro gen
- Muy buenos candidatos para el I.C.

Gen GJB2 (CONEXINA 26)

Cromosoma 13q11-12

- Más de 100 mutaciones diferentes de éste Gen (**AR 60%** – AD – Sind)
- 1ª causa de HSN no Sind. bilateral prelocutiva AR (**30 - 45%**)
- **Deleción de la G 35 del gen GJB2:** son el 50 al 80% de las mutaciones del gen en caucásicos mediterráneos
- La 2ª mutación del gen es la deleción de T (c.167 del T), judíos ASKZ.
- Se produce una proteína no funcional de sólo 12 AA (**226**)
- 0% casos unilaterales
- 2-5% de portadores sanos
- **T.C. NORMAL**



CONEXINA 26

HSN prelocutiva de moderada a profunda Penetrancia incompleta y expresividad variable

HOMOCIGOSIS 97%

- ⊙ HSN no Sind. AR (DFNB 1A)
 - # 35 G / 35 G: Mut. TRUNC / TRUNC
HNS severa/ prof. Europeos y desc.
 - # 167 T / 167 T : judios ashkenazis
 - # 235 C / 235 C: asiáticos
- ⊙ HSN no Sind. AD (DFNA 3A)
- ⊙ HSN Sindrómica:
 - con pimentación en piel
 - con queratodermia mutilante
 - (sind. Vohwinkel)

HETEROCIGOSIS 3%

- 35 G / otra deleción
Mutación no truncante
- La 2da mutación es la que da la severidad
- HSN menos severa
- 60% HSN severa/profunda
- 2 mutaciones diferentes al 35 del G da hip. leve

Gen GJB6 (CONEXINA 30) Cr. 13

Homocigocis > Heterocigosis

- Hay 2 mut. reportadas a nivel mundial:
 - # Deleción 309 Kb (GJB6-D13S1830) es la 2a. en España
 - # Deleción 232Kb (GJB6-D13S1854) es la 4a. en España
- HSN no sind. AR (DFNB 1B)
HSN profunda pero estable en el tiempo
- HSN no sind. AD (DFNA 3B)
- HSN sindrómica: Sme.de Clouston
con displasia hidrópica ectodérmica
pestañas y cejas ralas, ausencia de sudor

HNS Moderada/Profunda PRELINGUAL Bilateral
Prieto, Gravina, Garrido 2010 / Hosp. Garraham
N: 104 pacientes

- 62% sin mutaciones para conexinas
- 32% con 2 mutaciones de conexinas
- 4% con 1 sola mutación para conexinas

- **36%** de mutaciones para Cx. (39%- 2012)
 - 1º 35 del G / 35 del G (60%)
 - 2ª Cx 30 GJB6 D13 S1830 (10%)
 - 3ª R 143 W (6%)

Prevalencia de portadores de la mutación 35 del G en la población general

○ Italia	1 / 32
○ Francia	1 / 37
○ España	1 / 40
○ Argentina	1 / 65
○ Brazil	1 / 103

Cx 26 / 30 400 pacientes estudiados – USA

Heterogeneidad alélica y fenotípica

○ Audición normal :	3 %	
○ HNS para fc. agudas:	5 %	
○ HNS moderada:	13 %	
○ HNS severa:	25 %	} 75%
○ HNS profunda:	50 %	

Investigación genética del CONICET

Dra Viviana Dalamón

n = 424 pacientes – 2010

- 63% sin determinar
- 21% otras mutaciones
- 12% Conex. 26 – 35 del G
- 1.8% Conex. 26 – 167 del T
- 1.3% Conex. 30 – 13S 1830
- 0.7% Conex. 30 – 13S 1854

16 %

**Gen GJB 3 – Cromosoma 1p (Conexina 31)
Homocigosis o heterocigosis (GJB2 y GJB3)**

- HSN no sindr. AR
- HSN no sindr. AD
- HSN sindrónica, con manifestaciones neurológicas y en piel



N.A. D.N. DENA

Trastorno muy heterogéneo



- Afecta tanto a niños como a los adultos
- Sin lesiones tumorales del VIII par
- Puede asociarse a otros trastornos neuropáticos no auditivos
- De etiología variada y comportamiento impredecible
- Con normal funcionamiento de CCE y anormal funcionamiento del VIII par y la vía auditiva
- La alteración podría hallarse a nivel de CCI, sinápsis con VIII par, el VIII par en sí mismo o en tronco encefálico

N.A. - D.A. D.E.N.A.

“ trastorno muy heterogéneo “ (2)

- Por distintos / sitio de lesión / noxas / hipoacusias / respuestas conductuales y electrofisiológicas / comorbilidades centrales y periféricas / y resultados
- Formas clínicas muy diversas
- Las permanentes son las más frecuentes
- Las transitorias pueden recuperarse total o parcial en el 1º año de vida
- No apresurarse para “etiquetar un diagnóstico”
- Derivar para estimulación auditiva temprana

N.A.- D.N. – D.E.N.A.

Cuadro clínico (1)

- Fluctuación de umbrales
- Padres reportan que oye:
 - > Sonidos ambientales
 - > Se despiertan con la voz familiar
- Poco beneficio con OTA
- Poco cambio si el OTA está “ON o OFF”
- Escaso y lento desarrollo del lenguaje

N.A.- D.N. – D.E.N.A.

Cuadro clínico (2)

- ⊙ Los umbrales varían desde la normalidad a la hipoac. profunda
- ⊙ Generalmente bilateral y simétrica (casos asimétricos)
- ⊙ Dificultad para discriminar en lugares ruidosos
- ⊙ Algunos no presentan dificultad para la comunicación otros funcionan como “sordos”
- ⊙ Formas clínicas transitorias , y permanentes según la etiología
- ⊙ **Las genéticas dan HSN severa / profunda temprana !!!!!!!**

A.N.S.D. / N.A. / D.A.

Evaluación audiológica

- H.S.N. de diverso grado (bilat. Simétrico / asim. / unilateral)
- Pobre reconocimiento del habla
- **O.E.A. ++**
- O.E.A. con supresión contralateral → Sin cambios (Hood 2003)
- **M.C. ++**
- POM normal y reflejos acústicos contralateral NEG. o elevado
- **Anormalidad o ausencia de respuesta en el P.E.A.T.**

N.A – CAUSAS

ADQUIRIDAS

- ◉ Prematurez
- ◉ UTI
- ◉ Bajo peso
- ◉ ARM
- ◉ Ototóxicos
- ◉ Ictericia

GENÉTICAS

- ◉ Gen OTOF

DFNB 9 / 2 p22-p23

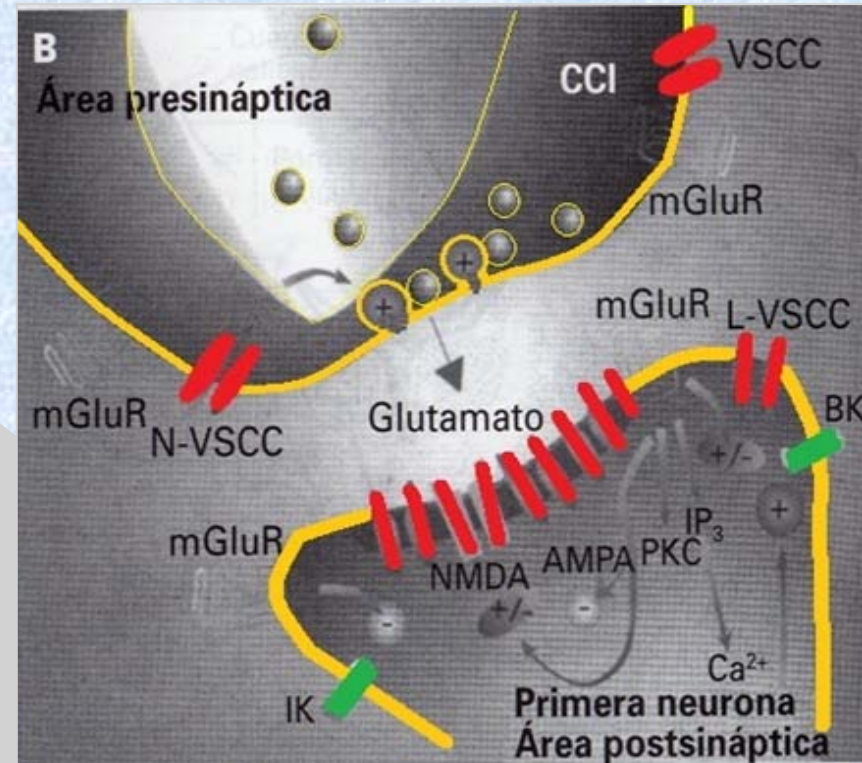
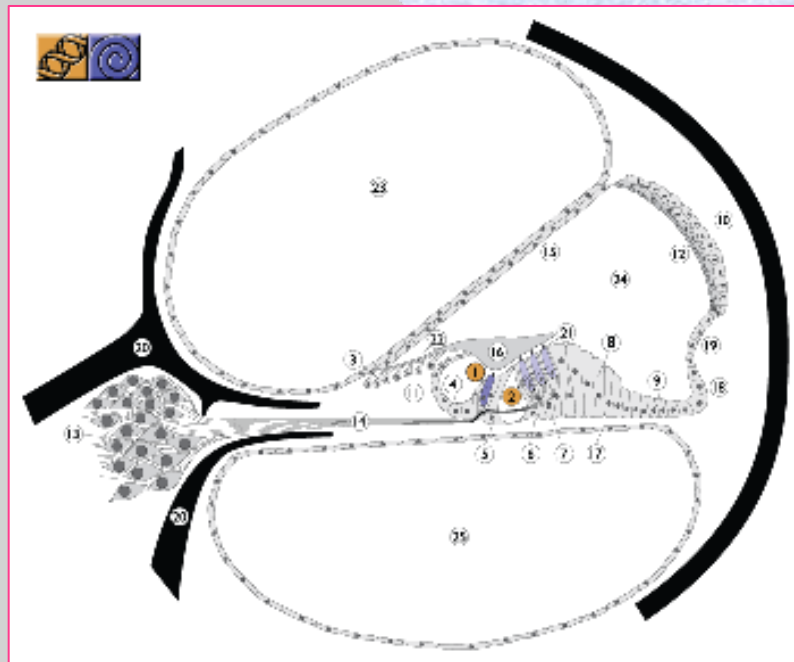
Mutación c.2485G>A

p.Q 829 X en el exón 22

- ◉ Gen PEJVAKINA

N.A. - D.N. – D.E.N.A.

Gen OTOF (Otoferlina) DFNB 9 / Q829X (glut) / 2p 22-23



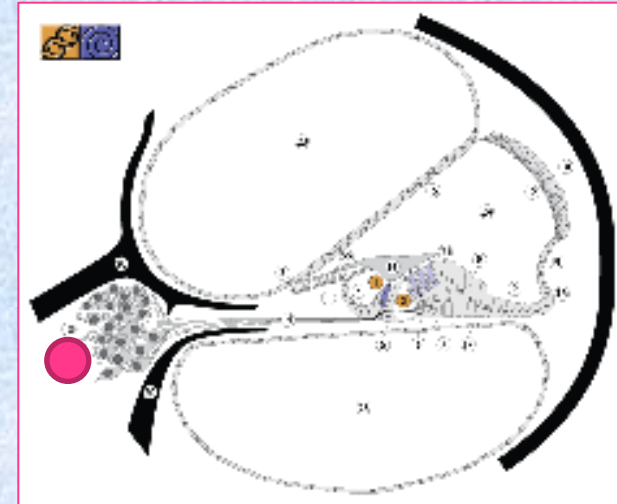
Gen OTOF : codifica a la proteína localizada en las CCI que se une al Ca^{++} . Rol en la exocitosis de las vesículas sinápticas hacia las sinapsis.

HSN Profunda bilateral prelingual

N.A. / D.N./D.E.N.A.

Gen OTOF (Otoferlina)

Prof. Carlos Curet (Argentina)



Mutación (Q) Gln829 X – DFNB 9 /// HSN bilateral prelingual

40 ptes. 100% Prelingual -- HSN Moderada 15%

HSN Severa 8%

HSN Profunda 77%

Resultados : **8 / 40 (20%)** mutación del gen OTOF

6 Heterocigotas --- 2 Homocigotas

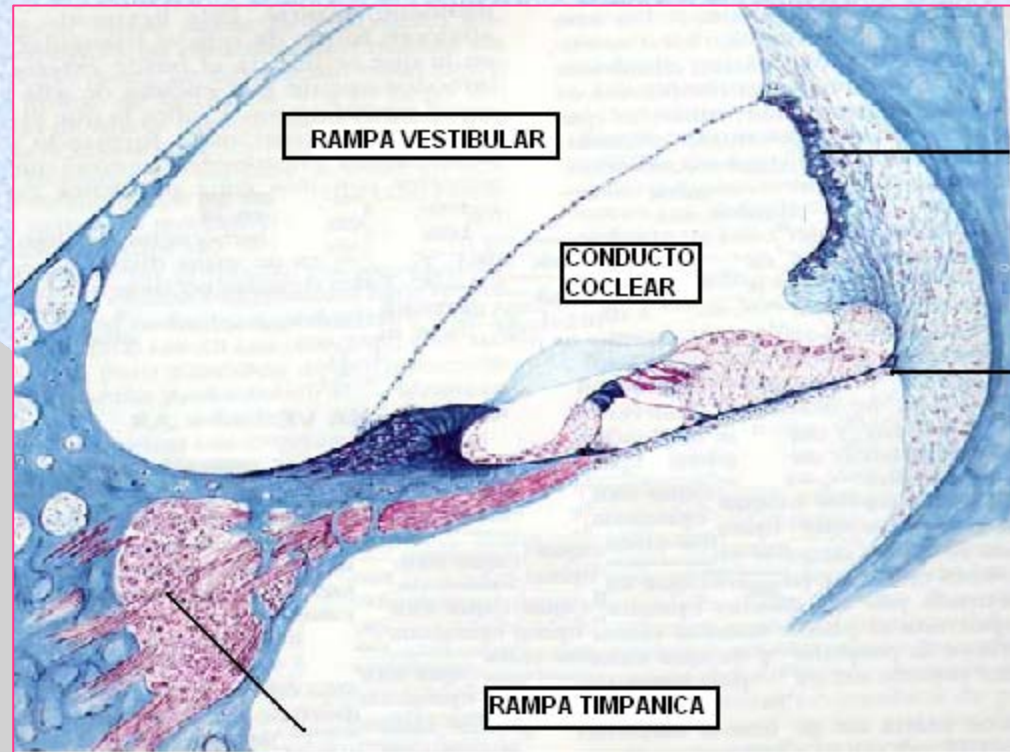
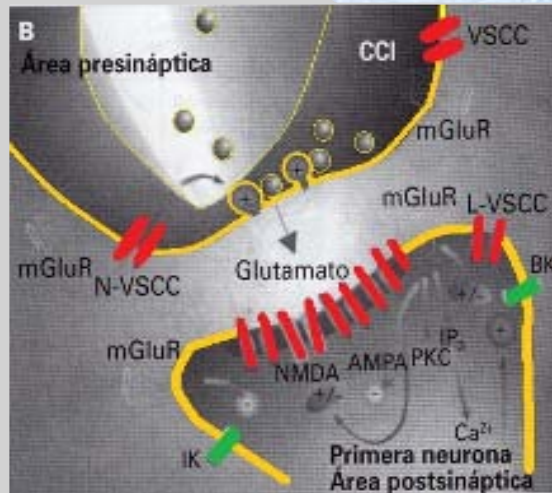
3/8 (37%) se **halló 2 nuevas mutaciones autóctonas**

alelo mutante el c.4227+1G>T

y el c.2905_2923delinsCTCCGAGCGCA

N.A. – D.N – D.E.N.A.

Gen de la Pejvakina (postsináptico)



DFNB 59

Mutación del gen de la PEJVAKINA

Cromosoma 2 q31.1-31.3

Se destruye proteína en ganglio espiral y nervio coclear

NIÑOS CON HIPOACUSIA 1-2/1000

NO GENETICO
50 %

700

GENETICO
50 %

500

NO SINDROMICO
70 %

SINDROMICO
30 %

AUTOSOMICO
RECESIVO 80 %

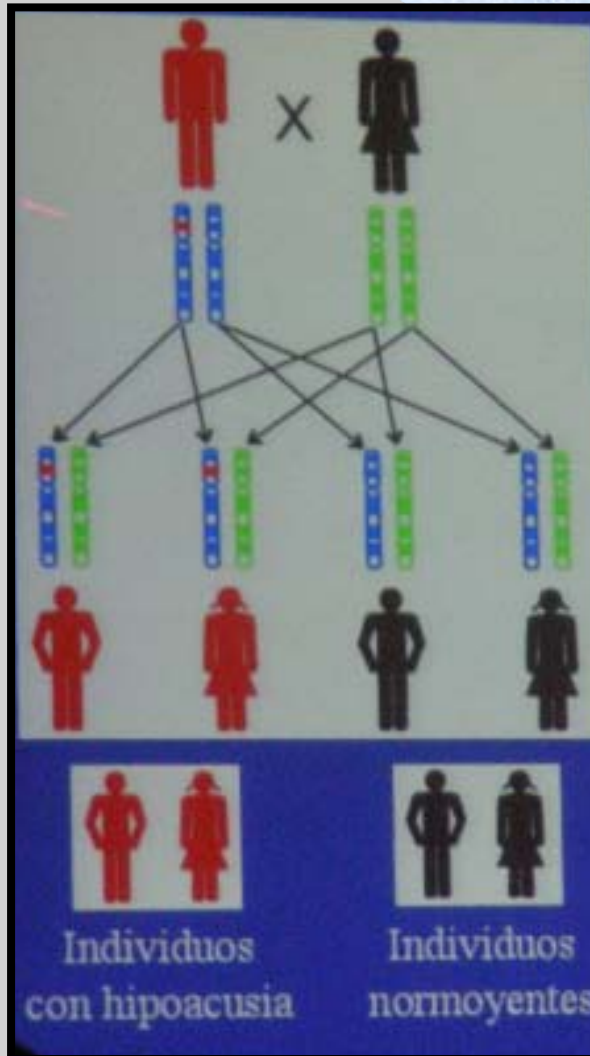
AUTOSOMICO
DOMINANTE
15 %

LIGADO
AL X
2 %

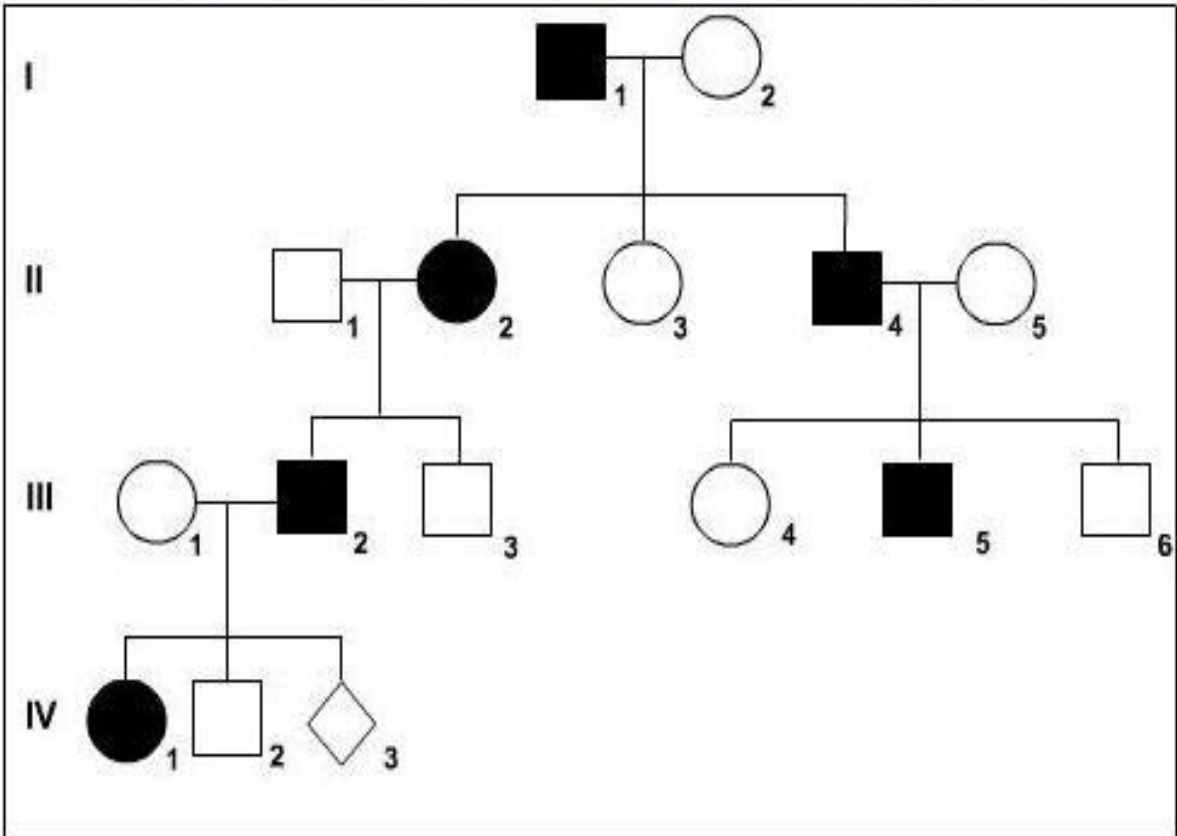
MITOCODRIAL
3%

75

Autosómico dominante



Patrón de Herencia: Autosómico Dominante



Autosómico dominante - DFNA

- 30 genes – más de 60 locus
- Las DFNA son generalmente postlocutivas
- Y progresivas (3^a / 4^a década)
- Pero si son en heterocigosis pueden dar HSN temprana

HIPOACUSIAS GENÉTICAS (más 80 genes en total)

(40 HSN AR) (30 HSN AD) (2 HSN al X) (ADN mitocondrial)

Tabla 2 Genes implicados en hipoacusias genéticas no sindrómicas de herencia autosómica dominante

Herencia autosómica dominante					
Locus	Gen	Proteína	Locus	Gen	Proteína
DFNA1	DIAPH1	DIAPH1	DFNA13	COL11A2	Colágeno XI, $\alpha 2^a$ ●
DFNA2A	KCNQ4	KCNQ4	DFNA15	POU4F3	POU4F3
DFNA2B	GJB3	● Conexina 31 ^a	DFNA17	MYH9	MYH9 ^a ●
DFNA3A	GJB2	● Conexina 26 ^a	DFNA20/26	ACTG1	$\gamma 1$ -Actina
DFNA3B	GJB6	● Conexina 30 ^a	DFNA22	MYO6	Miosina VI ^a ●
DFNA4	MYH14	MYH14	DFNA28	GRHL2	GRHL2
DFNA5	DFNA5	DFNA5	DFNA36	TMC1	TMC1
DFNA6/DFNA14/DFNA38	WFS1	Wolframina ^a ●	DFNA44	CCDC50	CCDC50
DFNA8/DFNA12	TECTA	α -Tectorina	DFNA48	MYO1A	Miosina IA
DFNA9	COCH	Cocлина	DFNA50	MIRN96	Micro-RNA 96
DFNA10	EYA4	EYA4 ^a ●	DFNA51	TJP2	Proteína de uniones estrechas 2
DFNA11	MYO7A	Miosina VIIA ^a ●		CRYM	μ -Cristalina

● ^a Estos genes pueden ocasionar también una hipoacusia sindrómica.

HIPOACUSIAS GENÉTICAS (más 80 genes en total)

DFNA (30 HSN AD)

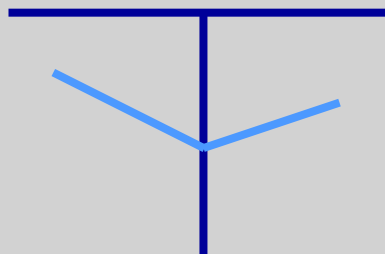
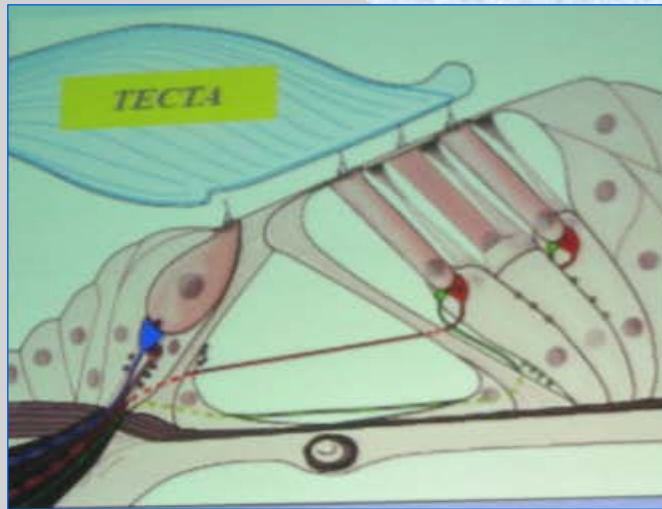
LOCUS	GEN	Localizacion	Expresion Clinica
	CRYM	16p12.2	Postlingual progresiva
DFNA1	DIAPH1	5q31.3	Postlingual Progresiva Afectación de bajas frecuencias
DFNA2A	KCNQ4	1p34.2	Postlingual Progresiva Afectación de altas frecuencias
DFNA2B	GJB3	1p34.3	Postlingual Progresiva Afectación de altas frecuencias
DFNA3A	● GJB2	13q12.11	Prelingual Progresiva Afectación de altas frecuencias
DFNA3B	● GJB6	13q12.11	Prelingual Progresiva Afectación de altas frecuencias
DFNA4	MYH14	19q13.33	Postlingual Progresiva
DFNA5	DFNA5	7p15.3	Prelingual Progresiva Primero afecta las altas frecuencias

HIPOACUSIAS GENÉTICAS (más 80 genes en total)

DFNA (30 HSN AD)

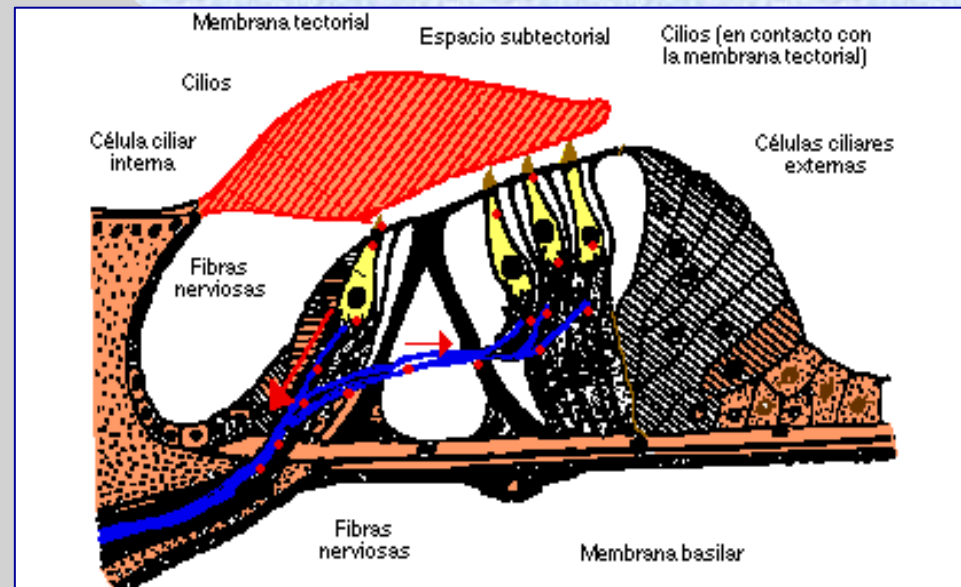
LOCUS	GEN	Localizacion	Expresion Clinica
DFNA6/14/38	WFS1	4p16.1	Postlingual Progresiva Afectación de bajas frecuencias
DFNA8/12	TECTA	11q23.3	Pre o postlingual. Progresiva o estable Afecta medias y altas frecuencias
DFNA9	COCH	14q12	Prelingual Progresiva Afectación de altas frecuencias
DFNA10	EYA4	6q23.2	Postlingual Progresiva
DFNA11	MYO7A	11q13.5	Postlingual Progresiva
DFNA13	COL11A2	6p21.32	Prelingual No Progresiva Afectación de frecuencias medias
DFNA15	POU4F3	5q32	Postlingual Progresiva
DFNA17	MYH9	22q12.3	Postlingual Progresiva Altas frecuencias
DFNA20/26	ACTG1	17q25.3	Postlingual Progresiva Afectación de altas frecuencias
DFNA22	MYO6	6q14.1	Postlingual Progresiva Afectación de altas frecuencias
DFNA23	SIX1	14q23.1	Prelingual. No progresiva Afectación mayor de altas frecuencias
DFNA25	SLC17A8	12q23.1	Postlingual Progresiva Afectación de altas frecuencias
DFNA28	GRHL2	8q22.3	Postlingual Progresiva
DFNA36	TMC1	9q21.13	Postlingual Progresiva
DFNA44	CCDC50	3q28	Postlingual Progresiva
DFNA48	MYO1A	12q13.3	Postlingual Progresiva
DFNA50	MIRN96	7q32.2	Postlingual Progresiva
DFNA51	TJP2	9q21.11	Postlingual Progresiva
DFNA64	SMAC/DIABLO	12q24.31	Postlingual Progresiva

**Gen TECTA – Cr.11q 22-q24 – codifica la tectorina
son 23 exones (10-17-20)
DFNA 8 – DFNA 12 – DFNB 21**



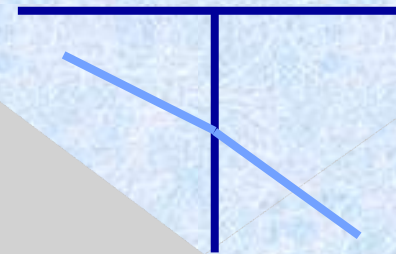
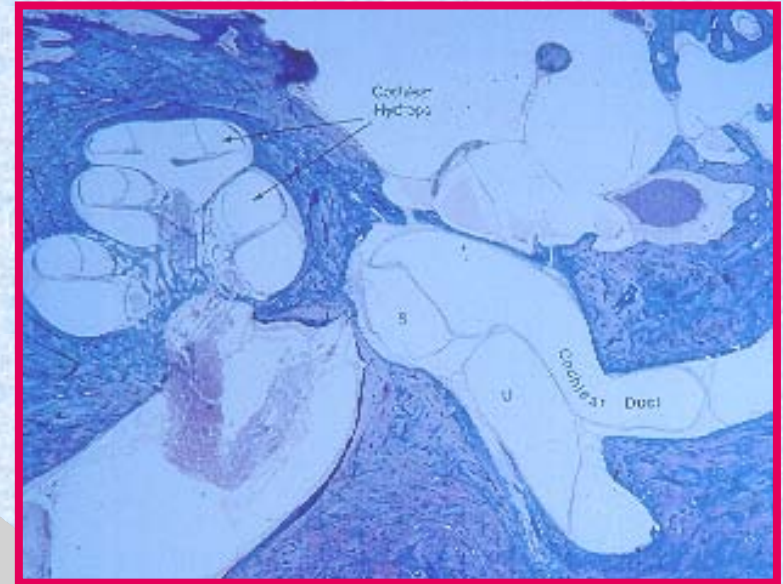
HNS estable

HNS progresiva



Gen COCH – Cr.14q - DFNA 9

- HSN no sind. AD
- Postlocutiva progresiva
- Caída en agudos
- Sme vertiginoso antecede a la HSN
- Investigarlo en **Meniere familiar**



Gen WFS 1 – Wolframina – Cromosoma 4p

DFNA 6 – DFNA 14 – DFNA 38

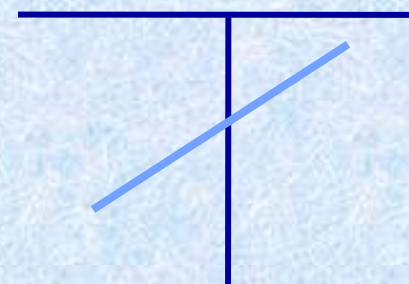
- HSN no sind. AD tardía, para graves

- HSN no sind. Temprana prelocutiva

- Sind. De WOLFRAM (DI DM OA D)

Ejemplo de heterogenicidad genética (lo puede dar tanto la mutación del gen WFS 1 , como la del gen CISD 2.

También presenta expresividad variable en el DI DM OA D.



Gen Eya 4 (6q 23,2) – DFNA 10

- HSN no sind. AD tardía, PROGRESIVA
- Se estudian exones 10 - 19 - 20
(INGEBI – Dra. Dalamón)

NIÑOS CON HIPOACUSIA 1-2/1000

NO GENETICO
50 %

700

GENETICO
50 %

500

NO SINDROMICO
70 %

SINDROMICO
30 %

AUTOSOMICO
RECESIVO 80 %

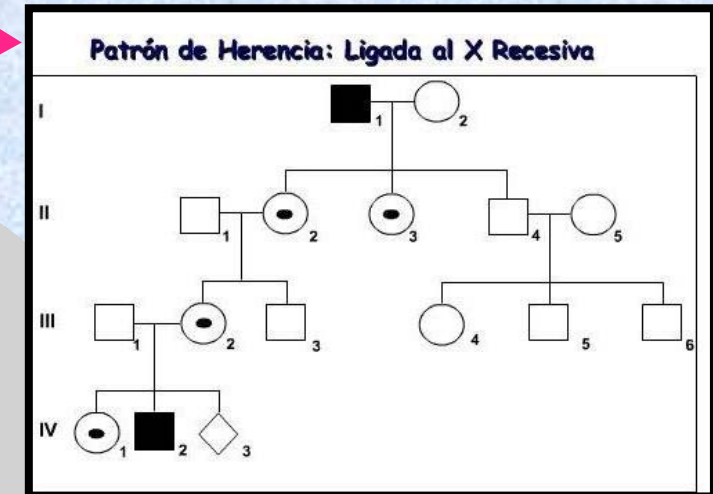
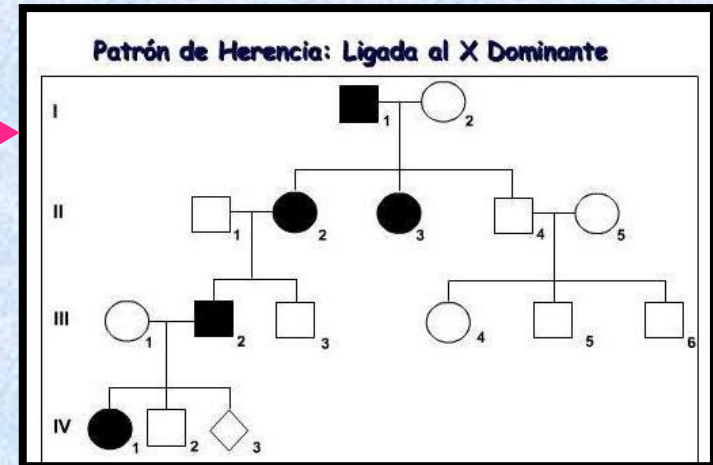
AUTOSOMICO
DOMINANTE
15 %

LIGADO
AL X
2 %

MITOCONDRIAL
3 %

10

Herencia ligada al X (XD – XR)

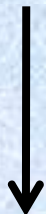


XD de madre afectada : c/ varón o mujer nacido --- 50% chances de enf.

XR de madre portadora: c/ varón nacido -----50% chances de enf.

HIPOACUSIAS GENÉTICAS (más 80 genes en total)

(40 HSN AR) (30 HSN AD) (3 HSN al X) (ADN mitocondrial)



Locus	GEN	Localización	Expresión Clínica
DFN2	PRPS1	Xq22	Postlingual Progresiva Moderada a Profunda
DFN3	POU3F4	Xq21.1	Prelingual progresiva variable, evoluciona profunda
DFN6	SMPX	Xp22	Postlingual Progresiva

Hipoac. Ligadas al X

Hipoacusias ligadas al X DFN (DFN1 y DFN5 no se citan, y no se incluyen entre las hipoacusias no sindrómicas tras la reevaluación de los pacientes).

Locus	Gen	Localización cromosómica	Edad de aparición	Patrón evolutivo
DFN2		Xq22	Prelocutiva	Estable
● DNFX3	<i>POU3F4</i>	Xq21.1	Prelocutiva	Hipoacusia mixta con gusher laberíntico en caso de platinotomía
DFN4		Xp21	Prelocutiva	Todas las frecuencias
DFN6		Xp22	Poslocutiva	Progresiva Frecuencias agudas

● Varones –HSN - H.M.- H.C. – progresiva de inicio temprano

DD. Otoesclerosis – Fijación congénita estribo

Imágenes : CAI dilatado, Modíolo ancho

Acueducto coclear permeable



NIÑOS CON HIPOACUSIA 1-2/1000

NO GENETICO
50 %

GENETICO
50 %

NO SINDROMICO
70 %

SINDROMICO
30 %

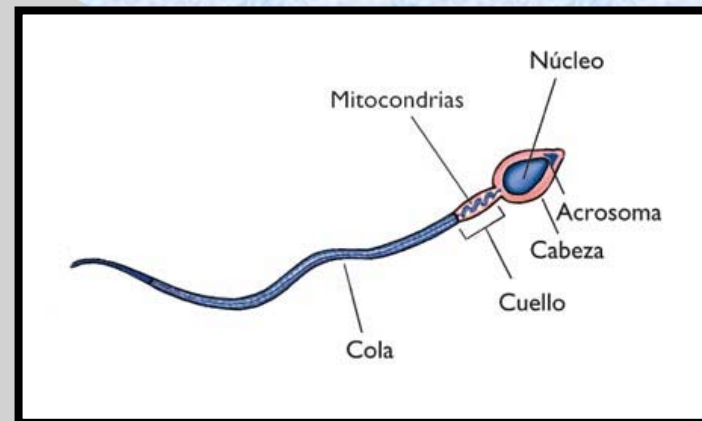
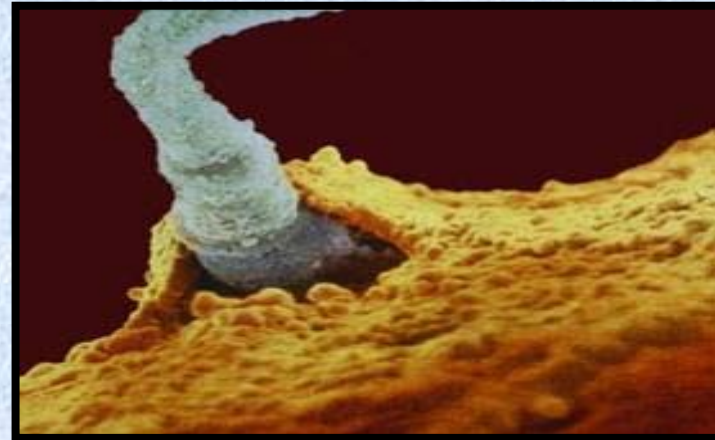
AUTOSOMICO
RECESIVO 80 %

AUTOSOMICO
DOMINANTE
15 %

LIGADO
AL X
2 %

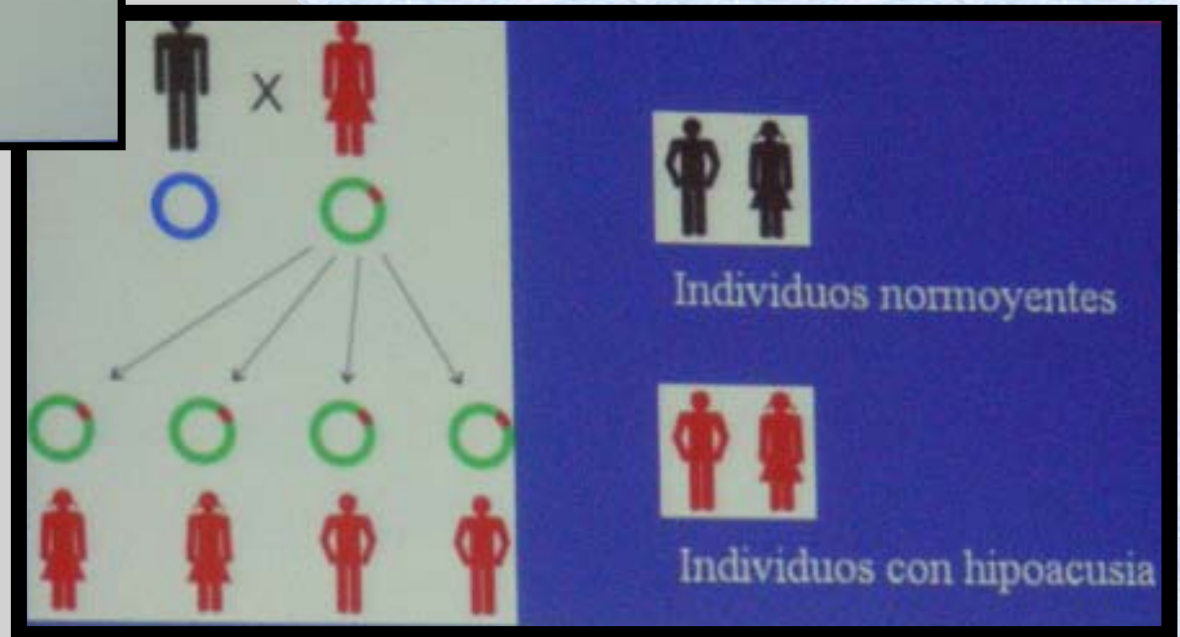
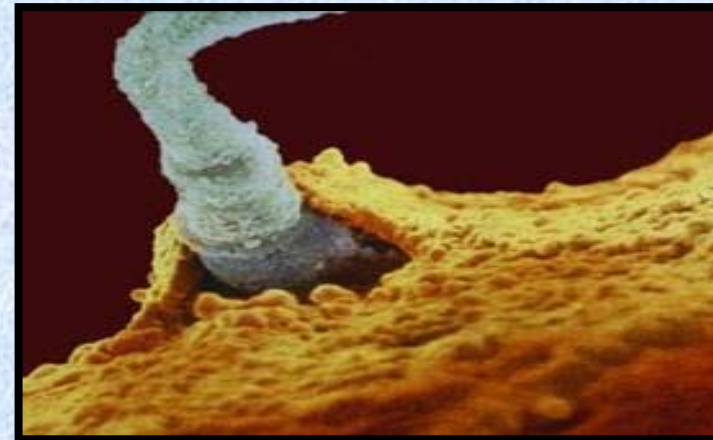
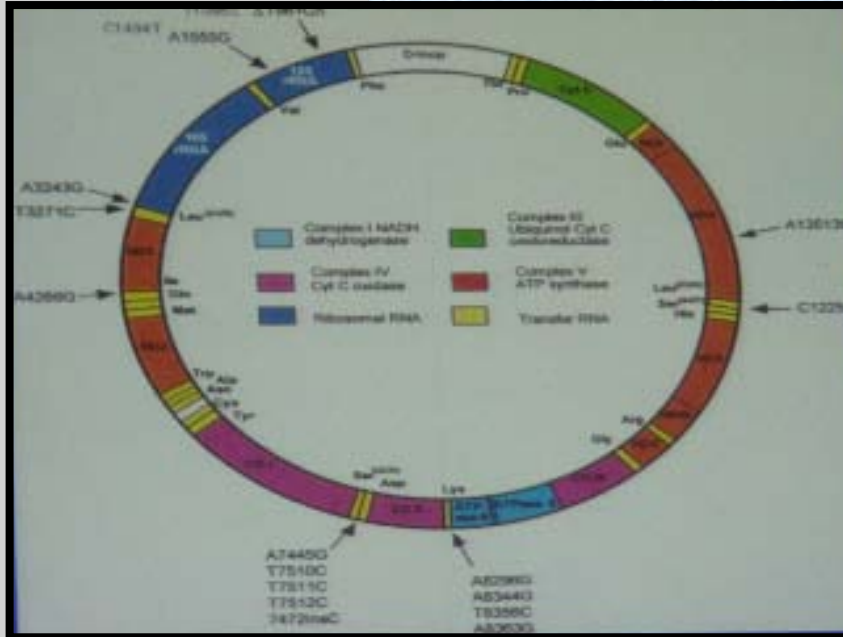
MITOCONDRIAL
3%

Fecundación - Mitochondrias maternas



HERENCIA MITOCONDRIAL (MATERNA)

Expresividad variable (si enferma o no y cuánto)



HIPOACUSIAS GENÉTICAS (más 80 genes en total)

(40 HSN AR) (30 HSN AD) (3 HSN al X) (Mitocondrial)



Herencia mitocondrial

Gen	Proteína
<i>MTRNR1</i>	ARN ribosómico mitocondrial 12S
<i>MTTS1</i>	ARN de transferencia mitocondrial serina 1 ^a

- ^a Estos genes pueden ocasionar también a una hipoacusia sintromica.

NIÑOS CON HIPOACUSIA 1-2/1000

NO GENETICO
50 %

GENETICO
50 %

700

500

NO SINDROMICO
70 %

200

SINDROMICO
30 %

AUTOSOMICO
RECESIVO

AUTOSOMICO
DOMINANTE

LIGADO
AL X

MITOCODRIAL

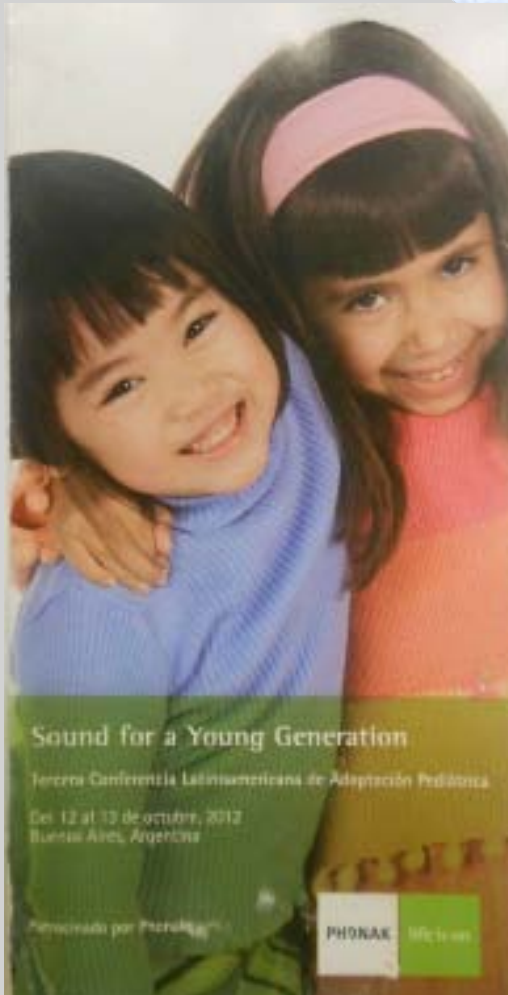
HIPOACUSIAS INFANTILES - EVALUACIÓN

- Tipo de hipoacusia (HC-HM-HSN) (Sind.- No sind.)
- Prelocutiva – Perilocutiva - Postlocutiva
- Interrogatorio / historia clínica
- Observación completa del niño / padres
- Evaluación audiológica
- S-To-R-C-He-S
- Piel
- Fondo de ojo
- Tiroides
- ECG
- Examen de orina
- T.C.A.R.
- R.M.I. - T2 alta resolución
- Genetista (diagnóstico molecular)

Cx 26 – 30
Otoferlina
Pejvakina
Tecta
Pendrina
Eya 1
Eya 4
MT – RNR1



Gracias por su atención !!!



Dr. Daniel Orfila
Otología - Neurotología
C.A.B.A – Argentina
dorfila@intramed.net





SINDROMES

con

HSN – H Mixta - HC

(más de 400)

ETIOLOGÍA GENÉTICA SINDRÓMICA

- Más de 400 síndromes con HIPOACUSIA
- Más de 100 genes
- Toda malformación obliga investigar una hipoacusia

Autosómico Recesivo

Autosómico Dominante

Ligados al sexo (X)

Mitocondrial

Multifactorial



Hipoacusia sindrómica (polimorfismo)

- Tiene otras anomalías
- 2 síndromes pueden ser causados por diferentes mutaciones del mismo gen
- Mutaciones de más de un un gen pueden causar el mismo fenotipo clínico
- Las mutaciones en el mismo gen pueden causar afección auditiva sindrómica y también no sindrómica

Síndromes con HC-HM-HNS asociados a :

- Malformaciones craneofaciales
- Trastornos pigmentarios
- Alteración ocular
- Disfunción endócrino metabólica
- Cardiológica
- Renal
- Displasias musculoesqueléticas
- Alteración neurológica

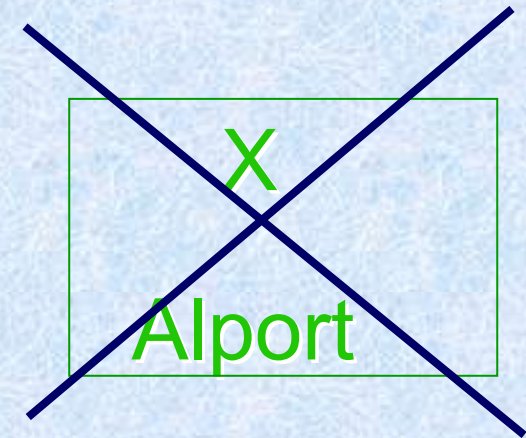
Síndromes con hipoacusia desde el NACIMIENTO

A.R.

Pendred
Usher
J & L.N.

A.D.

Waardenburg
B.O.R
T.C.F.
Stickler
Pierre Robín
Crouzón



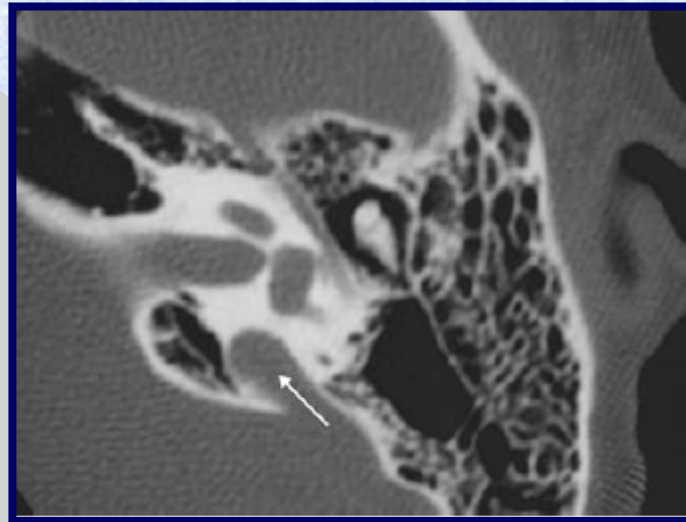
MULTIFACTORIAL
Goldenhar
Klippel Feil

HIPOACUSIAS GENÉTICAS SINDRÓMICAS más frecuentes desde el NACIMIENTO

- **WAARDENBURG** HP + trast. pigmentarios (70 x año)
- **USHER:** HP + Retinitis pigmentaria (30 x año)
- **PENDRED:** HP + Bocio eutiroideo (50 x año)
- **B.O.R.:** HP + fístulas + riñón (20 x año)
- **JERVELL (JLN)** HP + Síncopes (7 x año)

HNS profundas tempranas

ACUEDUCTO VESTIBULAR ENSANCHADO



Pendred

BOR



© Sme de. WAARDENBURG

70 x año

- 2/40.000
- A.D. - HNS muy variable (leva a profunda / unilateral o bilateral)
- Anomalías de pigmentación (mechón blanco, heterocromía del iris)
- 4 tipos identificados y 6 genes

Tipo I: distopía cantorum

Tipo II: más frecuente, sin distopia

Tipo III: malformaciones de extremidades

Tipo IV: enfermedad de Hirschsprung

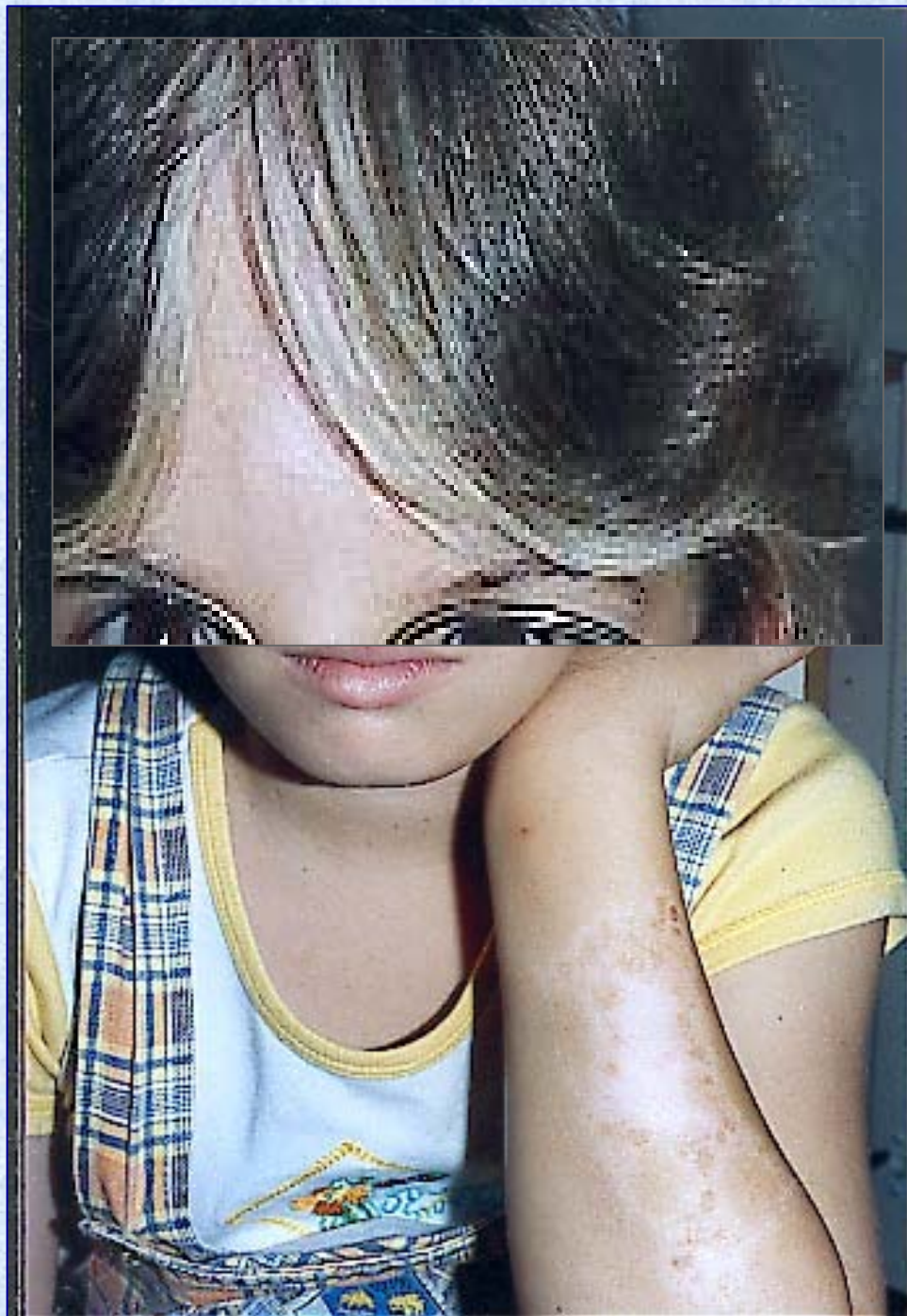
- 6 genes identificados

PAX 3 – MITF – SNA 12 –

EDNRB – EDN 3 - SOX 10







🎯 **Sme de USHER - A.R.** 30 X año

- 4 / 100.000 6-10 % de las HNS USA = 16.000 casos
- HNS profunda estable o progresiva prelocutiva
- Retinitis pigmentaria progresiva TARDÍA (2da dec)
- Disfunción Vestibular con retraso de la marcha
- Electroretinograma alterado
- 9 genes mutados : MYO7A – USH1C – CDH23
PCDH15 – SANS – USH2A – VLGR1 – WHRN – USH3



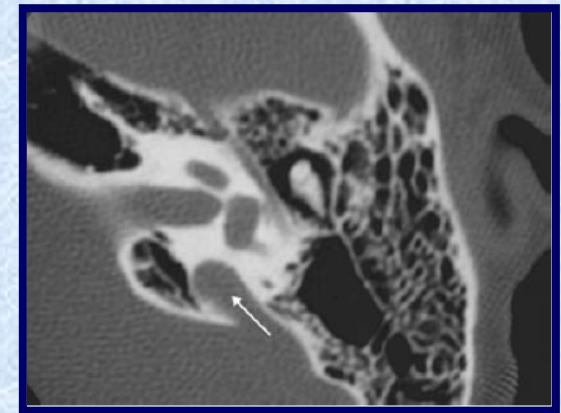
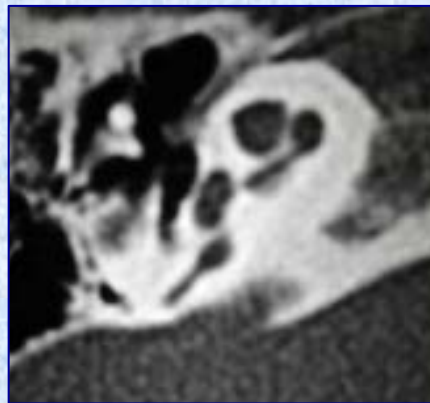
SINDROME DE USHER

- ◎ 3 subtipos basados en la severidad de la progresión de la hipoacusia y afectación vestibular
 - > Tipo 1.-H.N.S. **congenita bilateral profunda** .
Ausencia de función vestibular.
Retinitis pigmentaria en el 1ra. década de la vida
 - > Tipo 2.- H.N.S. **congénita moderada**
Función **vestibular normal**.
Retinitis pigmentaria en el 1ra / 2da. década de la vida
 - > Tipo 3.- H.N.S. **congénita progresiva**
Función **vestibular variable**.
Retinitis pigmentaria de comienzo variable

◎ Sme de PENDRED – A.R.

50 X año

- HNS prelocutiva poco frecuente 6 / 100.000
- HNS bilateral severa a profunda estable o fluctuante, 15% evolutivas
- Bocio en la pubertad o adultez. 50% de los bocios son eutiriodeos
- **Displasia de Mondini o acueducto vestibular ensanchado**
- Disfinción vestibular
- Mutación del gen SCL26A4 = **PENDRINA** (Crom. 7q 31) en 50%
- Ese gen también da HSN no sind. DFNB4
- Mutación del gen FOXI1 (menos frecuente)



BRANQUIO-OTO-RENAL (BOR) – A.D.

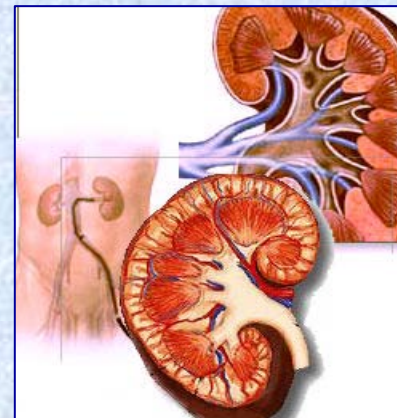
- 1/40.000 Expresividad muy variable
- HNS o mixta o conductiva
- Fístulas y quistes branquiales
- FLAP
- Malformaciones del pabellón
- Malf. Oído externo: aplasia, estenosis de CAE
- Malf. Oído medio
- Malf. O. interno
- Malformaciones renales
- 3 genes identificados

EYA1

SIX 5

SIX 1

20 x año



SD. DE JERVELL & LANGE-NIELSEN – A.R.

- 1/100.00 **7 x año**
- HNS severa o profunda prelocutiva por atrofia del Corti
- Prolongación del QT (hasta 450 mseg)
- Riesgo de muerte súbita
- Hacer ECG
- Genes mutados **KCNE1** (crom. 21q)
KCNQ1 (crom. 11p)

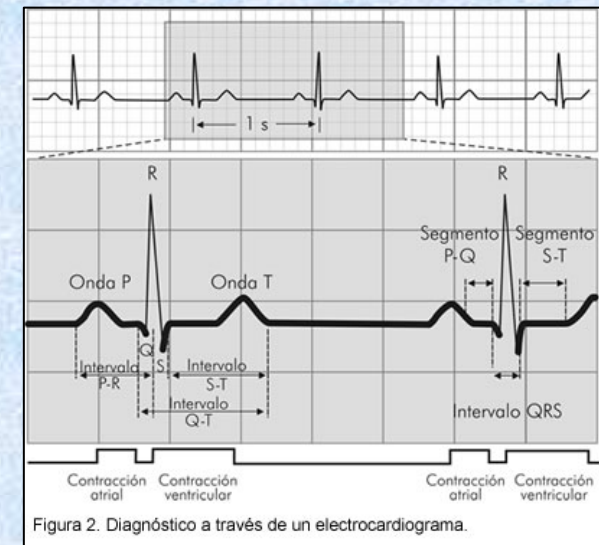
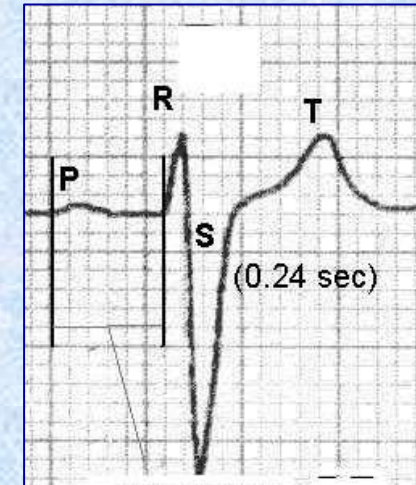
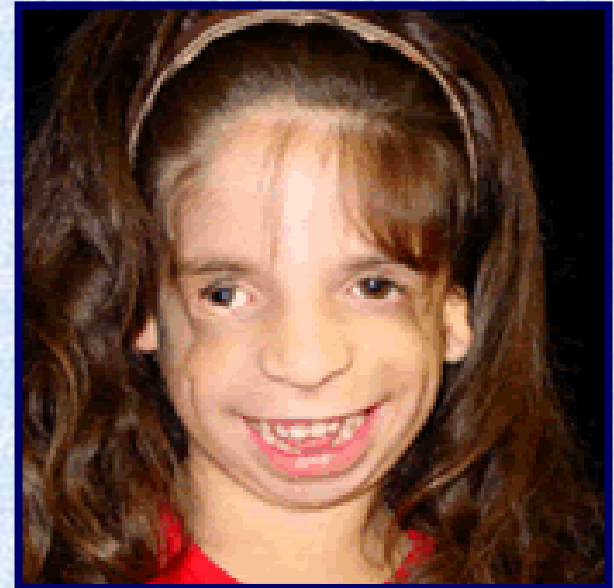


Figura 2. Diagnóstico a través de un electrocardiograma.

SINDROME DE TREACHER COLLINS

Disostosis mandíbulo-facial

- ◉ A.D. con expresión variable 60 % mutaciones frescas
- ◉ Gen TCOF1 cromosoma 5q
- ◉ Disostosis Mandíbulo-Facial
- ◉ Hipoplasia malar y mandibular, fisuras palpebrales antimogoloides
- ◉ Coloboma parpado inferior, falta parcial o total de pestañas inf.
- ◉ Rasgos faciales son bilaterales y simétricos
- ◉ Macrostomia, mala oclusión dental
- ◉ Fisuras labio palatinas
- ◉ H.C. por malformaciones de O.E./O.M.





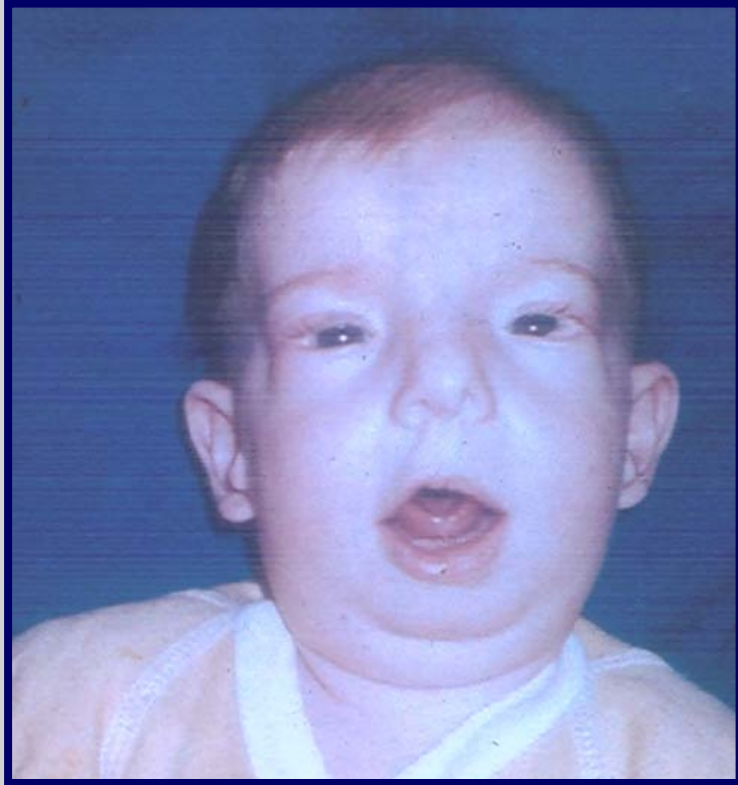
SINDROME OCULO AURICULO VERTEBRAL

SINDROME DE GOLDENHAR

- ◉ Herencia multifactorial
- ◉ Malformaciones auriculares
- ◉ Microsomía hemifacial
- ◉ Macrostomía
- ◉ Fusiones vertebrales
- ◉ Dermoides epibulbares



Goldenhar (O.A.V.)







Síndromes con hipoacusia de aparición TARDÍA

SD. DOWN

CROUZÓN

NEUROFIBROMATOSIS

OSTEOGÉNESIS IMPER,

PROGERIA

ALPORT * * *

APERT

MUCOPOLISACARIDOSIS

OTOESCLEROSIS

NAGER

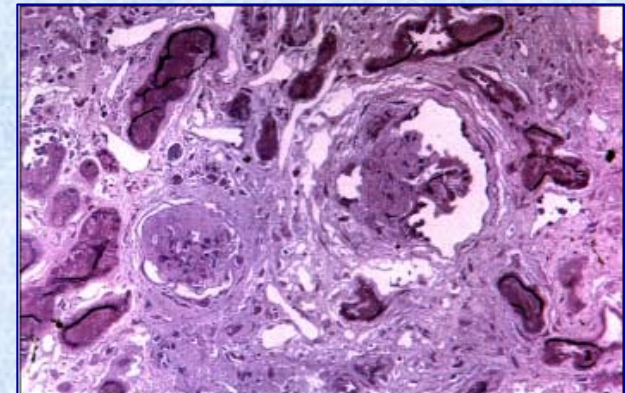
SINDROME DE ALPORT

⊙ HSN postlocutiva progresiva (H.N.S.Tardia)

1%

⊙ Disfunción renal

- > Hematuria microscópica
- > Glomerulonefritis progresiva
- > Hombres mayor que mujeres
- > Progresa al fallo renal en el adulto
- > Anormalidades oculares (lenticono anterior)



85% de los casos **ligados al X** – Gen COL4A5

También formas AD – AR . Genes COL4A3 – COL4A4)



GRACIAS POR SU PRESENCIA



DR. DANIEL ORFILA
Otología-Neurotología

dorfila@intramed.net

Director del IC-EM
Consultor del CEIHD



DR. HUGO RODRIGUEZ
O.R.L. Infantil

harodriguez@argentina.com

Hosp. Garrahan