



Etiología de la Hipoacusia de origen genético

María Visitación Bartolomé Pascual¹. Elena Melones Sánchez²

1 Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología. Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

2 Logopedia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Resumen

En la actualidad la gran incidencia de las hipoacusias no sindrómicas en la población española está permitiendo avanzar en la identificación de los genes implicados, así como las posibles consecuencias auditivas y no auditivas dependiendo de la naturaleza genética de la patología. La intervención logopédica es fundamental en el tratamiento de este tipo de hipoacusias. El objetivo de esta revisión es recopilar el conocimiento sobre las hipoacusias no sindrómicas más numerosas en España, el efecto que provoca cada mutación específica y las consecuencias que provocan, así podrá idearse un tratamiento médico-quirúrgico. Las mutaciones más comunes en la población española son las originadas en los genes GJB2, GJB6 y OTOF; cada uno de ellos presenta fenotipos distintos. Las responsables de las irregularidades son las conexinas de las células del oído, proteínas que forman uniones gap intercelulares para intercambios de pequeñas moléculas e iones. Las diversidades para cada hipoacusia dependen del lugar que ocupan las células que tienen sus conexinas modificadas. El tratamiento de este tipo de hipoacusias tiene especial importancia las alteraciones provocadas por determinadas conexinas. Uno de los ejemplos es la integridad del nervio auditivo que dará opciones para el implante coclear. Analizando estas particularidades junto con otros factores como la edad de aparición o el grado de pérdida se intentará elaborar un tratamiento con particularidades para cada paciente.

Planteamiento del problema

La pérdida auditiva es la discapacidad sensorial más prevalente a nivel global y es un problema que sigue aumentando en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Las personas con problemas auditivos han sido, son y seguirán siendo tema de análisis prioritario en los programas de salud mundial para organismos internacionales como World Health Organization (WHO u OMS). En 1995, la Asamblea Mundial de la Salud recogía en la resolución WHA 48.9 su preocupación por pérdida de audición “evitable” en el mundo. La denominación evitable hacía referencia a la urgencia en crear programas de intervención que impidiesen y/o aminorasen los problemas generados por la pérdida o deterioro de la comunicación oral, con el fin de evitar el aislamiento social y los trastornos psicológicos en el paciente hipoacúsico. En esta Asamblea se instó a los Estados miembros a preparar planes nacionales en el marco de la atención primaria de salud para la prevención y control de principales causas de pérdida de audición “evitable”, y de forma muy especial en individuos con edades comprendidas de 0 a 1-años, infancia y personas mayores. En

este contexto, la OMS realizó una encuesta en 2012, denominada Prevención de la Ceguera y la Sordera, los datos publicados en 2013 han revelado que

Hay más de 360 millones de personas en el mundo con la discapacidad auditiva, es decir 5.3% de la población mundial, de los cuales 32 millones son niños.

La prevalencia de pérdida auditiva varía en todo el mundo, pero es mayor en la región de Asia (Pacífico) y África subsahariana.

La pérdida de audición está relacionada con el estado de ingresos del país o región. En los niños y adultos de más de 65 años, la prevalencia tiende a disminuir exponencialmente a medida que aumentan los ingresos brutos nacionales. (World Health Organization, 2013)

Los profesionales clínicos de lengua española dedicados a la audiología y otorrinolaringología, utilizan generalmente el término sordera simultáneamente con hipoacusia para determinar la pérdida de audición. Mientras que los profesionales clínicos e investigadores anglosajones, germánicos y franceses diferencian hipoacusia como pérdida de audición y anacusia o sordera como ausencia de audición. En el presente trabajo, del mismo modo que se diferencia la pérdida de visión de la ceguera, se denominará hipoacusia a la pérdida de

audición y sordera a la ausencia absoluta de audición. Esta importante diferencia entre hipoacusia y sordera o anacusia se fundamenta en los avances que en este siglo XXI están experimentando las investigaciones básicas en otología básica (biología y genética molecular) y clínica (terapias celulares, implantes y prótesis digitales). Estudios de la audición a nivel periférico (receptor auditivo) y la interpretación del estímulo auditivo por la vía auditiva (a nivel central) y corteza cerebral fundamentan esta gran diferencia en procesos de audición normal, hipoacusia o ausencia total de transmisión del mensaje sonoro (Bartolomé, 2012). Así mismo los informes WHO a los que se hace referencia en este trabajo corresponden a hipoacusia (World Health Organization, 2006).

La hipoacusia de origen genético es aproximadamente el 60% de la hipoacusias totales, es decir que 1 de cada 2000 nacimientos manifiesta una alteración genética relacionada con pérdida auditiva moderada o severa (Castillo et., 2007). Las hipoacusias por causas genéticas aún siendo las más numerosas, no por ello son las más conocidas a pesar de ser las más estudiadas. La hipoacusia genética o hereditaria puede manifestarse por herencia mendeliana, o no mendeliana (Oliva et al., 2008; Pierce, 2009; Passarge, 2010).

La hipoacusia transmitida según las leyes mendelianas puede ser:

1. Hipoacusias por causas hereditarias sindrómicas (30%).
2. Hipoacusias por causas hereditarias no sindrómicas (70%). Las hipoacusias de este tipo de herencia mendeliana se clasifican en: autosómicas recesivas (75%), autosómicas dominantes (20%), ligadas al sexo (1-5%) (Castillo et., 2007).

La hipoacusia genética cuya transmisión no se corresponde con las leyes mendelianas es la hipoacusia por transmisión por ADN mitocondrial (3%) (Castillo et., 2007).

La hipoacusia de inicio precoz que responde a una causa genética, debe ser identificada en un plazo corto de tiempo para evitar alteraciones en adquisición de lenguaje oral (Fontané-Ventura, 2005). Un análisis genético del paciente es hoy la prueba con un mayor rendimiento diagnóstico, ya que permite conocer el gen o genes responsables de la enfermedad y proporciona información muy útil para poder tomar decisiones en el tratamiento y control de la pérdida auditiva, facilitando al paciente la adquisición del lenguaje oral. Además el conocimiento de posibles genes alterados permite tener información sobre incidencia en la descendencia.

La hipoacusia relacionada con alteraciones genéticas es el 75% de las pérdidas de audición y por ello el interés en avanzar en su estudio está dando lugar a nuevos planteamientos y proyectos de investigación sobre genes implicados y sus relaciones con otros genes y patologías. En la práctica clínica la terminología relacionada con las características genéticas de las hipoacusias hereditarias está introduciendo una terminología como

penetrancia incompleta, expresividad variable, heterogeneidad genética y alélicas, que debe ser adquirida o revisada por el especialista en audición y audiología (Cabanillas y Cadiñanos, 2012).

En esta revisión se recogen los fundamentos genéticos y la terminología apropiada para facilitar la comprensión de la información publicada sobre las hipoacusias hereditarias. Así mismo, se hace referencia al tratamiento logopédico fundamental para la rehabilitación completa del paciente, diagnosticado tardíamente como portador de hipoacusias por causa genética. Este diagnóstico, principalmente las hipoacusias no sindrómicas, suele ser la ausencia de lenguaje oral. Este niño diagnosticado y tratado por un equipo multidisciplinar, debe considerar el tratamiento logopédico desde el momento que aparece la más mínima o posible alteración auditiva.

Introducción

La recepción del sonido e interpretación del mensaje sonoro en todos los mamíferos, se lleva a cabo por el sistema periférico (receptor auditivo y ganglio espiral) y sistema central (vía y corteza auditiva). El sistema sensorial coclear transforma la onda sonora en un mensaje neurosensorial, llegando a la corteza auditiva a través de un complejo sistema de núcleos y circuitos neuronales que conforman la vía auditiva. Este sistema auditivo es muy similar en todas las especies incluida el humano, por ello para conocer la etiología y diferencias entre hipoacusia y sordera se diseñan modelos experimentales con el fin de estudiar las alteraciones morfológicas y funcionales en audición periférica y central, así como las causas que pueden producir la pérdida auditiva: ototoxicidad (Bartolomé et al., 1999), trauma acústico (Christie y Eberl, 2014), alteraciones genéticas (Bartolomé et al., 2002a), presbiacusia (Bartolomé et al., 2001, 2002a; 2002b, 2009); (Castillo et al., 2006). La deficiencia auditiva o hipoacusia no es, en general, un problema de todo o nada, cuando se dice que una persona tiene una pérdida auditiva, se hace referencia a un continuo que va desde una pérdida auditiva leve hasta la cofosis o anacusia pérdida total de audición (Fontané-Ventura, 2005).

El organismo internacional WHO (World Health Organization, 2006) definió la hipoacusia según el grado de pérdida auditiva en:

- **Hipoacusia leve** (20 – 40 dB). La comunicación a través del lenguaje oral se mantiene con esporádicas alteraciones fonéticas.
- **Hipoacusia moderada** (40 – 70 dB). La comunicación a través del lenguaje oral puede presentar alteraciones fonéticas y prosódicas de mayor importancia, con un vocabulario reducido y alteraciones estructurales en la sintaxis.
- **Hipoacusia severa** (entre 70 – 90 dB). El paciente no tiene la capacidad necesaria para oír adecuadamente y por ello su nivel de comunicación oral será muy escaso o carecerá de ella.

Tabla I

Alta proporción	Proporción Moderada	Baja Proporción
Causas genéticas	Ruido, Trauma acústico	Alteraciones Nutricionales
Otitis media	Ototóxicos productos químicos	Alteraciones traumáticas
Presbiacusia	Alteraciones periodo perinatal	Enfermedad de Menière
	Infecciones	Tumores
	Cera y cuerpos extraños	Enfermedad cerebrovascular

Fuente: (World Health Organization, 2006)

En este mismo informe 2006 (World Health Organization, 2006) se recoge la etiología y posible tratamiento, así como las principales causas de la pérdida auditiva mostradas (Tabla I). El mayor número de pérdidas auditivas en humanos es por causas genéticas a nivel de oído interno o bien otitis de oído medio. En esta tabla merece especial atención la alta proporción de pérdida auditiva causada por una alteración genética en el cromosoma 2 cuyo locus produce una predisposición a otitis media.

Patrón degenerativo a nivel coclear

En general e independientemente de la etiología que puede desencadenar una hipoacusia neurosensorial a nivel coclear, siempre se produce el mismo patrón degenerativo (Bartolomé et al., 1999), alteraciones genéticas (Bartolomé et al., 2002a), presbiacusia (Bartolomé et al., 2001, 2002a; 2002b, 2009); (Castillo et al., 2006).

A nivel del receptor auditivo de las espiras basal y media el órgano de Corti es sustituido por un epitelio de cicatrización no funcional.

1. La espira apical nunca degenera y por tanto el ápex es funcionalmente activo manteniendo la audición en frecuencias graves.
2. Las neuronas de la espira basal del ganglio espiral son las únicas neuronas que presentan signos de degeneración y posterior pérdida neuronal.
3. En la espira media, las neuronas del ganglio espiral se mantienen activas aún habiendo desaparecido el receptor auditivo.
4. Los axones de las neuronas de las espiras media y apical permiten que el nervio auditivo continúe llevando información a los núcleos cocleares de forma específica y selectiva.
5. La ausencia de contactos sinápticos provoca el deterioro y la pérdida irreversible de las células ciliadas internas (CCIs) y células ciliadas externas (CCEs), siendo esta la causa principal de la hipoacusia para frecuencias agudas y medias (área conversacional) en los humanos. Sin embargo la permanencia de las CCIs de la espira apical justifica la audición en graves.

Genética: Generalidades y conceptos

Genética, del griego γενετικός significa origen. El ori-

gen de toda biología se encuentra en los genes. Estos genes formados por pequeños segmentos de ADN de doble hélice organizados en nucleótidos. Cada nucleótido está formado por una base nitrogenada (purinas (adenina y guanina) o pirimidinas (citosina, timina y uracilo), azúcar (desoxirribosa) y un grupo fosfato para unir los nucleótidos entre sí. Un cromosoma es la forma de empaquetar densamente las cadenas de ADN (los genes) para que quepa en el núcleo de la célula (Passarge, 2010).

En 1956, se determinó que en el ser humano, la dotación cromosómica normal de las células somáticas es diploide (2n cromosomas) y está constituida por 46 cromosomas (23 pares) pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales (XX en mujeres y XY en varones); mientras que los gametos son haploides (n cromosomas). Cada par de cromosomas consta de un cromosoma que se hereda de la madre y otro cromosoma que se hereda del padre. Los cromosomas sexuales contienen genes que determinan el sexo del individuo y según su herencia puede ser hembra si heredan dos cromosomas X, mientras que los varones reciben un cromosoma X y un cromosoma Y (Oliva et al., 2008; Pierce, 2009; Passarge, 2010).

Expresión de genes

La expresión de ADN contenido en los cromosomas se lleva a cabo por dos procesos: transcripción y traducción. La transcripción es el paso de ADN a ARN (cadena de nucleótidos que cambia la timina por uracilo); una de las cadenas de ADN en sentido 3' 5' se copia en una secuencia complementaria de bases de ARN-intermedio (aun no es ARN mensajero), se denomina transcrito primario. El ADN tiene secuencias codificantes, exones, y otras que no lo son, intrones, que se eliminan en el paso del transcrito primario al ARN-mensajero mediante un proceso de unión entre exones. El segundo proceso o traducción se descifran los codones para cada aminoácido, involucrando a dos tipos más de ARN: el ARN de transferencia y el ARN ribosómico. Se comienza con un codón de iniciación y el complejo de iniciación que incluye todos los ARN, se van leyendo los codones para crear una cadena polipeptídica y termina con uno de los codones de terminación (Castillo et al, 2007; Oliva et al., 2008; Pierce, 2009; Passarge, 2010).

El ADN no solo se encuentra en los núcleos de las células, existen cromosomas en el citoplasma (37 genes) y en las mitocondrias. La cantidad de ADN no nuclear en comparación con el ADN del núcleo (25000 genes) es pequeña, pero contiene nucleótidos que pueden afectar a la expresión de otros genes (Oliva et al., 2008; Pierce, 2009; Passarge, 2010).

Las células diploides tienen dos versiones o copias de cada cromosoma, por tanto dos copias de cada uno de los genes. Las secuencias de ADN de estos genes son

muy parecidas, si hay una modificación en la secuencia de genes por un cambio en el ADN se produce una alteración o mutación. Las mutaciones de genes se clasifican en dominantes o recesivas. El término portador se utiliza para denominar a una persona que posee un gen no alterado y un gen con una mutación recesiva. Esta persona no está afectada pero puede transmitir esa mutación a sus hijos.

Mutación dominante. Un individuo es afectado por un solo gen alterado. La madre o el padre transmite un gen con una mutación dominante, el niño será afectado por una única copia alterada recibida de la madre o del padre, esta copia alterada es dominante sobre la copia del gen no alterada (Castillo et al, 2007; Oliva et al., 2008; Pierce, 2009; Passarge, 2010).

Mutación recesiva. El gen alterado no es lo suficientemente decisivo como para causar un efecto. En individuo debe heredar dos genes alterados, uno de la madre y otro del padre, para ser afectado. Padres portadores de un gen alterado pero no sufren de hipoacusia como ocurre en la mayoría de los casos de hipoacusia del gen conexina 26 (Cx26), los hijos heredan la hipoacusia con patrones recesivos. (Zelante et al., 1997; Castillo et al, 2007).

La herencia genética ligada al sexo también llamada herencia genética vinculada al cromosoma X, contiene las mutaciones recesivas en los genes del cromosoma X. Por consiguiente, un hijo varón XY (con un solo cromosoma X) sólo necesita una copia de una mutación del gen recesivo en el cromosoma X para ser afectado (Castillo et al, 2007).

Herencia mitocondrial es una forma de herencia genética relacionada con el ADN de las mitocondrias y por tanto sus propios genes. Si la mutación se produce en uno de estos genes mitocondriales, la mutación será transmitida a la descendencia exclusivamente por la herencia mitocondrial de la madre ya que las mitocondrias del espermatozoide están exclusivamente en la cola (no interviene en la fecundación). Un ejemplo de esta forma de herencia mitocondrial es la mutación A1555G, responsable de que las personas portadoras estén más expuestas a ototoxicidad si son tratadas con antibióticos aminoglucósidos (Zelante et al., 1997; Castillo et al, 2007; Angulo et al., 2011).

Mutación espontánea se produce cuando aparece una mutación genética por primera vez en una persona cuyos padres no han transmitido la mutación porque no ha existido en los antepasados. Esta mutación es causada generalmente por un cambio del ADN en un gen en el espermatozoide del padre o el óvulo de la madre. Este tipo de mutaciones hace prácticamente imposible predecir un problema futuro de hipoacusia en el niño, sin embargo, existe la posibilidad de pronosticar la hipoacusia de generaciones futuras (Oliva et al., 2008; Pierce, 2009; Passarge, 2010).

Congénito es cualquier rasgo o entidad presente en el neonato adquirido durante la vida intrauterina. **Malformación congénita** son anomalías morfológicas que se producen por una alteración intrínseca durante la morfogénesis del propio desarrollo de cada estructura corporal del embrión (hasta la 8-9 semana de desarrollo) o periodo fetal (9 semana hasta el nacimiento). Dentro de las malformaciones congénitas se incluyen:

- Ausencia de órganos por falta de formación (aplasia o agenesia)
- Desarrollo deficiente de los mismos (hipoplasia)
- Aumento de su tamaño por hipercrecimiento (hipertrofia)
- Disminución del tamaño por hipocreimiento (hipotrofia)
- Alteración de su localización en el organismo (ectopia).

Las alteraciones estructurales pueden manifestarse **aisladas**, o **secuenciales** (conjunto de anomalías que se derivan de una cascada de eventos a partir de una misma anomalía congénita). Las alteraciones secuenciales pueden pertenecer a un **síndrome** (conjunto de anomalías con una etiopatogenia común) o pueden formar parte de una **asociación** (conjunto de anomalías que ocurren a la vez sin una etiopatogenia común determinada). En 1903, Theodor Boveri puso de manifiesto que un número anormal de cromosomas interrumpía el desarrollo normal de un individuo e incluso conllevaba a la letalidad. En 1946 el descubrimiento de la madre gestante afectada por rubeola en los primeros meses del embarazo causaba anomalías en el embrión indicó la posibilidad de pensar en otros factores teratógenos. En la población humana las malformaciones congénitas son un problema de alta frecuencia, del orden de 1,2 casos por cada 100 nacimientos (EUROCAT Statistical Monitoring Report, 2009).

Las malformaciones congénitas acontecen en todos los animales ovíparos y vivíparos lo que permite poder investigar con animales, el uso de diferentes factores teratógenos y analizar sus consecuencias. En la actualidad un 50-60% de las malformaciones congénitas son aun desconocidas a pesar de los múltiples esfuerzos y avances que se están realizando en investigación (EUROCAT Statistical Monitoring Report, 2009).

Las anomalías cromosómicas tienen lugar por errores en la división celular mitótica o en la división meiótica, dando lugar a la no disyunción de las cromátidas o de los cromosomas, respectivamente. Las anomalías pueden ser:

- **Alteraciones estructurales** por roturas cromosómicas que posteriormente, se reordenan de forma inadecuada.
- **Alteraciones numéricas** por ganancia o pérdida de un cromosoma completo.

Las anomalías cromosómicas numéricas se subdividen en dos tipos:

- **Aneuploidías:** pérdida o ganancia de algún cromosoma de un solo grupo de homólogos. Las aneuploidías de los autosomas (en concreto las trisomías) y

de los cromosomas sexuales son frecuentes en mamíferos, incluido el humano.

Las aneuploidías cromosómicas más frecuentes compatibles con la vida intrauterina relacionadas con hipoacusia son: el síndrome de Down (trisomía 21), el síndrome de Patau (trisomía 13), el síndrome de Edwards (trisomía 18), el síndrome de Klinefelter (47, XXY) y el síndrome de Turner (monosomía X).

- **Poliploidías:** pérdida o ganancia, de la dotación cromosómica completa, afectando a todos los pares de cromosomas homólogos. Ejemplo: alteración en el número de cromosomas, en vez de 2n cromosomas (23 parejas en el humano) se tendría 3n, o 1n (23 tríos, o 23 individuales). La poliploidía es poco frecuente en mamíferos, la más común es la triploidía, presente en aproximadamente 1 de cada 10.000 recién nacidos vivos. En general, la pérdida de material cromosómico tiene mayor repercusión clínica y es tolerado en menor grado que la ganancia de material genético (Guillén-Navarro, Ballesta-Martínez 2011).

Incidencia de la deficiencia auditiva

En 2004, WHO publicaba los datos estadísticos a nivel mundial sobre la incidencia de pérdida auditiva. La población afectada era más de 275 millones de personas en el mundo que padecían defectos de audición entre moderados y profundos. En 2013 han revelado que hay más de 360 millones de personas en el mundo con la discapacidad auditiva, es decir 5.3% de la población mundial, de los cuales 32 millones son niños (World Health Organization 2013).

La distribución de la población hipoacúsica es muy desigual, y esta directamente relacionada con la renta percapita de cada país o región. El 80% de la población afectada vive en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. La mayor prevalencia la padece Europa del Este y Asia Central, con una 7,6%; seguida del sur de Asia (6,4%); Asia Pacífico (6,1%); Este de Asia (5,5%); África Subsahariana (4,5%); Latinoamérica y el Caribe (4,5%); Oriente Medio y Norte de África (4,5%). En los países desarrollados el porcentaje de prevalencia es de 3,9%. Así mismo World Health Organization (2013), hace constar que de cada 1000 nacimientos se diagnostican entre 1 a 1,5 casos de hipoacusia severa o profunda, lo que asciende al 3% si se incluyen las hipoacusias moderadas y al 5% si se incluyen todos los tipos de hipoacusia. En periodo postnatal el 75% de las hipoacusias o sorderas detectadas son hipoacusias genéticas, mientras que un 25% de las deficiencias auditivas son hipoacusias adquiridas por otras causas (World Health Organization 2013).

Las causas genéticas relacionadas con alteraciones en el código genético se han identificado más de 8500 variantes en 360 genes todos ellos asociados con hipoacusia. Este gran número de genes implicados, están suponiendo una importante dificultad a la hora de introducir en

la práctica clínica rutinaria los estudios genéticos (Lenz et al., 2011).

Tipos de hipoacusia o sordera por anomalía genética por herencia mendeliana

Las mutaciones en ADN celular dan lugar a

1. Hipoacusia o sordera sindrómica.
2. Hipoacusia o sordera no sindrómica. Este tipo de alteración genética y según sea la recombinación del gen o locus alterado da lugar a:
 - 2.1. Hipoacusia o sordera no sindrómica autosómica dominante.
 - 2.2. Hipoacusia o sordera no sindrómica autosómica recesiva.
 - 2.3. Hipoacusia o sordera no sindrómica ligada al sexo.
 - 2.4. Hipoacusias o sordera no sindrómica de herencia materna: mutaciones de ADN mitocondrial.
3. Hipoacusias de herencia genética multifactorial.

1. Hipoacusia o sordera sindrómica

La pérdida o ausencia de audición sindrómica puede acompañar a otras alteraciones funcionales, morfológicas o deficiencias, es decir que el individuo puede tener varias patologías simultáneamente además de la pérdida auditiva.

La clasificación internacional de enfermedades (CIE) o International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), es una compleja forma de catalogar todas las patologías descritas hasta el presente. CIE esta centralizada y regida por WHO Family of International Classifications (WHO-FIC) (Familia de Clasificaciones Internacionales de la OMS) y es publicada y revisada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta clasificación CIE también permite conocer a nivel internacional los datos estadísticos relacionados con morbilidad y mortalidad. La lista CIE-10 tiene su origen en la «Lista de causas de muerte», cuya primera edición editó el Instituto Internacional de Estadística en 1983. CIE-10 determina los códigos utilizados para clasificar las enfermedades, síntomas, hallazgos anormales, denuncias, circunstancias sociales, causas externas y daños de la enfermedad. Cada condición de salud puede ser asignada a una categoría y recibir un código de hasta seis caracteres de longitud (en formato de X00.00). Cada una de las categorías puede incluir un grupo de enfermedades similares (Calandre-Hoenigsfeld, Bermejo-Pareja 2011). Ejemplos:

- IIC00-D48 Neoplasias
- VIG00-G99 Enfermedades del sistema nervioso
- VIIIH60-H95 Enfermedades del oído y de la apófisis mastoideas
- XVIIQ00-Q99 Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.
- Anexo: CIE-10 Capítulo XVII: Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas
- Q00-Q09 Enfermedades congénitas del sistema ner-

- vioso
- Q10-Q18 Enfermedades congénitas de los ojos, cara y cuello
- Q35-Q38 Malformaciones de labios, boca y paladar
- Q90-Q99 Anormalidades cromosómicas no clasificadas.

En esta clasificación CIE 10, la hipoacusia es una de sus características más común en la mayoría de las alteraciones auditivas hereditarias de carácter sindrómico. Los síndromes más comunes que cursan con hipoacusia sindrómica recogidos en CIE-10 son:

- Síndrome Alcohólico fetal. Hiperactividad. Dificultad de integración social.
- Síndrome Alport. Problemas al riñón.
- Síndrome Branquiootorenal. Quistes en el cuello y problemas al riñón.
- Síndrome Cogan. Queratitis intestinal con disfunción audiovestibular.
- Síndrome de Down, trisomía 21. Anomalías en oído externo y medio, disfunción audiovestibular.
- Síndrome de Edward o trisomía 18. Alteraciones de oído medio.
- Síndrome Flynn-Aird. Anomalías esqueléticas, retraso mental.
- Síndrome Jervell y Lange-Nielsen. Problemas al corazón.
- Síndrome Neurofibromatosis tipo 2. Tumores del nervio auditivo y del equilibrio.
- Síndrome Pendred. Aumento del volumen de la tiroides.
- Síndrome Pierre-Robin. Anomalías en la cara, la boca, mandíbula.
- Síndrome de Patau trisomía 13-15. Estenosis de conducto auditivo externo, alteraciones de oído medio.
- Síndrome de Prader-Willi.
- Síndrome Stickler. Rasgos faciales irregulares, problemas oculares, artritis.
- Síndrome Treacher-Collins. Micrognacia, ausencia de párpados, paladar hendido.

- Síndrome de Turner. Configuración cromosómica XO. Aplasia gonadal, enanismo, displasia de Mondini, trastrono tubárico, otitis media.
- Síndrome Ujieres. Ceguera progresiva.
- Síndrome de Usher tipo I y Síndrome de Usher tipo II. Ceguera progresiva, disfunción audiovestibular.
- Síndrome Waardenburg. Cambios en la pigmentación de la piel.

2. Hipoacusia o sordera no sindrómica

La pérdida de audición o sordera no sindrómica se define como única patología que presenta el paciente en el que sólo se ha identificado una pérdida auditiva, y no presenta otras alteraciones funcionales. Este tipo de hipoacusia genética es más frecuente en la población humana que la hipoacusia o sordera sindrómica y sin embargo es más desconocida, porque no hay características clínicas que permitan distinguir alguna anomalía o malformación asociada a los genes responsables en el momento del nacimiento. La hipoacusia o sordera no sindrómica en general es detectada en el 75% de las pérdidas auditivas genéticas. Respecto a la transmisión de los genes implicados en la pérdida auditiva, un 70% se debe a causas recesivas; 15% a causas dominantes y el 15% restante incluye otras formas de herencia (Rehm et al., 2003; Kawaguchi 2005).

Este tipo de hipoacusia puede manifestarse como una alteración de uno de los aproximadamente 360 genes y 108 loci relacionados con hipoacusias no sindrómicas. Estos loci se nombran con las siglas DFN, "Deafness" sordera en inglés. Varios genes identificados están implicados en la formación y/o función auditiva, otros genes participan en la homeostasis iónica y estructuras de las células ciliadas, otros participan en la interacción entre células, factores de transcripción, matriz extracelular (Vahava et al., 1998; Avraham y Kanaan, 2012). Finalmente hay otros genes identificados, pero aún hoy día, se desconoce su función en la alteración auditiva

Tabla II

Cromosoma	Locus	Gen	Hipoacusia neurosensoral	Molécula codificada
5	DFNA1	DIAPH1	Postlocutiva progresiva	Diaphanous 1
1	DFNA2	CJB3	Postlocutiva progresiva	Conexina 31
17	DFNA3	KCNQ4	Postlocutiva progresiva	KCNQ4
13	DFNA3	CJB2	Postlocutiva progresiva	Conexina 26
7	DFNA5	DFNA5	Postlocutiva progresiva	Pendrina
2	DFNA8/12	TECTA	Prelocutiva Postlocutiva progresiva	Otoferlina
14	DFNA9	COCH	Postlocutiva progresiva	α -Tectorina
X	DFNA11	MYO7A	Postlocutiva progresiva	Miosina VIIA
5	DFNA15	POU4F3	Postlocutiva progresiva	POU4F3

(Castillo et al., 2007; Cabanillas y Cadiñanos 2012).

2.1. Hipoacusia o sordera no sindrómica autosómica dominante: DFNA

La mutación autosómica dominante denominada DFNA, sólo una copia es necesaria para que un individuo sea afectado. La mutación dominante se encuentra en un gen de una copia de los cromosomas del padre. La madre tiene dos copias de cromosomas no alterados, todos sus hijos recibirán una copia no alterada. Por lo tanto, en cada embarazo, hay un 50% de posibilidades de que el niño sufra de hipoacusia.

Los principales genes implicados en este tipo de herencia genética están representados en Tabla II. La mayoría de los loci DFNA causan hipoacusia postlocutiva y tiende a manifestarse en la adolescencia o la edad adulta (Kawaguchi 2005; Castillo et al., 2007; Cabanillas y Cadiñanos 2012).

2.2. Hipoacusia o sordera no sindrómica autosómica recesiva: DFNB

Este tipo de herencia autosómica recesiva es el 75% de las hipoacusias hereditarias. En este tipo de hipoacusia los casos los progenitores pueden ser normooyentes pero poseer los genes heterocigotos. La mutación recesiva se produce cuando la copia alterada de la madre y la del padre se transmiten a un hijo que será afectado. En cada embarazo, existe un 25% de posibilidades de que el niño herede ambas mutaciones, y 75% de probabilidad de ser sano. Esta probabilidad significa que un promedio de 1 entre 4 niños sufrirá de hipoacusia. Los principales genes implicados en hipoacusia no sindrómica hereditaria autosómica recesiva denominada DFNB están representados en Tabla III. En general este tipo de hipoacusia autosómica recesiva suele causar hipoacusia prelocutiva, con grado severo o profundo. Una excepción es el locus DFNB8 que causa una hipoacusia postlocutiva de rápida progresión (Kawaguchi 2005; Castillo et al., 2007; Cabanillas y Cadiñanos 2012).

2.3. Hipoacusia o sordera no sindrómica ligada al sexo: DFN

Estas alteraciones afectan generalmente al varón, por el hecho de poseer un único cromosoma X, con una sola copia del gen mutado. Una mujer debería poseer dos copias del gen mutado. Los loci se denominan DFN. En este tipo de alteraciones genéticas relacionados con hipoacusia o sordera hay identificados cuatro loci en cromosoma X y un loci en el cromosoma Y. Este tipo de hipoacusia es común observar una preservación de la audición en todas las frecuencias (Kawaguchi 2005; Castillo et al., 2007; Cabanillas y Cadiñanos 2012).

2.4. Hipoacusias o sordera no sindrómica de herencia materna: mutaciones de ADN mitocondrial

Las mitocondrias son estructuras citoplasmáticas encargadas de proporcionar energía a las células. La mitocondria tiene su propio ADN, con un conjunto único de genes diferentes de los genes de la célula. La configuración de ADN mitocondrial es lineal y es diferente a la configuración ADN celular. Los genes que provocan la pérdida auditiva provienen de un ADN mitocondrial, diferente al ADN nuclear. La herencia genética afecta se denomina herencia mitocondrial y es transmitida únicamente a través de la madre porque sus gametos son los únicos que poseen mitocondrias en el momento de la fecundación. En el espermatozoide las mitocondrias se encuentran en la cola y en la fecundación del óvulo, solo la cabeza del espermatozoide esta implicada, y por tanto no se heredan nunca las mitocondrias del padre.

Varias enfermedades mitocondriales cursan con hipoacusia y no es usual que sean el único síntoma (Usami et al., 1998; Zweier et al., 2003; Kawaguchi 2005).

Un tipo de herencia genética mitocondrial es la mutación A1555G, causante de una hipoacusia producida por una sensibilidad especial para ototoxicidad inducida por fármacos y productos ototóxicos (Avraham 1998). En la década 1950-1960 se describe por primera vez que tras el uso de escasas dosis de aminoglucósidos en algunos pacientes se presentaban hipoacusias gra-

Tabla III

Cromosoma	Locus	Gen	Hipoacusia neurosensorial	Molécula codificada
13	DFNB1	GJBE2 (cxx26)	Prelingual	Conexina 26
11	DFNB2	MYO7A	Prelingual	Miosina VII A
17	DFNB3	MYO15	Prelingual	Miosina XV
7	DFNB4	PDS	Prelingual	Pendrina
2	DFNB9	OTOF	Prelingual	Otoferlina
11	DFNB21	TECTA	Prelingual	□-Tectorina

ves y severas. En esta época el conocimiento de las hipoacusias de origen genético era aun inexistente y por supuesto no se pensaba en relacionar esta pérdida auditiva con una posible herencia genética que favoreciese una mayor sensibilidad a este tipo de medicamentos. En el año 1998 Karen Avraham y su equipo identifican por primera vez en una familia árabe-israelí la existencia de una mutación en un gen mitocondrial (A1555G) que predisponía a los miembros de dicha familia a toxicidad inducida por aminoglucósidos, incluso con dosis mínimas se producía una hipoacusia (Avraham 1998; Vahava et al., 1998). Estudios posteriores demostraron que esta mutación de ADN mitocondrial corresponde al gen MTRNR1 que codifica para la subunidad 12S del ARN. Los individuos portadores de esta mutación pueden padecer hipoacusia sin tratamiento previo por medicamentos ototóxicos (Ben-Yosef, Friedman, 2003; Brownstein y Avraham 2009). Esta mutación ha sido ampliamente estudiada en otros fenotipos (otros países) Europa (Gasparini et al., 2000) Argentina (Dalamón et al., 2013). En el ámbito definido como área de países mediterráneos, es interesante constatar que países como España (Castillo et al., 2003) e Italia (Berrettini et al., 2008) se han identificado poblaciones portadoras de la misma mutación. Estos estudios deducen que aproximadamente el 5-10% de los pacientes con lesiones cocleares por aminoglucósidos presenta esta mutación en su ADN mitocondrial. La incidencia de esta mutación en los enfermos españoles (8-10%) es más elevada que en los países de nuestro entorno (5,4% en Italia).

3. Hipoacusias de herencia genética multifactorial

Herencia poligénica relacionada con alteración de diferentes genes. La presbiacusia es considerada como una hipoacusia de herencia multifactorial (Bartolomé et al., 2001, 2002a; 2002b, 2009); (Castillo et al., 2006).

Anomalías o alteraciones más frecuentes que causan hipoacusia severa o sordera.

- **Anomalías de pabellón auditivo** en general provocan sordera sindrómicas:
- **Macrotia:** La distancia entre helix y antihelix esta

aumentada y puede provocar el desplegamiento del pabellón (síndrome de Turner)

- **Microtia** sordera según el tipo de deformidad, por ausencia de pabellón y/o conducto auditivo externo.
- **Atresia de conducto auditivo externo** afectando a estructuras de oído medio (cadena de huesecillos, membrana timpánica)
- **Displasias de oído medio** afectando a cadena de huesecillos, membrana timpánica.
- **Displasia de Mondini o displasia del laberinto óseo y membranoso**, agenesia de la espira media y apical cocleares. Los canales semicirculares hipoplásicos o aplásicos. Esta displasia puede ser monolateral o bilateral y es responsable de hipoacusia neurosensorial observada en diferentes síndromes (trisomía 18, trisomía 13, Síndrome de Moebius, síndrome de Goldenhar, síndrome de Pendred).

Conexinas e hipoacusia de herencia genética no sindrómica

Las conexinas son proteínas que forman canales iónicos intercelulares, atravesando dos membranas plasmáticas contiguas lo que les permite poner en comunicación directa los citoplasmas de las células adyacentes. El canal o poro formado permite difundir iones y metabolitos. Estas conexinas están presentes en la gran mayoría de los tejidos y tipos celulares y participan en otros procesos en el control de la proliferación y la diferenciación celular, la transmisión de señales eléctricas, la coordinación de la actividad metabólica y el mantenimiento de la homeostasis celular (Rabionet et al., 2002; Nickel y Forge 2008; Martinez et al., 2009).

Conexina 26

Una de las conexinas mas conocida y relacionada con hipoacusia de origen genético no sindrómico es la Cx26. El gen que sintetiza esta conexina esta localizado en el cromosoma 13 y es el responsable del 50% de todos los casos de hipoacusia auditiva no sindrómica recesiva (Zelante et al., 1997; Avraham 2001). Este gen se expresa en estra vascular, prominencia espiral, y limbo espiral. En el oído interno la Cx26 está implicada en el flujo de iones K⁺ en oído interno, afectando

Tabla IV

Patología	Gen	Proteína	Herencia
Afectación en formación de mielina / Hipoacusia neurosensorial	Cx26	GJB2	Autosómica recesiva/ Autosómica dominante
Afectación en formación de mielina / Hipoacusia neurosensorial	Cx30	GJB6	Autosómica recesiva/ Autosómica dominante
Enfermedades de la piel / Hipoacusia neurosensorial	Cx26	GJB2	Autosómica dominante
Enfermedades de la piel / Hipoacusia neurosensorial	Cx30	GJB6	Autosómica dominante

a la producción de endolinfa y ausencia de potencial endococlear.

En el ratón deficiente en Cx26 se observa una degeneración completa del órgano de Corti al verse interrumpida la vía de comunicación intercelular que participa en el reciclaje de los iones K⁺ en la endolinfa (Nickel y Forge 2008). La alteración K⁺ impide la posibilidad de crear uniones intercelulares tipo Gap, y por tanto no se pueden reciclar estos iones K⁺ en la endolinfa, no se produce la repolarización y provoca una degeneración del órgano de Corti (Nickel y Forge 2008).

Las patologías genéticas asociadas a las conexinas son reconocidas como “conexinopatías” (ver tabla IV).

En la actualidad hay identificadas cuatro conexinopatías que se expresan en el oído interno, la Cx26, Cx30, Cx30.3 y Cx31. Una mutación en alguna de estas conexinas puede causar hipoacusia o sordera neurosensorial, de forma aislada o asociada a alteraciones en la piel (Rabionet et al., 2002; Feldmann et al., 2005). Estudios de Liu et al. (2014) ponen de manifiesto la implicación de la conexina 43 en el mantenimiento y la resistencia de las neuronas del ganglio espiral, a degenerar o desaparecer definitivamente, favoreciendo la relación del nervio coclear y los núcleos cocleares.

Las mutaciones de Cx26 pueden manifestarse de forma recesiva o de forma dominante.

La **mutación recesiva en el gen de la Cx26** provoca una pérdida profunda de audición prelocutiva cuando coinciden dos copias alteradas (Tabla V). Este tipo de mutación es la principal causa de hipoacusia o sordera congénita en la población.

La **mutación dominante del gen Cx26** basta con una copia alterada para causar pérdida auditiva. Este tipo de mutación es menos frecuente y en general son **hipoacusias de origen sindrómico**, manifestándose pérdida de audición de aparición tardía con alteraciones de la piel y de los epitelios (Feldmann et al., 2005) (Tabla IV).

Ciertas mutaciones de Cx26 son más comunes dentro de poblaciones específicas. Una mutación, llamada “**35delG**”, se manifiesta principalmente en la población caucásica, donde se calcula que entre el 2% y el 3% de las personas tienen al menos una copia alterada del gen. Esta mutación se denomina 35delG porque la guanina que se encuentra ubicada en la posición 35 de la secuencia ha sido eliminada.

Otra mutación, denominada **167delT**, es común en la población judía Ashkenazi, donde 1 de cada 20 personas tienen al menos una copia alterada. Al igual que la mutación anterior, el nombre 167delT significa que la timina que se encuentra en la posición 167 de la secuencia de la Cx26 ha sido eliminada.

No todos los cambios de secuencias en el gen de Cx26 causan pérdida de la audición. Generalmente, las mutaciones en el gen de Cx26 son recesivas, esto significa que ambas copias del gen deben tener mutaciones que causen hipoacusia o sordera.

Las mutaciones en las otras conexinas cocleares Cx30, Cx30.3 y Cx31 son menos frecuentes, se han diagnosticado hipoacusias neurosensoriales genéticas recesivas

por una mutación recesiva en la Cx26 en un alelo y otra mutación en la conexina 30 (Cx30) o en la conexina 31 (Cx31), sugiriendo una interacción funcional entre ellas a nivel de oído interno.

Conexina 30

La conexina 30 (Cx30) se encuentra en los tejidos de la cóclea y en otros tejidos como la piel. Cx30 desempeña un papel fundamental en la homeostasis K⁺ en la repolarización celular. La ubicación del gen que la codifica GJB6, y es muy cercana al GJB2 que codifica Cx26. Esta proximidad permite que se produzca una hipoacusia o sordera progresiva por alteración en GJB2 para Cx26 y en GJB6 para Cx30. El 76% de la secuencia de aminoácidos de Cx26 y Cx30 son idénticas, su diferencia está en los 37 aminoácidos adicionales que posee Cx30 (Marlin et al., 2005; Castillo et al., 2005; 2007).

Conexina 31

Las alteraciones en conexina 31 (Cx31) produce hipoacusia no sindrómica autosómica dominante o recesiva, se encuentra localizada en el brazo corto del cromosoma 1 (Rabionet et al 2000; Huesca y Domínguez, 2001; López-Bigas et al., 2001; 2005).

Conexina 43

Esta conexina 43 (Cx43) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 6 y es la proteína más recientemente descubierta en el oído interno (Liu et al.2001). En el oído interno, Cx43, se encuentra en las neuronas amielínicas y células satélite del ganglio espiral (Liu et al., 2014). Esta conexina podría estar implicada en la supervivencia y la resistencia a degenerar las neuronas del ganglio espiral (Liu et al., 2014). Esta resistencia a la supervivencia neuronal podría justificarse por el mantenimiento de las gap junctions (Martinez et al., 2009) en las células satélite que preservarían el nervio auditivo después de un implante coclear, permitiendo conectar el implante con el nervio auditivo intacto y este a su vez con la vía auditiva (Liu et al., 2014).

La hipoacusias o sordera no sindrómica puede ser causada por genes con expresión diferente según las razas, y el número de genes involucrados está creciendo con bastante rapidez. Esto significa, que a medida que se descubren nuevos genes, también aumenta el número de pruebas genéticas para localizar la hipoacusia. Estas son las razones por las cuales la interpretación de los resultados de una prueba genética no siempre es sencilla.

Conclusiones

1. Las conexinas son proteínas presentes en todos los tejidos. Estas proteínas forman canales iónicos intercelulares, permitiendo poner en contacto los citoplasmas de células adyacentes. Alteraciones estructurales de estas proteínas están asociadas a patologías de origen genético, denominadas “conexinopatías”.
2. Las conexinas presentes en el oído son Cx26, Cx30, Cx30.3, Cx31 y Cx43. Algunas conexinopatías de

oído interno generadas por Cx26, Cx30, Cx30.3 y Cx31 ponen de manifiesto una modificación en los canales de K⁺. Estos canales son indispensables para la generación de un potencial de acción y por tanto de la transmisión de mensaje sonoro.

3. Una mutación en alguna de las conexinas Cx26, Cx30, Cx30.3 y Cx31 puede causar hipoacusia o sordera neurosensorial, de forma aislada o asociada a otras patologías derivadas de la alteración de epitelios como la piel, o epitelio renal.
4. La expresión génica, así como las mutaciones de genes o alelos responsables de las conexinopatías varía según las distintas razas humanas. Esta gran variedad de genes implicados en las conexinopatías en oído interno dificulta el estudio de las hipoacusias de origen genético.
5. La Cx43 en el oído interno, esta relacionada con las células satélites y neuronas amielínicas del ganglio espiral, favoreciendo la resistencia a la degeneración neuronal.

Bibliografía

1. **Angulo, C.M., Gallo-Terán, J., Señaris, B., Fontalva, A., Gonzales-Aguado, R., Fernandez-Luna, J. L.** (2011) Prevalencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 en pacientes con hipoacusia postlocutiva sin antecedentes familiares de sordera. *Acta Otorrinolaringol. Esp*; 62(2), 83-86.
2. **Avraham, K.B.** (1998). Hear come more genes!. *Nat Med*, 4(11),1238-1239.
3. **Avraham, K.B.** (2001). Inherited connexin mutations associated with hearing loss. *Cell Commun Adhes*, 8(4-6), 419-24.
4. **Avraham, K.B., Kanaan, M.J.** (2012). Genomic advances for gene discovery in hereditary hearing loss. *Basic Clin Physiol Pharmacol*. 723(3), 93-7.
5. **Bartolome, M.V., Vago, P., Gil-Loyzaaga, P., Humbert, G., Joubert-Caron, R., Pujol, R., Lenoir, M.** (1999). Sequential changes in anti-Gal-1 staining of the rat organ of Corti following amikacin exposure. *Brain Res*, 822, 43-51.
6. **Bartolome, M.V., Maestre, L., Gil-Loyzaaga, P.** (2001). Galectine-1 expression in the cochlea of C57/BL/6 mice during aging. *NeuroReport*, 12, 3107-3110.
7. **Bartolomé, M.V., Casanova, L., Carricondo, F., del Castillo, E., Jorcano, J.L., Gil-Loyzaaga, P.** (2002a). Abnormal cochlea linked to deafness in transgenic mice expressing human cytokeratin K8. *Histol Histopathol*, 17(3), 827-36
8. **Bartolome, M.V.; Castillo, E., Maestre, L., Carricondo, F., Poch-Broto, J., Gil-Loyzaaga, P.** (2002b). Effects of aging on C57BL/6J mice: An electrophysiological and morphological study. *Adv. Otorhinolaryngol*, 59, 106-111.
9. **Bartolome, M.V., Zuluaga, P., Carricondo, F., Gil-Loyzaaga, P.** (2009). Immunocytochemical detection of synaptophysin in C57BL/6 mice cochlea during aging process. *Brain Res Rev*, 60(2), 341-8.
10. **Bartolome MV.** (2012). Qué se sabe de la cóclea?. *Actas de IX Congreso de la Asociación Española de Audiología*. pp 11-21.
11. **Berrettini, S., Forli, F., Passetti, S., Rocchi, A., Pollina, L., Cecchetti, D., Mancuso, M., Siciliano, G.** (2008). Mitochondrial non-syndromic sensorineural hearing loss: a clinical, audiological and pathological study from Italy, and revision of the literature. *Biosci Rep*, 28 (1), 49-59.
12. **Ben-Yosef, T., Friedman, T.B.** (2003). The genetic bases for syndromic and nonsyndromic deafness among Jews. *Trends Mol Me*, 9(11):496-502.
13. **Brownstein, Z., Avraham, K.B.** (2009). Deafness genes in Israel: implications for diagnostics in the clinic. *Pediatr Res*, 66(2),128-34.
14. **Cabanillas, R., Cadiñanos, J.** (2012) Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 63(3), 218-229.
15. **Calandre-Hoenigsfeld, L., Bermejo-Pareja, F.** (2011). Síntomas y síndromes de difícil clasificación en una serie ambulatoria de 5.398 pacientes neurológicos diagnosticados según la CIE-10. *Rev Neurol*, 53 (9), 513-523.
16. **Castillo del, F.J., Rodríguez-Ballesteros, M., Martín, Y., Arellano, B., Gallo-Terán, J., Morales-Angulo, C., Ramírez-Camacho, R., Tapia, M.C., Solanellas, J., Martínez-Conde, A., Villamar, M., Moreno-Pelayo, M.A., Moreno, F., Castillo del, I.** (2003). Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss. *J Med Genet*. 40, 632-636.
17. **Castillo del, F.J., Rodríguez-Ballesteros, M., Alvarez, A., Hutchin, T., Leonardi, E.,Oliveira, C.A.,Azaiez, H.,Brownstein, Z., Avenarius, M.R., Marlin, S., Pandya, A., Shahin, H., Siemering, K.R, Weil, D., Wuyts, W., Aguirre, L.A., Martín, Y., Moreno-Pelayo, M.A.,Villamar, M.,Avraham, K.B., Dahl, H.H., Kanaan, M., Nance, W.E., Petit, C., Smith, R.J., Van Camp, G., Sartorato, E.L., Murgia, A., Moreno, F., del Castillo, I.J.** (2005). A novel deletion involving the connexin-30 gene, del(GJB6-d13s1854), found in trans with mutations in the GJB2 gene (connexin-26) in subjects with DFNB1 non-syndromic hearing impairment. *Med Genet*. 42(7), 588-94.
18. **Castillo del, E., Carricondo, F., Bartolomé, M.V., Vicente-Torres, A., Poch Broto, J., Gil-Loyzaaga, P.** (2006). Presbycusis: neural degeneration and aging on the auditory receptor of C57/BL6J mice. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 57(9), 383-387.
19. **Castillo del I, Moreno-Pelayo, M.A., Moreno-Herrero, F.** (2007). Bases genéticas de las hipoacusias. En *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. Tomo II. Otolología. Eds: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana Capítulo 119. Pp 1719-1742.,
20. **Christie, K.W., Eberl, D.F.** (2014). Noise-induced hearing loss: new animal models. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 22(5):374-83.
21. **EUROCAT Statistical Monitoring Report – 2009.** Uploaded to EUROCAT website January 2012) EUROCAT Joint Action 2011-2013 is funded by the Public Health Programme 2008-2013 of the European Commission. www.eurocat-network.eu
22. **Dalamón, V., Wernert, F.M., Lotersztejn, V.C., Patricio O. Craig, P.O., Reynoso, R., Barteik, M.E.** (2013). Identification of four novel connexin 26 mutations in non-syndromic deaf patients: genotype-phenotype analysis in moderate cases. *Mol Biol Rep*, 40, 6945-6955.
23. **Feldmann, D., Denoyelle, F., Blons, H.,Lyonnet, S., Loundon, N., Rouillon, I., Hadj-Rabia, S., Petit, C., Couderc, R., Garabédian, E.N., Marlin,S.** (2005). The GJB2 mutation R75Q can cause nonsyndromic hearing loss DFNA3 or hereditary palmoplantar keratoderma with deafness. *Am J Med Genet*, 137(2), 225-7.
24. **Fontané-Ventura, J.** (2005). Deficit auditivo. Retraso en el habla de origen audígeno *J. Rev Neurol*, 41 (Supl 1), S25-S37.
25. **Gasparini, P., Rabionet, R., Barbuji, G., Melchionda, S., Petersen, M., Brøndum-Nielsen, K., Metspalu, A., Oitmaa E., Pisano, M., Fortina, P., Zelante, L., Estivill, X.** (2000). High carrier frequency of the 35 del G deafness mutation in European populations. *Genetic Analysis Consortium of GJB2 35 del G*. *Eur J Hum Genet*, 8, 19-23.

26. Guillén-Navarro, E., Ballesta-Martínez, M.J. (2011). Genética y enfermedad. Concepto de genética médica. *Nefrología*, 2(1), 3-10.
27. Kawaguchi, K. (2005). Hipoacusia de causa genética. *Re. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza y Cuello*, 65,39-44.
28. Huesca F, Domínguez J.E. (2001). Genes, proteínas y mutaciones involucradas en la fisiopatología de la audición. *Anales de Otorrinolaringología Mexicana*, 4, 17-21.
29. Kawaguchi, K. (2005). Hipoacusia de causa genética. *Re. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza y Cuello*, 65, 39-44.
30. Lenz, D.R., Karen B. Avraham K.B. (2011). Hereditary hearing loss: From human mutation to mechanism. *Hearing Res*, 281(1-2), 3-10.
31. Liu, X.Z., Xia, X.J., Adams, J., Chen, Z.Y., Welch, K.O., Tekin, M., Ouyang, X.M., Kristiansen, A., Pandya, A., Balkany, T., Arnos, K.S., Nance, W.E. (2011). Mutations in GJA1 (connexin 43) are associated with non-syndromic autosomal recessive deafness. *Hum Mol Genet*, 10(25), 2945-51.
32. Liu, W., Glueckert, R., Linthicum, F.H., Rieger, G., Blumer, M., Bitsche, M., Pechriggl, E., Rask-Andersen, H., Schrott-Fischer, A. (2014). Possible role of gap junction intercellular channels and connexin 43 in satellite glial cells (SGCs) for preservation of human spiral ganglion neurons: A comparative study with clinical implications. *Cell Tissue Res*, 355(2):267-78.
33. López-Bigas, N., Olivé, M., Rabionet, R., Ben-David, O., Martínez-Matos, J.A., Bravo, O., Banchs, I., Volpini, V., Gasparini, P., Avraham, K.B., Ferrer, J., Arbonés, M.L., Estivill, X. (2001). Connexin 31 (GJB3) is expressed in the peripheral and auditory nerves and causes neuropathy and hearing impairment. *Hum Mol Genet*, 10(9):947-52.
34. López-Bigas, N., Audit, B., Ouzounisa, Ch., Parrab, G. Guigo, R. (2005). Are splicing mutations the most frequent cause of hereditary disease? *FEBS Letters*, 579, 1900-1903.
35. Marlin, S.D. Feldmann; D., Blons, H., Loundon, N., Rouillon, I., Albert, S., Chauvin, P., Garabédian, E.N., Couderc, R., Odent, S., Joannard, A., Schmerber, S., Delobel, B., Leman, J., Journel, H., Catros, H., Lemarechal, C., Dollfus, H., Eliot, M.M., Delaunoy, J.L., David, A., Calais, C., Drouin-Garraud, V., Obstoy, M.F., Goizet, C., Duriez, F., Fellmann, F., Hélias, J., Vigneron, J., Montaut, B., Matin-Coignard, D., Faivre, I., Baumann, C., Lewin, P., Petit, C., Denoyelle, F. (2005). GJB2 and GJB6 mutations: genotypic and phenotypic correlations in a large cohort of hearing impaired patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131, 481-7.
36. Martínez, A., Acuña, R., Figueroa, V., Miripillan, J., Nicholson, B. (2009). Gap Junction Channels Dysfunction In Deafness And Hearing Loss. *Antioxid Redox Signal*, 11 (2), 309-322.
37. Nickel, R., Forge, A. (2008). Gap junctions and connexins in the inner ear: their roles in homeostasis and deafness. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 16(5), 452-7.
38. Oliva, R., Ballesta, F., Oriola, J., Clariá, J. (2008) *Genética Médica*. Diaz de Santos Ediciones. Barcelona.
39. Passarge, E. (2010). *Genética. Texto y Atlas (3ª Ed.)*. Madrid: Médica Panamericana.
40. Pierce B.A. (2009) *Genética. Un enfoque conceptual (3ª Ed.)* Madrid: Médica Panamericana.
41. Rabionet, R., Gasparini, P., Estivill, X. (2000). Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beta connexins. *Hum Mutat*, 16(3), 190-202.
42. Rabionet, R., López-Bigas, N., Arbonès, M.L., Estivill, X. (2002). Connexin mutations in hearing loss, dermatological and neurological disorders. *Trends in molecular medicine*, 8 (5), 205-212.
43. Rehm, H.L., Williamson, R.E., Keena, M.A., Corey, D.P., Korf, B.R. (2003), *Comprendiendo la genética de la sordera. Una guía para los pacientes y sus familias*. Harvard Medical School Center for Hereditary Deafness.
44. Usami, S.I., Abe, S., Shinkawa, H., Kimberling, W.J. (1998). Sensorineural hearing loss caused by mitochondrial dna mutations: special reference to thea1555g mutation. *J. Commun. Disord*, 31, 423-435.
45. Vahava, O., Morell, R., Lynch, E.D., Weiss, S., Kagan, M.E., Ahituv, N., Morrow, J.E., Lee, M.K., Skvorak, A.B., Morton, C.C., Blumenfeld, A., Frydman, M., Friedman, T.B., King, M.C., Avraham, K.B. (1998). Mutation in transcription factor POU4F3 associated with inherited progressive hearing loss in humans. *Science*, 279(5358), 1950-1954.
46. World Health Organization (2006) WHO primary ear and hearing care training resource advanced level. http://www.who.int/pbd/deafness/activities/hearing_care/en/
47. World Health Organization (2013) Multi-country assessment of national capacity to provide hearing care. http://www.who.int/publications/WHOReportHearingCare_Englishweb.pdf?ua=1
48. Zelante, I., Gasparini, P., Estivill, X., Melchionda, S., D'Agruma, L., Govea, N., Milá, M., Della Monica, M., Lutfi, J., Shohat, M., Mansfield, E., Delgrosso, K., Rappaport, E., Surrey, S., Fortina, P. (1997). Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet*, 6, 1605-1609.
49. Zweier, C., Temple, I.K., Beemer, F., Zackai, E., Lerman-Sagie, T., Weschke, B., Anderson, C.E., Rauch, A. (2003). Characterisation of deletions of the ZFX1B region and genotype-phenotype analysis in Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet*, 40, 601-605

