

## ETIOLOGÍA DE LA HIPOACUSIA SEVERA/PROFUNDA BILATERAL PRE/PERILOCUTIVA EN CANTABRIA

C. MORALES-ÁNGULO\*, J. GALLO-TERÁN, N. AZUARA, J. RAMA QUINTELA

\*SERVICIO DE ORL. HOSPITAL SIERRALLANA. TORRELAVEGA.

SERVICIO DE ORL. HOSPITAL MARQUÉS DE VALDECILLA. SANTANDER.

### RESUMEN

**O**bjetivo: Conocer las causas implicadas en el desarrollo de hipoacusia bilateral severa/profunda de inicio en la infancia. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de hipoacusia bilateral severa/profunda pre/periocutiva en los Servicios de ORL del Hospital Sierrallana (Torrelavega) y Marqués de Valdecilla (Santander) en la Comunidad de Cantabria durante los últimos 20 años. **Resultados:** Cien pacientes fueron diagnosticados de hipoacusia severa/profunda bilateral pre/periocutiva durante dicho periodo. La etiología más frecuentemente encontrada fue hereditaria (49%),

seguida de la hipoxia severa perinatal (11%), ototoxicidad (5%), meningitis (3%), hiperbilirrubinemia (3%) y rubéola (2%). En un 21% de los casos no se llegó a determinar la etiología de la misma. **Conclusiones:** Actualmente las causas más frecuentes de hipoacusia severa/profunda en la infancia en nuestro medio son la hereditaria y los trastornos perinatales. Es infrecuente la secundaria a problemas infecciosos. Es probable que con la generalización en la realización de estudios genéticos el número de casos de etiología desconocida disminuya de forma importante en el futuro.

**PALABRAS CLAVE:** Etiología. Hipoacusia. Infancia. Prelocutivo. Hereditario.

### ABSTRACT

#### ETIOLOGY OF SEVERE/PROFOUND, PRE/PERILINGUAL BILATERAL HEARING LOSS IN CANTABRIA (SPAIN)

**O**bjetivo: To know the etiology of preperilingual bilateral hearing loss in children. **Materials and methods:** All the patients diagnosed with bilateral severe/profound, pre or perilingual hearing loss at Sierrallana and Marqués de Valdecilla Hospitals (Cantabria, Spain) during the last 20 years were included in this study. **Results:** A hundred patients were diagnosed with bilateral severe/profound pre/perilingual hearing loss. The most frequent eti-

ology was hereditary (49%), followed by severe perinatal hypoxia (11%), ototoxicity (5%), meningitis (3%), hyperbilirubinemia (3%) and rubella (2%). In 21% of cases was not Known. **Conclusions:** The two most frequent etiologies found in severe/profound hearing loss in children in our area were hereditary and non infectious perinatal problems. Infectious disease were scarce. Will decrease when genetic test were used as clinical basis.

**KEY WORDS:** Etiology. Hearing loss. Children. Prelingual. Hereditary.

Correspondencia: Carmelo Morales Angulo. Alto de Veneras nº8. 39478 Puente Arce. Cantabria.

E-mail: cmorales@mundivisa.es

Fecha de recepción: 29-1-2004

Fecha de aceptación: 27-8-2004

## INTRODUCCIÓN

La hipacusia severa/profunda bilateral prelocutiva o perilocutiva es aquella pérdida auditiva mayor de 70 db. de media en frecuencias conversacionales que se inicia antes o alrededor del desarrollo del lenguaje<sup>1</sup>. La prevalencia de la misma en España es similar a la de otros países industrializados, afectando aproximadamente a 1/1.000 individuos<sup>2,3</sup>, lo que supone la aparición de unos 400 casos nuevos al año en nuestro país. Actualmente se estima que más del 50% de los mismos son de origen genético. El resto se debe, sobre todo, a trastornos relacionados con el parto como la anoxia neonatal y la hiperbilirrubinemia, infecciones intrauterinas (toxoplasmosis, rubéola y citomegalovirus), meningitis, hipotiroidismo, y medicamentos ototóxicos<sup>2</sup>. Sin embargo, no existen datos recientes sobre la importancia real de estos factores en el desarrollo de la hipacusia severa/profunda en España.

El objetivo de nuestro estudio fue conocer las causas implicadas en el desarrollo de la hipacusia bilateral severa/profunda pre/perilocutiva en Cantabria.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de hipacusia bilateral severa/profunda pre/perilocutiva en el Servicio de ORL del Hospital Sierrallana (Torrelavega) y Marqués de Valdecilla (Santander) en la Comunidad de Cantabria desde el año 1983 hasta el año 2003. De las historias clínicas se recogieron los siguientes datos: raza, sexo, antecedentes de consanguinidad, etiología más probable, historia perinatal, historia familiar de hipacusia o patología sindrómica, severidad de la pérdida auditiva<sup>1</sup>, tipo de hipacusia (neurosensorial, trasmisión o mixta), perfil audiometría<sup>4</sup>, y resultados de los estudios de laboratorio y radiológicos realizados. Los criterios utilizados para considerar el origen genético como la causa de la hipacusia fue la presencia de cualquiera de los siguientes supuestos: 1) Detección mediante estudio genético de una mutación causante de hipacusia neurosensorial, 2) Presencia de antecedentes familiares confirmados de hipacusia con características similares a las presentadas por el enfermo (esto es, hipacusia neurosensorial severa/profunda bilateral pre o perilocutiva). Se excluyeron los pacientes en los que no se encontró en la historia clínica una au-

diometría tonal o potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) que confirmasen la severidad de la hipacusia.

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos y analizados con el programa estadístico SPSS 8.0.

## RESULTADOS

Cien pacientes (61 varones y 39 mujeres) fueron diagnosticados de hipacusia bilateral severa/profunda pre/perilocutiva durante el periodo de estudio. De ellos, 64 pacientes presentaban una hipacusia profunda y 36 severa. En la mayor parte de los casos se trataba de una hipacusia neurosensorial; sin embargo, en dos sujetos la hipacusia era mixta. Un 43% de los pacientes presentaban una curva audiometría de perfil residual, 11% plana, 5% en U, 23% descendente y en el resto no se pudo realizar audiometría tonal por la presencia de patología concomitante (habitualmente retraso mental) y el diagnóstico y gradación de la hipacusia se realizó según al menos 2 PEAT.

Nueve pacientes (9%) eran de etnia gitana. Todos ellos pertenecían a 3 familias en las que existía un alto componente de consanguinidad. Otros 2 pacientes (2%) eran sudamericanos. El resto eran de origen español y mayoritariamente procedentes de la Comunidad de Cantabria.

Cuarenta y nueve pacientes (49%) tenían antecedentes familiares de hipacusia con formas de presentación similar a la del probando. El patrón de herencia en estas familias era autosómico recesivo en 29, autosómico dominante en 3 y de herencia materna en 7 casos.

En 39 pacientes (39%), se realizó un estudio genético en busca de las mutaciones más frecuentes en la población española. Seis pacientes presentaban la mutación A1555G en el ADN mitocondrial, 4 la mutación 35delG en el gen de la conexina 26 y 4 la mutación Q829X del gen de la otoferlina, (estos últimos miembros de la misma familia).

Once pacientes presentaban malformaciones craneofaciales, de los cuales 6 constituyan un síndrome reconocido (tabla 1).

En el 14% de los pacientes la etiología estuvo relacionada con problemas perinatales: en 11 casos por hipoxia severa y en 3 por la presencia de hiperbilirrubinemia grave. En 5 pacientes (5%) la etiología fue infecciosa (secundaria a meningitis en 3 casos y a rubéola en 2).

Los medicamentos ototóxicos estuvieron im-

Tabla 1: Etiología de la hipoacusia severa/profunda bilateral en nuestra serie

Etiología	Nº de casos
Hereditaria	49 (49%)
- No sindrómica:	44 (44%)
- Mutación A1555G*	- 6 (6%)
- Mutación Conexina 26	- 4 (4%)
- Mutación Otoferlina	- 4 (4%)
- Mutación no identificada	- 30 (30%)
- Sindrómica:	5 (5%)
- Usher	- 3 (3%)
- Pendred	- 1 (1%)
- Braquio-oto-renal	- 1 (1%)
Hipoxia-isquemia perinatal	11 (11%)
Síndromes polimalformativos**	6 (6%)
- No identificados	- 5 (5%)
- Asociación Charge	- 1 (1%)
Ototoxicidad aislada	5 (5%)
Meningitis	3 (3%)
Hiperbilirrubinemia	3 (3%)
Rubéola	2 (2%)
No identificada	21 (21%)
TOTAL	100 (100%)

\*En 3 casos exacerbada por aminoglucósidos  
\*\*Sin causa demostrada (como teratogenos, hereditario, infecciosa, etc.)

plicados en la etiología en 9 pacientes, de los cuales 3 eran portadores de la mutación A1555G, responsable de hipersensibilidad a los mismos<sup>5</sup>. Otro paciente tenía antecedentes familiares de hipoacusia por vía materna, aunque no era portador de la mutación A1555G, y en los 5 individuos restantes no existían datos de sospecha de una predisposición genética para la ototoxicidad por aminoglucósidos.

Se realizó una tomografía computarizada (TC) de oído interno a 23 pacientes, encontrándose únicamente en un paciente con un síndrome braquio-oto-renal (BOR) una malformación de oído interno.

La etiología pudo ser determinada en 79 pacientes (79%) y se resume en la tabla 1.

## DISCUSIÓN

La búsqueda de la causa de la hipoacusia severa/profunda en la infancia puede incluir una evaluación extensa, incluyendo una historia y exploración física, múltiples estudios de laboratorio, estudio mediante TC y/o resonancia magnética (RM), y consultas con otras especialidades. Estas exploraciones suelen ser bastante costosas; sin embargo, pocas veces contribuyen a identificar la causa de la hipoacusia. Los resultados de estudios previos sugieren que la evaluación diagnóstica de un niño con hipoacusia debería basarse en una completa historia clínica y examen físico, realizando únicamente estudios de laboratorio y radiológicos seleccionados según la sospecha<sup>6,7</sup>. Estudios recientes sugieren que la TC de alta resolución es la prueba que mayor información aporta a la hora de identificar trastornos subyacentes causantes de la hipoacusia<sup>8,9</sup>.

Actualmente se considera que más del 50% de los casos de hipoacusia severa/profunda pre-perilocutiva son de origen genético, un 70% de los cuales se manifiesta sin síntomas ni signos asociados (formas no sindrómicas). En nuestro país se ha encontrado que la mutación 35delG en el gen de la conexina 26, la mutación Q829X en el gen de la otoferlina y la mutación A1555G del ADN mitocondrial constituyen las mutaciones más frecuentes causantes de hipoacusia no sindrómica<sup>5,10</sup>. En Japón la mutación A1555G del ADN mitocondrial constituye una causa frecuente de hipoacusia profunda, de inicio prelocutivo<sup>11</sup>. En España esta misma mutación tiene una gran prevalencia y es probablemente la causa más frecuente de hipoacusia familiar postlocutiva. Según los resultados de nuestro estudio la mutación A1555G puede ser también una causa frecuente de hipoacusia pre o perilocutiva. Otras mutaciones frecuentemente encontradas en nuestra serie han sido las del gen de la conexina 26, que constituyen la causa más frecuente de hipoacusia de origen hereditario en la infancia<sup>7,12</sup>. Por otra parte, la mutación Q829X en el gen de la otoferlina, encontrada en 4 miembros de una misma familia en nuestro trabajo, ha sido implicada en el desarrollo de neuropatía auditiva<sup>13</sup>. Sin embargo, ninguno de los 4 pacientes que portaban esta mutación cumplían criterios de neuropatía auditiva. Un grupo importante de pacientes de nuestra serie presentaban antecedentes familiares de hipoacusia de características similares (hipoacusia neurosensorial pre o perilocutiva severa/profunda) en los

cuales el estudio genético fue negativo o bien no fue realizado.

Dentro de la hipoacusia sindrómica de origen genético el cuadro más frecuentemente encontrado en nuestra serie ha sido el Síndrome de Usher en 3 pacientes, lo que confirma lo reseñado en estudios previos sobre la alta frecuencia de este cuadro<sup>14</sup>. También han sido frecuentes otros trastornos sindrómicos sin antecedentes familiares y sin datos sugestivos de una causa familiar. La identificación de cuadros sindrómicos asociados a hipoacusia es importante, porque puede permitir el diagnóstico precoz de complicaciones asociadas y su tratamiento (por ejemplo muerte súbita en pacientes con Síndrome de Jervell-Lange-Nielsen).

Llama la atención en nuestro estudio el alto porcentaje de pacientes de raza gitana, a pesar de que en nuestra comunidad es un colectivo minoritario (<1%). Esto se debe a la alta consanguinidad de los miembros del mismo y a que la mayor parte de las hipoacusias severas/profundas de la infancia tengan, como hemos comentado, una herencia autosómica recesiva.

La segunda causa más frecuente de hipoacusia severa/profunda en nuestro trabajo fue la presencia de hipoxia neonatal severa. Estos pacientes además de hipoacusia presentaban en más de la mitad de los casos trastornos neurológicos asociados. La ototoxicidad, bien de forma aislada o asociada a la presencia de la mutación A1555G del ADN mitocondrial, ha sido también una causa frecuentemente encontrada en nuestro estudio, a diferencia de otros trabajos en los que constituye una etiología infrecuente<sup>6,15-17</sup>.

Otras causas que tradicionalmente han sido consideradas comunes en el desarrollo de hipo-

acusia neurosensorial en la infancia, como la hiperbilirrubinemia, meningitis o rubéola, han estado implicadas en un escaso número de casos en nuestra serie, similar a lo encontrado en otros trabajos<sup>15-17</sup>.

En un 21% de nuestros pacientes no se pudo determinar la causa de la hipoacusia. La mayor parte de los mismos tenía una pérdida auditiva neurosensorial bilateral y simétrica, sin factores de riesgo asociados. Esto hace pensar que, a pesar de la ausencia de antecedentes familiares de hipoacusia, la causa de la pérdida de audición sea genética, con una transmisión autosómica recesiva. En otros estudios se encuentra un porcentaje de casos similares en los que no se pudo determinar la etiología<sup>6,15-17</sup>.

## CONCLUSIONES

La etiología más frecuente de la hipoacusia severa/profunda bilateral pre/perilocutiva en nuestro medio es hereditaria, sobre todo no sindrómica. Otras causas frecuentemente implicadas en el desarrollo de la misma son los trastornos perinatales como la anoxia/hipoxia perinatal y la hiperbilirrubinemia, y la ototoxicidad. Gracias a las campañas de vacunación actualmente es infrecuente la hipoacusia secundaria a infecciones prenatales como la embriopatía rubeólica.

## AGRADECIMIENTOS

A las enfermeras Ana Valiav, María Teresa Llanos y Ana del Hospital Sierrallana, a la enfermera Chela y el audiólogo Eduardo Ibáñez del Hospital Marqués de Valdecilla por la realización de los estudios auditivos.

## REFERENCIAS

- 1.- Bureau International d'audiophonologie. Recomendación BIAP 02/1. Lisboa, 1997.
- 2.- ACMG statement. Genetic evaluation of congenital hearing loss expert panel. Genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss. *Genet Med* 2002;4:162-171.
- 3.- Morales-Angulo C, González de Aledo A, Bonilla C, Mazón A, Sanjuán FJ, Barrasa J, et al. Programa de detección precoz de la hipoacusia en neonatos en Cantabria. Resultados del primer año de funcionamiento. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:475-82.
- 4.- Liu X, Xu L. Nonsyndromic hearing loss: an analysis of audiograms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:428-433.
- 5.- Morales-Angulo C, Gallo-Terán J, Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, García-Mantilla J, Moreno F, Características audiométricas de la hipoacusia familiar trasmisita por herencia mitocondrial (A1555G). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:641-648.
- 6.- Billings K, Kenna MA. Causes of pediatric sensorineural hearing loss. Yesterday and today. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:517-521.
- 7.- Greinwald JH, Hartnick CJ. The evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:84-87.
- 8.- Estivill X, Fortina P, Surey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998;351:394-398.
- 9.- Rodríguez-Ballesteros M, Del Castillo FJ, Martín Y, Moreno-Pelayo MA, Morera C, Prieto F, et al. Auditory neuropathy in patients

- carrying mutations in the otoferlin gene. *Hum Mutat* 2003;22:451-456.
- 10.- Estivill X, Govea N, Barceló E, Badenas C, Romero E, Moral I, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998;62:27-35.
- 11.- Usami S, Abe A, Akita J, Namiba A, Shinkawa H, Ishii M, et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 2000;37:38-40.
- 12.- Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling J. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genet* 2000;37:41-43.
- 13.- Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabédian E, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999;353:1298-1303.
- 14.- Kimberling W, Smith RJH. Mapa de genes en el Síndrome de Usher. *Otolaryngol Clin North Am* 1992;5:969-981.
- 15.- Russ SA, Poulakis Z, Barker M, Wake M, Rickards F, Saunders K, et al. Epidemiology of congenital hearing loss in Victoria, Australia. *Int J Audiol* 2003;42:385-390.
- 16.- Parving A, Stephens D. Profound permanent hearing impairment in Childhood: causative factors in two European countries. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;117:158-160.
- 17.- MacAndie C. Epidemiology of permanent childhood hearing loss in Glasgow, 1985-1994. *SMJ* 2003;48:117-119.