



REVISIÓN

Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético

Rubén Cabanillas Farpón^{a,*} y Juan Cadiñanos Bañales^b

^a Unidad de Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias, Oviedo, España

^b Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 16 de febrero de 2011; aceptado el 20 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 22 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Consejo genético;
Hipoacusia
hereditaria;
Sordera;
Hipoacusia
neurosensorial;
Hipoacusia
síndromica;
Hipoacusia no
síndromica;
GJB2

KEYWORDS

Genetic counselling;
Hereditary hearing
loss;
Deafness;
Sensorineural hearing
loss;
Syndromic hearing
loss;
Nonsyndromic
hearing loss;
GJB2

Resumen El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión actualizada de las hipoacusias hereditarias, prestando especial atención al diagnóstico etiológico de las hipoacusias neurosensoriales, a los genes más frecuentemente mutados en nuestro medio, a las técnicas disponibles para su estudio y a las implicaciones clínicas del diagnóstico genético.

Al menos el 60% de las hipoacusias neurosensoriales infantiles tienen una causa genética. En los adultos desconocemos el porcentaje de hipoacusias hereditarias. Ante una hipoacusia neurosensorial, la prueba con un mayor rendimiento diagnóstico son los análisis genéticos. El proceso de consejo o asesoramiento genético tiene como fin informar al paciente y sus familiares de la probabilidad de presentar una enfermedad condicionada genéticamente, del riesgo de transmitirla, de las medidas de prevención y diagnóstico precoz disponibles, y de la posibilidad de llevar a cabo un estudio genético. La realización de cualquier análisis genético, siempre ha de venir precedida por el adecuado proceso de asesoramiento genético.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hereditary hearing loss: genetic counselling

Abstract The aim of this review is to provide an updated overview of hereditary hearing loss, with special attention to the etiological diagnosis of sensorineural hearing loss, the genes most frequently mutated in our environment, the techniques available for their analysis and the clinical implications of genetic diagnosis.

More than 60% of childhood sensorineural hearing loss is genetic. In adults, the percentage of hereditary hearing loss is unknown. Genetic testing is the highest yielding test for evaluating patients with sensorineural hearing loss. The process of genetic counselling is intended to inform patients and their families of the medical, psychological and familial implications of genetic diseases, as well as the risks, benefits and limitations of genetic testing. The implementation of any genetic analysis must be always preceded by an appropriate genetic counselling process.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se estima que al menos el 60% de las hipoacusias de inicio precoz responden a una causa genética. El 40%

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rcabanillas@imoma.es
(R. Cabanillas Farpón).

restante se atribuye a causas ambientales. Entre estas últimas destacan las infecciones prenatales (citomegalovirus, herpesvirus, rubéola, toxoplasma, etc.), las infecciones posnatales (meningitis bacterianas), el sufrimiento fetal, la hiperbilirrubinemia o los fármacos ototóxicos¹. Estos porcentajes han ido modificándose en los últimos años en paralelo al desarrollo tecnológico experimentado en este tiempo por la biología molecular. Es importante tener en cuenta que la presencia de una causa ambiental no excluye necesariamente la existencia de una predisposición genética subyacente. Cuando se analizan genéticamente pacientes con hipoacusias etiquetadas como ambientales es relativamente frecuente la identificación de mutaciones patogénicas^{2,3}. Esto es cierto tanto en el caso de las hipoacusias de inicio precoz, como en las de inicio tardío, donde la interacción entre los factores ambientales y genéticos resulta aún más compleja⁴⁻⁶. Por lo tanto, es necesario ser prudentes al clasificar una hipoacusia como ambiental, pues puede tener importantes repercusiones a la hora del asesoramiento genético (por ejemplo, probabilidad de aparición de nuevos casos en la familia).

Las hipoacusias genéticas o hereditarias se pueden clasificar como conductivas, perceptivas o mixtas; como sindrómicas o no sindrómicas; y finalmente, como prelinguales o poslinguales. Las hipoacusias se etiquetan como sindrómicas cuando se asocian con malformaciones del oído externo o con manifestaciones en otros órganos o sistemas. Por el contrario, las no sindrómicas no se asocian a otros problemas médicos, aunque pueden presentar anomalías en el oído medio o interno. Aproximadamente el 30% de las hipoacusias genéticas prelinguales son sindrómicas (la hipoacusia es un síntoma identificable en más de 400 síndromes diferentes⁷). En el 70% de los casos restantes, la hipoacusia no se asocia a ninguna otra manifestación clínica (hipoacusias no sindrómicas). Dentro de las hipoacusias prelinguales no sindrómicas el 80% se hereda según un patrón autosómico recesivo (AR), el 18% siguen un patrón autosómico dominante (AD), y el 2% restante corresponde a las hipoacusias de herencia ligada al cromosoma X y al genoma mitocondrial⁸. Actualmente se desconocen los porcentajes correspondientes a cada patrón de herencia en el caso de las hipoacusias poslinguales no sindrómicas. Sin embargo, el porcentaje de familias con un patrón AD es mayor que en las prelinguales⁹.

Para denominar las hipoacusias no sindrómicas, los diferentes loci (regiones cromosómicas donde se localizan los genes asociados con la enfermedad) se designan como DFN (derivado del término inglés *DeafNess* –sordera–), seguido por un número que guarda relación con el orden cronológico de su descubrimiento. Los loci AD se denominan DFNA, los AR DFNB y los ligados al cromosoma X como DNFX.

Características genéticas de las hipoacusias hereditarias

A la hora de plantear el estudio de las hipoacusias hereditarias resulta fundamental estar familiarizado con 4 conceptos genéticos clásicos característicos de las mismas:

- Penetrancia incompleta: sólo un porcentaje de los individuos portadores del gen alterado manifiesta la enfermedad. Por ejemplo, sólo desarrollan hipoacusia el

60% de los individuos portadores de una mutación en heterocigosis en el gen *PAX3* (síndrome de Waardenburg tipo 1 y tipo 3)¹⁰.

- Expresividad variable: la severidad de las manifestaciones clínicas difiere entre individuos portadores de una misma mutación. Por ejemplo, los individuos portadores de una mutación en heterocigosis en el gen *WFS1* pueden presentar como único síntoma una hipoacusia perceptiva poslocutiva moderada¹¹, o por el contrario manifestar otros signos característicos del síndrome de Wolfram (diabetes mellitus y/o atrofia óptica)¹².
- Heterogeneidad genética: mutaciones en genes diferentes pueden producir una misma manifestación clínica. De hecho, se conocen al menos 30 genes capaces de producir una hipoacusia prelocutiva no sindrómica de herencia autosómica recesiva (*GJB2*, *GJB6*, *OTOF*, *TECTA*, *MYO7A*, etc.)⁸.
- Heterogeneidad alélica: una misma mutación puede dar lugar a enfermedades diferentes. Por ejemplo, la mutación recurrente 35delG en el gen *GJB2* (conexina 26), puede ocasionar una hipoacusia no sindrómica AR (DFNB1), no sindrómica AD (DFNA3), o un síndrome con manifestaciones cutáneas, vasculares o tiroideas².

Por lo tanto, en el caso de las hipoacusias genéticas, la penetrancia incompleta, la expresividad variable y la heterogeneidad genética y alélica dificultan el establecimiento de correlaciones entre una determinada mutación (genotipo) y sus manifestaciones clínicas y audiométricas (fenotipo). Este hecho justifica en parte la dificultad para la integración del consejo genético en la práctica clínica habitual, a pesar de los beneficios para los pacientes y sus familiares.

Consejo genético

El consejo o asesoramiento genético se define como un proceso de comunicación, en el cual los pacientes y/o sus familiares son informados de la probabilidad de presentar una determinada enfermedad condicionada genéticamente, del riesgo de transmitirla, de las medidas de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento disponibles, y de la posibilidad de llevar a cabo un estudio genético, el cual no siempre es factible o necesario.

Durante el asesoramiento genético, resulta importante tener en cuenta que algunas personas sordas no contemplan la hipoacusia como un «déficit», y no desean que su sordera sea considerada como una enfermedad que haya de ser tratada o curada. Más aún, algunas parejas sordas quieren tener hijos sordos. Por todo ello, si bien el proceso de consejo genético siempre ha de poner especial énfasis en respetar la autonomía del paciente, y ser lo menos directivo posible, en el caso de los pacientes sordos estas premisas cobran especial importancia. También es necesario considerar que la hipoacusia y las posibles dificultades comunicativas asociadas pueden suponer un problema a la hora del asesoramiento.

Los estudios genéticos en España están regulados por la Ley de Investigación Biosanitaria 14/2007. Esta ley establece la necesidad de que exista un proceso de consejo genético antes y después de la realización de cualquier prueba

genética, así como la necesidad de un consentimiento informado específico. Por lo tanto, los resultados de un estudio genético siempre han de ser presentados en el ámbito de la consulta de consejo genético. En esta consulta, los pacientes y sus familiares han de ser informados sobre los aspectos éticos y sociales vinculados con los estudios genéticos (confidencialidad, implicaciones para los familiares, riesgos de discriminación sociolaboral, posibilidad de descubrir falsas paternidades, actitud ante resultados con significado incierto, implicaciones psicológicas, etc.).¹³

Por lo tanto, tras el adecuado diagnóstico clínico, si se sospecha que la hipoacusia puede tener un origen hereditario es preciso remitir al paciente a una consulta de consejo genético. Esta consulta especializada ha de formar parte del equipo multidisciplinario encargado del manejo del paciente sordo, donde han de estar integrados otorrinolaringólogos, foniatras, pediatras, logopedas, especialistas en genética clínica y, eventualmente, oftalmólogos y neurólogos¹⁴. En esta consulta, previamente a la discusión con el paciente y/o sus familiares acerca de la posibilidad de realizar un estudio genético, se debe profundizar, tanto como sea posible, en la caracterización de la hipoacusia.

Diagnóstico etiológico de las hipoacusias neurosensoriales

El diagnóstico etiológico de una hipoacusia neurosensorial potencialmente genética es complejo, y no existe un protocolo estandarizado^{15,16}. Además, no hemos de olvidar que el límite entre las hipoacusias ambientales y genéticas cada vez es más difícil de establecer. Ejemplos de este hecho son la identificación de mutaciones en el gen *GJB2* en casos supuestamente ambientales^{2,3}, o en *OTOF* en casos aparentemente esporádicos (sin antecedentes familiares)¹⁷.

Para obtener un diagnóstico etiológico es necesario conocer con precisión los antecedentes familiares y personales, realizar una meticulosa exploración física y, cuando esté indicado, solicitar estudios complementarios radiológicos, bioquímicos o genéticos. Una correcta coordinación entre los diferentes miembros del equipo multidisciplinario permitirá evitar la duplicación innecesaria de pruebas diagnósticas.

Antecedentes familiares

La construcción de un buen árbol genealógico es el punto de partida para un adecuado asesoramiento genético. En condiciones ideales debería cubrir 3 generaciones y, como mínimo, debe incluir las exploraciones audiológicas y otológicas de los familiares de primer grado del caso índice. La penetrancia incompleta, la expresividad variable y la heterogeneidad genética y alélica son factores que deben ser tenidos en cuenta a la hora de valorar un árbol genealógico y, sobre todo, durante el asesoramiento genético de los familiares. No podemos olvidar que la historia familiar es dinámica, y por ello ha de ser reevaluada en las sucesivas revisiones. Durante la evaluación de una determinada genealogía siempre ha de tenerse en cuenta la posibilidad de falsas paternidades, adopciones o, incluso, la posibilidad de que la mutación haya surgido *de novo*, siendo por lo tanto el paciente el primer portador en la familia¹⁸. Cuando en una

familia se llega a identificar un patrón de transmisión, esto implica que se ha dado un gran paso para su asesoramiento.

Antecedentes personales

Una detallada historia clínica ha de incluir información sobre la salud materna, el embarazo, el parto y el periodo posnatal. Ha de prestarse especial atención al uso de fármacos potencialmente ototóxicos, incluyendo el consumo de alcohol durante el embarazo. También han de considerarse las infecciones, especialmente las meningitis bacterianas. Siempre es necesario descartar la presencia de enfermedad en otros órganos o sistemas, especialmente neurológica, oftalmológica o vestibular. Asimismo, en los niños es importante constatar la adecuada consecución de los diferentes hitos del desarrollo psicomotor.

Exploración física

El primer objetivo ha de ser clasificar la hipoacusia como sindrómica o no sindrómica. Para ello es necesaria una exploración meticulosa y sistemática, con atención a los signos característicos de los síndromes más frecuentes (por ejemplo, malformaciones auriculares, quistes branquiales, flequillo blanco, telecantus, bocio, anomalías esqueléticas y craneofaciales, etc.).¹⁹

Estudios complementarios

Tras el adecuado estudio audiológico (otoemisiones acústicas, potenciales evocados auditivos, timpanometría, reflejo estapedial, y audiometría adaptada a la edad), el tipo de hipoacusia y la edad del paciente deben dirigir la selección de las pruebas que han de solicitarse. Entre la batería de estudios que se deben considerar están la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC), la ecografía renal, las serologías (citomegalovirus, toxoplasma, sífilis, rubéola, etc.), la bioquímica de sangre y orina, el electrocardiograma, o el fondo de ojo y la electrorretinografía¹⁶.

Salvo la RM y la TC, el rendimiento diagnóstico del resto de las pruebas en pacientes previamente no seleccionados es muy bajo, y su papel en los protocolos diagnósticos no está adecuadamente definido^{16,20,21}. Sin embargo, no hemos de olvidar que en determinados casos pueden resultar muy relevantes, como por ejemplo la detección de anomalías en el electrocardiograma en los pacientes con síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, el hipotiroidismo en un porcentaje de los pacientes con síndrome de Prendred, la insuficiencia renal en los síndromes de Alström, Alport y branquio-oto-renal, etc.

La RM del oído interno y la TC del hueso temporal permiten detectar la presencia de malformaciones en el oído interno. Como veremos, algunas de ellas se correlacionan con la presencia de mutaciones en determinados genes (por ejemplo, aplasia de Mondini, acueducto vestibular dilatado, dilatación del conducto auditivo interno, etc.). Sin embargo, la heterogeneidad genética propia de las hipoacusias limita su utilidad (por ejemplo, el acueducto vestibular dilatado, considerado un signo clásico de las mutaciones en el gen

SLC26A4^{22,23}, se puede encontrar con relativa frecuencia en pacientes con mutaciones en *GJB2*²⁴).

Actualmente, en los niños, salvo en casos concretos donde la probabilidad de encontrar una anomalía radiológica es relativamente elevada (hipoacusias leves, hipoacusias de inicio tardío, progresivas o fluctuantes, e hipoacusias con patología vestibular o craneofacial asociada)^{20,25}, el primer paso en el diagnóstico etiológico de una hipoacusia neurosensorial moderada-severa no sindrómica han de ser siempre los estudios genéticos^{14-16,26}.

Estudios genéticos

Cuando no es posible identificar una causa evidente mediante la historia o la exploración física, los tests genéticos son la prueba diagnóstica con un mayor rendimiento en las hipoacusias neurosensoriales no sindrómicas, tanto en los niños^{16,26,27}, como en los adultos⁹. Además, su realización en niños pequeños no supone un mayor trastorno (sólo precisa la obtención de una muestra de sangre o de saliva). Por lo tanto, el consejo genético ha de ser un pilar fundamental en el diagnóstico de las hipoacusias neurosensoriales.

Utilidad del diagnóstico genético

Identificar la presencia de una predisposición genética en una familia tiene múltiples ventajas, tanto para los individuos sanos como para los que ya han presentado la enfermedad. Es muy importante tener en cuenta que la información que diferentes familias e individuos esperan obtener del asesoramiento genético es distinta. En algunos casos el interés se centra fundamentalmente en cuestiones reproductivas y en la planificación familiar. En otros, lo que les importa es conocer la causa de su sordera y sus implicaciones médicas y sociales. Por lo tanto, los objetivos han de establecerse siempre en función de las preocupaciones del paciente y sus familiares¹³.

Entre los beneficios para los familiares se puede citar la posibilidad de detectar portadores aún asintomáticos, evaluar el riesgo de transmisión a la descendencia, y evitar la incertidumbre, la ansiedad y la realización de pruebas innecesarias en los no portadores.

Los beneficios para el paciente se pueden clasificar en 5 áreas: prevención, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y reproducción.

- Prevención: las medidas preventivas son eficaces en las hipoacusias hereditarias condicionadas por factores ambientales, como las mutaciones que confieren sensibilidad a los aminoglucósidos²⁸, o toxicidad por cisplatino²⁹. En no pocas ocasiones, la sordera puede ser la primera manifestación de un síndrome más complejo. Por lo tanto, cuando la mutación identificada pueda causar manifestaciones sindrómicas, es fundamental prestar atención a la potencial afectación de otros órganos, aunque no esté presente en el momento del diagnóstico (pérdida de visión, defectos en la conducción cardíaca, insuficiencia renal, etc.).
- Diagnóstico: el conocer la causa de la sordera con frecuencia ayuda al paciente o a sus padres a asimilar emocionalmente el diagnóstico, acelerando el inicio de

su implicación en el tratamiento rehabilitador. Por otro lado, un diagnóstico genético puede evitar la realización de pruebas innecesarias (TC, RM, estudios neurofisiológicos, etc.).

- Pronóstico: en ocasiones es posible predecir cuál será la evolución de la sordera, estableciendo un pronóstico en función del genotipo del paciente^{30,31}. En este caso, el estudio genético condicionaría el protocolo de seguimiento, el plan de rehabilitación auditiva y las decisiones educacionales (hipoacusias rápidamente progresivas, con afectación de todas las frecuencias versus hipoacusias estables, con afectación de un rango de frecuencias concreto).
- Tratamiento: el conocer la causa de la sordera puede resultar útil en la toma de decisiones terapéuticas. Así, por ejemplo, los pacientes con hipoacusias secundarias a mutaciones en los genes *GJB2* o *GJB6* se benefician más de los implantes cocleares que los pacientes con hipoacusias hereditarias sin mutaciones en estos genes, siendo los resultados de la implantación habitualmente excelentes^{32,33}. Los pacientes con hipoacusias hereditarias con predominio en tonos agudos y medios, estables a lo largo del tiempo (por ejemplo, determinadas mutaciones en el gen *TECTA*), pueden ser buenos candidatos al uso de implantes cocleares más cortos, apoyados por audífonos³⁴. Por otro lado, los síntomas vestibulares y la hipoacusia debidas a mutaciones en el gen *COCH*, en ocasiones se han asociado con dehiscencias del canal semicircular superior³⁵, siendo posible en estos casos mejorar quirúrgicamente los síntomas³⁶. Por otro lado, para el correcto tratamiento de las neuropatías es fundamental conocer su etiología, discriminando entre las distintas causas genéticas y ambientales. Así por ejemplo, la neuropatía auditiva secundaria a mutaciones en el gen *OTOF* no afecta a la función del nervio auditivo (véase apartado específico). Por lo tanto, los implantes cocleares suelen proporcionar un buen rendimiento en estos pacientes³⁷. Sin embargo, determinadas mutaciones en el gen *PJVK* pueden inducir una disfunción neural primaria³⁸ y, por lo tanto, comprometer los resultados de un potencial implante coclear en un paciente con un perfil audiométrico similar al observable con una mutación en el gen *OTOF*³⁹.
- Reproducción: una vez identificado un gen y su patrón de herencia, es posible determinar con precisión la probabilidad de tener hijos sordos. Así por ejemplo, 2 padres afectados por una hipoacusia de herencia AR tendrán descendientes sordos en el 100% de los casos si las mutaciones están en el mismo gen. Por el contrario, si las mutaciones afectan a genes diferentes, ninguno de sus hijos heredará el trastorno. La identificación de la mutación responsable permite discutir las diferentes opciones reproductivas disponibles, con sus consiguientes consideraciones éticas y legales (diagnóstico genético preimplantacional, diagnóstico genético prenatal). También es factible determinar la presencia o ausencia de la mutación en el recién nacido, agilizando de este modo el proceso diagnóstico y terapéutico. Cuando no es posible identificar el gen responsable, ni establecer un patrón de herencia, se pueden utilizar porcentajes empíricos en el proceso de asesoramiento. Así por ejemplo, *a priori*, cuando una pareja normoyente sin antecedentes

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>	Otoferlina	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.

familiares de hipoacusia tiene un hijo sordo, su probabilidad de tener otro descendiente sordo es del 18%. La probabilidad de que una pareja formada por un sordo y un normoyente tenga un hijo sordo es del 10%. Si se ha realizado el estudio genético y no se han encontrado mutaciones patogénicas, dependiendo de los genes analizados, estas cifras pueden ser matizadas⁴⁰.

Además de la utilidad para el paciente y sus familiares, no debemos olvidar la importancia de los estudios genéticos para el avance en el conocimiento de los trastornos hereditarios de la audición. El incluir a los pacientes en grupos etiológicos homogéneos ayuda profundizar en la correlación genotipo-fenotipo, y contribuye a establecer la eficacia de las diferentes medidas terapéuticas en los distintos grupos. Por otro lado, conocer la prevalencia de las diferentes

mutaciones en nuestra población, redundará en una mayor eficacia de los estudios genéticos. En el futuro la comprensión profunda del mecanismo fisiopatológico responsable de una determinada sordera podría permitir emplear terapias específicas, dirigidas frente a la alteración molecular concreta⁴¹.

Hipoacusias genéticas no sindrómicas: genes más frecuentemente implicados

La mayoría de los genes responsables de la hipoacusias genéticas no sindrómicas codifican proteínas involucradas en el desarrollo, estructura y función de la cóclea. En las tablas 1–3 se enumeran los más de 50 genes identificados hasta el momento⁸. Nótese que, debido a la heterogeneidad alélica y genética previamente descritas, un mismo gen

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

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

^a Estos genes pueden ocasionar también una hipoacusia sindrómica.

Tabla 3 Genes implicados en hipoacusias genéticas no sindrómicas de herencia ligada al cromosoma X o mitocondrial

Herencia ligada al CR X		
Locus	Gen	Proteína
DFNX1	<i>PRPS1</i>	Fosforibosilpirofosfatasa sintetasa 1 ^a
DFNX2	<i>POU3F4</i>	POU3F4
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 sindrómica.

puede aparecer en más de una tabla. Del mismo modo, algunos de estos genes son también responsables de hipoacusias sindrómicas.

Como regla general, se puede afirmar que la mayoría de las hipoacusias recesivas (DFNB) ocasionan una sordera prelingual, moderada-profunda y estable a lo largo del tiempo. Por el contrario, las hipoacusias dominantes (DFNA) suelen ser poslinguales y progresivas. Las ligadas al cromosoma X (DFNX) pueden ser tanto prelinguales como poslinguales. Sin embargo, existen numerosas excepciones a esta regla. Mutaciones en genes como *TMPRSS3* (DFNB8/DFNB10), *MYO3A* (DFNB30), *PJVK* (DFNB59), *LOXHD1* (DFNB77) o *TPRN* (DFNB79) pueden dar lugar a hipoacusias progresivas de herencia AR^{42,43}. En estos casos, cuando la hipoacusia se inicia en la tercera o cuarta década de la vida, dado el carácter progresivo y el patrón de herencia, podrían pasar por hipoacusias esporádicas o ambientales. Por el contrario, portadores de determinadas mutaciones en heterocigosis (herencia AD), pueden desarrollar una hipoacusia profunda de inicio precoz (por ejemplo, mutaciones en *GJB6* -DFNA3- o en *TECTA* -DFNA8/DFNA12-).

A continuación realizamos una descripción somera de los genes cuyas mutaciones se identifican con mayor frecuencia en nuestro medio.

Conexinas

Las conexinas son una familia de proteínas responsables de la formación de canales intercelulares. Cuando estos canales se agrupan dan lugar a las denominadas uniones tipo hendidura (*gap junctions*). Estos canales permiten el flujo a favor de gradiente de iones y metabolitos entre células adyacentes. Cada canal está formado por 2 hemicanales o conexones. A su vez, cada conexón esta compuesto por 6 moléculas de conexina. En la cóclea, las uniones tipo hendidura están formadas por 4 tipos de conexinas: conexina (Cx) 26 (gen *GJB2*), Cx30 (gen *GJB6*), Cx31 (gen *GJB3*) y Cx43 (gen *GJA1*). Su correcto funcionamiento es necesario para el mantenimiento de la homeostasia iónica y metabólica de la cóclea. Su alteración conllevaría la aparición de hipoacusia a través de varios mecanismos (alteración de los flujos de potasio, deterioro de la barrera endotelial en la estria vascular, etc.)⁴⁴. Las mutaciones en los genes *GJB2*, *GJB6* y *GJB3* constituyen en su conjunto la causa más frecuente

de hipoacusia hereditaria no sindrómica en nuestro medio. Las mutaciones en *GJA1* producen diferentes síndromes que pueden asociar hipoacusia conductiva (displasia oculodentodigital, síndrome de Hallermann-Streiff, o síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico)⁴⁵.

GJB2

Sus mutaciones son la causa más frecuente de hipoacusia no sindrómica AR (DFNB1A)⁴⁶. Hasta la fecha se han identificado más de 100 mutaciones patogénicas en este gen⁸. Sin embargo, en las poblaciones de origen europeo la mutación 35delG es la responsable de la mayoría de alelos mutantes. La elevada prevalencia de sus mutaciones (hasta el 3% de la población caucásica puede ser portadora⁴⁷) y la existencia de una mutación recurrente hacen que el estudio de este gen forme parte del diagnóstico molecular habitual de la mayoría de los laboratorios.

Los pacientes portadores de una mutación en homocigosis en *GJB2* habitualmente presentan una hipoacusia severa de inicio precoz. Sin embargo, si bien el fenotipo suele ser homogéneo, el gen *GJB2* es un buen ejemplo de heterogeneidad alélica⁴⁸. Por un lado, en pacientes portadores de mutaciones en homocigosis ha sido posible objetivar todos los grados de déficit auditivo (moderado a profundo), e incluso hipoacusias asimétricas^{2,31}. Por otro lado, las mutaciones en *GJB2* pueden ser las responsables, tanto de hipoacusias hereditarias no sindrómicas autosómicas dominantes (DFNA3A), como de diferentes síndromes con fenotipos más o menos severos, que pueden ir desde alteraciones en la pigmentación cutánea² hasta la queratodermia mutilante (síndrome de Vohwinkel)⁴⁹. Se ha intentado establecer una relación genotipo-fenotipo donde la severidad del déficit se ha correlacionado con el tipo concreto de mutación, obteniendo resultados concluyentes en aquellos estudios con suficiente número de pacientes^{30,31}.

En poblaciones de origen europeo no es infrecuente encontrarnos con pacientes portadores de una mutación en heterocigosis en *GJB2* y de otra, también en heterocigosis, en *GJB6*. Estos pacientes se denominan heterocigotos compuestos.

GJB6

Las mutaciones en este gen suponen la segunda causa de hipoacusia hereditaria prelingual en población española, tras la mutación 35delG en *GJB2*⁵⁰. Habitualmente, ocasionan una hipoacusia no sindrómica de herencia AR (DFNB1B), siendo los pacientes bien homocigotos o heterocigotos compuestos (una mutación en *GJB2* y otra en *GJB6*)⁵¹. Sin embargo, este gen es también responsable de hipoacusias no sindrómicas AD (DFNA3B)⁵² o sindrómicas (síndrome de Clouston)⁵³. En conjunto, las mutaciones en *GJB2* y *GJB6* son responsables aproximadamente del 50% de las hipoacusias no sindrómicas de herencia AR (DFNB1)⁴⁶.

GJB3

Como ocurre con el resto de conexinas cocleares, las mutaciones en el gen *GJB3* pueden dar lugar a hipoacusias no sindrómicas de herencia tanto AR como AD (DFNA2B)⁵⁴, o a cuadros sindrómicos con manifestaciones neurológicas⁵⁵ o cutáneas⁵⁶. Como ocurría con *GJB6*, recientemente se han

descrito pacientes heterocigotos compuestos, portadores de mutaciones en *GJB2* y *GJB3*⁵⁷.

OTOF

El gen *OTOF* codifica la proteína otoferlina. Esta proteína es necesaria para el correcto funcionamiento de las sinapsis entre las células ciliadas internas y las neuronas subyacentes (fibras tipo I del nervio coclear)⁵⁸. Sus mutaciones habitualmente dan lugar a una hipoacusia no síndromica AR, con un fenotipo específico y homogéneo (DFNB9). Los individuos homocigotos presentan una hipoacusia prelocutiva profunda, con preservación de las otoemisiones acústicas y ausencia de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (neuropatía auditiva). Puesto que el nervio auditivo funciona correctamente, los implantes cocleares en pacientes con mutaciones en el gen *OTOF* proporcionan un rendimiento similar al obtenido en otras hipoacusias cocleares³⁷. En España y en poblaciones de origen hispano se ha identificado una mutación recurrente en este gen (Q829X). En España esta mutación es la tercera causa genética de hipoacusia prelocutiva, tras las mutaciones en las conexinas^{17,50,59}. Merece la pena destacar que determinadas mutaciones de este gen en heterocigosis pueden dar lugar a la aparición de una hipoacusia intermitente, precipitada por el aumento de temperatura (por ejemplo, episodio febril)⁵⁹.

COCH

Las mutaciones en este gen son la causa más frecuente de hipoacusia no síndromica AD (DFNA9). Sus mutaciones en heterocigosis ocasionan una hipoacusia de predominio en frecuencias agudas, progresiva, y de inicio tardío, que habitualmente se asocia con una disfunción vestibular³⁵. Cuando aparecen, los síntomas vestibulares son similares a los de la enfermedad de Ménière (vértigo, acúfeno, plenitud aural e hipoacusia) y pueden preceder hasta en 10 años al deterioro auditivo⁶⁰. Por lo tanto, su análisis debería considerarse en aquellos pacientes con una sospecha de enfermedad de Ménière y antecedentes familiares, sobre todo si la pérdida de audición afecta preferentemente a los tonos agudos.

WFS1

Las mutaciones en heterocigosis del gen *WFS1* pueden ser asintomáticas u ocasionar una sordera no síndromica de inicio tardío con predominio en tonos graves (DFNA6/DFNA14/DFNA38), una hipoacusia prelocutiva o incluso un síndrome de Wolfram¹². El síndrome de Wolfram (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera [DIDMOAD])⁶¹ habitualmente es debido a una mutación en homocigosis en *WFS1*. Este síndrome es un ejemplo de heterogeneidad genética (también lo pueden causar las mutaciones en el gen *CISD2*)^{62,63}, y de expresividad variable (las manifestaciones pueden ir desde sordera moderada con predominio en tonos agudos y diabetes tipo 2 hasta cuadros severos con importantes déficit neurológicos^{64,65}). En la población española se ha identificado una mutación recurrente (425ins16), presente en más del 50% de las familias con síndrome de Wolfram⁶⁶.

MIRN96

Este gen no codifica una proteína, sino un pequeño fragmento de ARN con función reguladora (micro-ARN), expresado fundamentalmente en las células ciliadas de la cóclea. Sus mutaciones ocasionan el desarrollo de una hipoacusia hereditaria no síndromica (DFNA50). En nuestro medio, sus mutaciones tienen especial interés por tratarse de un hallazgo descrito inicialmente en la población española y por ser la primera mutación identificada en un micro-ARN, responsable de sordera^{67,68}.

POU3F4

Localizado en el cromosoma X, las mutaciones en este gen ocasionan una hipoacusia progresiva (DNFX2), de inicio precoz, neurosensorial o mixta (puede cursar con fijación del estribo). En estos pacientes, durante la estapedectomía existe riesgo de salida brusca y masiva de perilinfa (*gusher*). En la TC es posible identificar una dilatación del conducto auditivo interno y una dehiscencia en su pared lateral^{69,70}.

Genes mitocondriales

Habitualmente, las mutaciones en genes mitocondriales ocasionan síndromes complejos. Sin embargo, determinadas mutaciones en genes como *MTRNR1*, *MTTS1* o *MTTL1* pueden presentar como único síntoma una hipoacusia. Además del patrón de herencia característico, en estos trastornos destaca su elevada variabilidad en términos de penetrancia y severidad. El ejemplo más característico es la mutación 1555G>A en el gen *MTRNR1* (*12srRNA*). Esta mutación se considera la causa más frecuente de hipoacusia poslocutiva en la población española^{28,50}. En algunos individuos, la pérdida de audición se desencadena como consecuencia de la administración de antibióticos aminoglucósidos, mientras que en otros la hipoacusia aparece espontáneamente^{6,71}.

Hipoacusias genéticas síndromicas: síndromes más frecuentes

Como hemos comentado, la hipoacusia es un síntoma identificable en más de 400 síndromes diferentes⁷. Sin embargo, en la mayoría de síndromes la hipoacusia es leve o incluso puede estar ausente. Una adecuada evaluación clínica en un entorno multidisciplinario es fundamental para descartar el carácter síndromico de una hipoacusia, pues este diagnóstico puede tener gran relevancia para el manejo clínico del paciente (alteraciones visuales, cardiopatías, nefropatías, etc.). Como ocurría con las hipoacusias no síndromicas, en la mayoría de síndromes la causa de la sordera se localiza en el órgano de Corti o en la estría vascular. Sin embargo, en algunos casos la disfunción afecta también a las neuronas del ganglio espiral, ocasionando una hipoacusia neural y sensorial, con sus repercusiones diagnósticas y terapéuticas. Un análisis detallado de los diferentes síndromes queda fuera del objeto de esta revisión. A continuación se describen por orden de frecuencia los síndromes más comunes, con algunos de sus datos clínicos más relevantes.

Herencia autosómica recesiva

- Síndrome de Usher: hipoacusia prelingual neurosensorial y retinosis pigmentaria. Esta última habitualmente aparece en la segunda década de la vida. Dependiendo del tipo de hipoacusia, de la presencia o no de afectación vestibular y de la edad de comienzo de la retinosis, los pacientes se clasifican en 3 grupos. Se han identificado 9 genes responsables de este síndrome (*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *SANS*, *USH2A*, *VLGR1*, *WHRN* y *USH3*)⁷².
- Síndrome de Pendred: hipoacusia sensorial, habitualmente prelingual. El síndrome se caracteriza por la presencia de bocio, que se puede desarrollar bien durante la pubertad, o en la edad adulta. En más de la mitad de los casos la función tiroidea es normal⁷³. Suele presentar disfunción vestibular y anomalías óseas en el oído interno (displasia de Mondini o acueducto vestibular dilatado). En el 50% de los casos es posible identificar una mutación en el gen *SCL26A4*. El estudio de este gen estaría indicado en aquellos pacientes con hipoacusia progresiva y anomalías radiológicas del laberinto óseo, independientemente de la presencia o no de bocio (este gen es responsable también de la hipoacusia no sindrómica DFNB4)^{22,23}. Con menos frecuencia el síndrome de Pendred puede estar ocasionado por mutaciones en el gen *FOXI1*⁷⁴.
- Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen: hipoacusia prelingual neurosensorial e intervalo QT prolongado. Los pacientes afectados tienen riesgo de muerte súbita. Identificados 2 genes responsables (*KCNE1* y *KCNQ1*)⁷⁵.

Herencia autosómica dominante

- Síndrome de Waardenburg: hipoacusia neurosensorial, de severidad variable (leve o profunda), unilateral o bilateral¹⁰. Asocia anomalías en la pigmentación de la piel, del pelo (mechón blanco característico), y de los ojos (heterocromía del iris). Se han descrito 4 tipos e identificado 6 genes (*PAX3*, *MITF*, *SNAI2*, *EDNRB*, *EDN3* y *SOX10*)⁷⁶.
- Síndrome branquio-oto-renal: expresividad muy variable. Hipoacusia perceptiva, conductiva o mixta, que puede asociar quistes o fístulas branquiales, anomalías del conducto auditivo externo y/o del pabellón auricular y malformaciones renales. Hasta la fecha se han identificado 3 genes (*EYA1*, *SIX5* y *SIX1*)^{77,78}.

Herencia ligada al cromosoma X

- Síndrome de Alport: hipoacusia poslingual, progresiva, asociada a glomerulonefritis también progresiva. Con frecuencia presentan alteraciones oculares, siendo característico el lenticono anterior. En el 85% de los casos la herencia es ligada al cromosoma X (gen *COL4A5*) pero están también descritas formas autosómicas (genes *COL4A3* y *COL4A4*), bien AR, u ocasionalmente AD⁷⁹.

Herencia mitocondrial

Habitualmente las alteraciones mitocondriales se manifiestan de manera preferente en los tejidos con una elevada

demanda energética. Por ello, las mutaciones en el genoma mitocondrial pueden ocasionar síndromes muy variados, que van desde severos trastornos neuromusculares (MERRF, MELAS, LHON, etc.) hasta cuadros más leves y comunes, como la diabetes mellitus tipo 2. En estos síndromes de origen mitocondrial es frecuente la afectación de la vía auditiva. El factor común es el patrón de herencia característico (afectan a ambos sexos por igual, sólo se transmite por vía materna y afecta al 100% de los descendientes de una mujer afectada), aunque al evaluar una genealogía es necesario tener en cuenta la penetrancia incompleta y la expresividad variable de estos síndromes. Entre los genes identificados hasta el momento podemos destacar *MTTL1*, *MTTS1*, *MTND1*, *MTND4*, *MTND5*, *MTND6* o *MTND4L*⁶.

Estudios moleculares disponibles en la práctica clínica habitual

Cuando clínicamente se ha identificado determinado síndrome, es posible dirigir el estudio genético a los genes responsables. Si esto no es factible (negativa de la familia, no disponibilidad de laboratorio, genes técnicamente complejos, etc.) y el síndrome está clínicamente bien definido, se puede efectuar el asesoramiento suponiendo que el paciente es portador de la mutación responsable del síndrome. La realización de un cariotipo puede estar indicada ante la presencia de rasgos dismórficos o retrasos del desarrollo. Es importante recordar que en ocasiones los signos que definen el síndrome pueden manifestarse años después de la aparición de la sordera, siendo necesario reevaluar entonces el diagnóstico inicial de hipoacusia no sindrómica.

En una hipoacusia neurosensorial no sindrómica los test genéticos son la prueba diagnóstica con un mayor rendimiento^{9,14,16,26,27}. Para que los estudios genéticos puedan formar parte de la práctica clínica habitual es preciso que sus resultados se puedan obtener en un plazo de tiempo razonable. La mayor rapidez conlleva una menor ansiedad en el paciente y/o sus progenitores, y permite adaptar las medidas terapéuticas y rehabilitadoras al diagnóstico etiológico. Como hemos comentado, en algunos pacientes la presencia de determinados signos clínicos o radiológicos y el patrón de herencia identificado en la familia permiten dirigir el estudio molecular a genes concretos (por ejemplo, *SLC26A4*, *POU3F4*, *OTOF* o *MTRNR1*). En otras ocasiones es posible seleccionar el gen o los genes que se van a estudiar en virtud del perfil audiométrico (por ejemplo, se detectan mutaciones en el gen *WFS1* en el 75% de las familias con una hipoacusia AD, que afecta inicialmente sólo a los tonos graves⁸⁰). Sin embargo, en la mayoría de casos no es factible establecer una buena correlación genotipo-fenotipo, siendo necesario plantear el estudio de forma empírica. Además, no hemos de olvidar que, dependiendo de la mutación concreta de la que estemos hablando, de la existencia de factores genéticos modificadores y de variables ambientales, es posible que mutaciones en un mismo gen se manifiesten como AD o AR. También es necesario tener en cuenta la posibilidad de la existencia de una mutación en homocigosis en familias con un patrón de herencia aparentemente AD (dos o más generaciones afectadas). Esto puede ocurrir como consecuencia de la elevada prevalencia en nuestro medio de portadores de mutaciones en el gen *GJB2*. A este patrón de herencia

seudodominante también contribuye la posibilidad de aparición de hipoacusia en los dobles heterocigotos (portadores de mutaciones en *GJB2* y *GJB6* o *GJB2* y *GJB3*^{51,57}).

Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de las hipoacusias hereditarias y el coste prohibitivo que tendría el estudio de todos los genes identificados hasta el momento (más de 50), cualquier abordaje molecular que emplee técnicas de secuenciación convencionales, ha de limitarse al estudio de los genes más frecuentemente mutados en la población y etnia a la que pertenezca la familia objeto del estudio^{81,82}. Por lo tanto, la eficacia de cualquier protocolo de diagnóstico genético vendrá condicionada por el conocimiento que se tenga de la población diana (genes y mutaciones más frecuentes en la misma)⁸³. En nuestro medio, la mayoría de hipoacusias hereditarias no sindrómicas están ocasionadas por mutaciones en unos pocos genes (por ejemplo, *GJB2*, *GJB6*, *OTOF*, *MTRNR1*)^{17,50}. El estudio básico ha de incluir necesariamente los genes *GJB2* y *GJB6*¹. Determinados laboratorios ofrecen entre sus análisis rutinarios la posibilidad de analizar otros genes, bien de modo secuencial, o en un único experimento, empleando para ello diferentes técnicas⁸⁴⁻⁸⁶. La extrema heterogeneidad genética de las hipoacusias hereditarias y la variabilidad en la distribución etiológica entre las diferentes poblaciones hacen que las aproximaciones secuenciales sean poco adecuadas en términos de eficiencia y coste^{81,87,88}. Por el contrario, los estudios simultáneos resultan más rápidos y habitualmente son más fáciles de interpretar (variantes de significado incierto, modulación del efecto de mutaciones mitocondriales por mutaciones somáticas, dobles heterocigotos, etc.^{51,87,89}). Un modo de solventar el problema de la heterogeneidad genética es mediante el empleo de chips genéticos. Estas plataformas permiten detectar en un único experimento mutaciones puntuales predeterminadas en un elevado número de genes⁸⁴. Puesto que sólo detectarán aquellas mutaciones que hayan sido incluidas en el chip, su eficacia está condicionada por el conocimiento genético que se tenga de la población en la cual se empleen. Por el contrario, las técnicas de secuenciación no precisan conocer *a priori* la mutación que se está buscando.

A la hora de interpretar los resultados de un estudio genético hemos de tener en cuenta que las técnicas de secuenciación convencionales no permiten identificar la presencia de grandes deleciones o duplicaciones. Para ello, es necesario el empleo de técnicas complementarias como la MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Tanto las deleciones como las duplicaciones de los genes previamente mencionados pueden ocasionar hipoacusias hereditarias^{51,90-92}.

Ante un resultado negativo nunca hemos de olvidar que éste sólo indica que no hemos detectado una mutación en los genes analizados, pero no excluye la posibilidad de que la causa de la sordera sea genética. Es fundamental que esta información sea transmitida adecuadamente al paciente y/o sus familiares (por ejemplo, no eliminaría el riesgo de tener nuevos hijos sordos).

Futuro

Actualmente, las tecnologías de secuenciación de segunda generación permiten secuenciar el genoma humano en

un único experimento en el plazo de unas semanas. Su potencial se ha demostrado mediante su aplicación al descubrimiento de la causa genética de varias enfermedades hereditarias⁹³⁻⁹⁵. Recientemente, esta tecnología se ha utilizado para secuenciar de forma simultánea 54 genes asociados con hipoacusias no sindrómicas en 8 individuos sordos, logrando identificar el gen responsable en 7 pacientes⁸⁷. Actualmente, limitaciones metodológicas hacen aún complejo el análisis de las secuencias obtenidas, y la necesidad de validar los resultados incrementa los costes del proceso⁹⁶. Sin embargo, en el futuro el análisis completo del genoma de un individuo será factible a un coste similar al que tiene actualmente la secuenciación mediante tecnología de primera generación (secuenciación Sanger⁹⁷) de un único gen con varios exones codificantes (por ejemplo, *MYO7A* o *CDH23*). La futura utilización en la práctica clínica habitual de los secuenciadores de segunda y tercera generación previsiblemente revolucionará la práctica clínica y, por supuesto, influirá radicalmente en el manejo de las enfermedades hereditarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los proyectos de investigación del Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias están financiados por la Fundación María Cristina Masaveu-Peterson, la Fundación Centro Médico de Asturias y la Obra Social Cajastur.

Bibliografía

1. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJ. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med*. 2007;9:393-408.
2. Gualandi F, Ravani A, Berto A, Sensi A, Trabaneli C, Falciano F, et al. Exploring the clinical and epidemiological complexity of GJB2-linked deafness. *Am J Med Genet*. 2002;112:38-45.
3. Ross SA, Novak Z, Kumbla RA, Zhang K, Fowler KB, Boppana S. GJB2 and GJB6 mutations in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Res*. 2007;61:687-91.
4. Huyghe JR, Van Laer L, Hendrickx JJ, Fransen E, Demeester K, Topsakal V, et al. Genome-wide SNP-based linkage scan identifies a locus on 8q24 for an age-related hearing impairment trait. *Am J Hum Genet*. 2008;83:401-7.
5. Konings A, Van Laer L, Michel S, Pawelczyk M, Carlsson PI, Bondeson ML, et al. Variations in HSP70 genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:329-35.
6. Kokotas H, Petersen MB, Willems PJ. Mitochondrial deafness. *Clin Genet*. 2007;71:379-91.
7. Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ, editores. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Nueva York: Oxford University Press; 2004.
8. Van Camp G, Smith RJH. The hereditary hearing loss homepage [consultado 18/01/11]. Disponible en: <http://hereditaryhearingloss.org/>.
9. Angeli SI, Yan D, Telischi F, Balkany TJ, Ouyang XM, Du LL, et al. Etiologic diagnosis of sensorineural hearing loss in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:890-5.
10. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet*. 1997;34:656-65.

11. Lesperance MM, Hall 3rd JW, San Agustin TB, Leal SM. Mutations in the Wolfram syndrome type 1 gene (WFS1) define a clinical entity of dominant low-frequency sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:411–20.
12. Valero R, Bannwarth S, Roman S, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B. Autosomal dominant transmission of diabetes and congenital hearing impairment secondary to a missense mutation in the WFS1 gene. *Diabet Med.* 2008;25:657–61.
13. Arnos KS. The implications of genetic testing for deafness. *Ear Hear.* 2003;24:324–31.
14. Trinidad-Ramos G, de Aguilar VA, Jaudenes-Casaubon C, Nunez-Batalla F, Sequi-Canet JM. Early hearing detection and intervention: 2010 CODEPEH recommendation. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61:69–77.
15. Preciado DA, Lawson L, Madden C, Myer D, Ngo C, Bradshaw JK, et al. Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2005;26:610–5.
16. Lin JW, Chowdhury N, Mody A, Tonini R, Emery C, Haymond J, et al. Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol.* 2011;32:259–64.
17. Miglioni V, Modamio-Hoybjør S, Moreno-Pelayo MA, Rodríguez-Ballesteros M, Villamar M, Telleria D, et al. Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. *J Med Genet.* 2002;39:502–6.
18. Alvarez A, del Castillo I, Pera A, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Moreno F, et al. De novo mutation in the gene encoding connexin-26 (GJB2) in a sporadic case of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;117A:89–91.
19. Pickett BP, Ahlstrom K. Clinical evaluation of the hearing-impaired infant. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999;32:1019–35.
20. Mafong DD, Shin EJ, Lalwani AK. Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2002;112:1–7.
21. Ohlms LA, Chen AY, Stewart MG, Franklin DJ. Establishing the etiology of childhood hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:159–63.
22. Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, Loundon N, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:773–9.
23. Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet.* 1999;104:188–92.
24. Lee KH, Larson DA, Shott G, Rasmussen B, Cohen AP, Benton C, et al. Audiologic and temporal bone imaging findings in patients with sensorineural hearing loss and GJB2 mutations. *Laryngoscope.* 2009;119:554–8.
25. Bamiou DE, Phelps P, Sirimanna T. Temporal bone computed tomography findings in bilateral sensorineural hearing loss. *Arch Dis Child.* 2000;82:257–60.
26. Yaeger D, McCallum J, Lewis K, Soslow L, Shah U, Potsic W, et al. Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. *Am J Med Genet.* 2006;140:827–36.
27. Kimberling WJ. Hereditary deafness. *Am J Med Genet.* 1999;89:121–2.
28. Estivill X, Govea N, Barcelo E, Badenas C, Romero E, Moral L, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet.* 1998;62:27–35.
29. Ross CJ, Katzov-Eckert H, Dube MP, Brooks B, Rassek SR, Barhdadi A, et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet.* 2009;41:1345–9.
30. Oguchi T, Ohtsuka A, Hashimoto S, Oshima A, Abe S, Kobayashi Y, et al. Clinical features of patients with GJB2 (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. *J Hum Genet.* 2005;50:76–83.
31. Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet.* 2005;77:945–57.
32. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Teagle HF, Tomblin BJ, Spencer LJ, et al. Performance of cochlear implant recipients with GJB2-related deafness. *Am J Med Genet.* 2002;109:167–70.
33. Bauer PW, Geers AE, Brenner C, Moog JS, Smith RJ. The effect of GJB2 allele variants on performance after cochlear implantation. *Laryngoscope.* 2003;113:2135–40.
34. Gantz BJ, Turner C, Gfeller KE, Lowder MW. Preservation of hearing in cochlear implant surgery: advantages of combined electrical and acoustical speech processing. *Laryngoscope.* 2005;115:796–802.
35. Hildebrand MS, Tack D, Deluca A, Hur IA, Van Rybroek JM, McMordie SJ, et al. Mutation in the COCH gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:280–5.
36. Wilkinson EP, Liu GC, Friedman RA. Correction of progressive hearing loss in superior canal dehiscence syndrome. *Laryngoscope.* 2008;118:10–3.
37. Rouillon I, Marcolla A, Roux I, Marlin S, Feldmann D, Couderc R, et al. Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:689–96.
38. Delmaghani S, del Castillo FJ, Michel V, Leibovici M, Aghaie A, Ron U, et al. Mutations in the gene encoding pejvakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy. *Nat Genet.* 2006;38:770–8.
39. Teagle HF, Roush PA, Woodard JS, Hatch DR, Zdanski CJ, Buss E, et al. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Ear Hear.* 2010;31:325–35.
40. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. *JAMA.* 1999;281:2211–6.
41. Hildebrand MS, Newton SS, Gubbels SP, Sheffield AM, Kochhar A, de Silva MG, et al. Advances in molecular and cellular therapies for hearing loss. *Mol Ther.* 2008;16:224–36.
42. Li Y, Pohl E, Boulouiz R, Schradars M, Nurnberg G, Charif M, et al. Mutations in TPRN cause a progressive form of autosomal-recessive nonsyndromic hearing loss. *Am J Hum Genet.* 2010;86:479–84.
43. Grillet N, Schwander M, Hildebrand MS, Sczaniecka A, Kolatkar A, Velasco J, et al. Mutations in LOXHD1, an evolutionarily conserved stereociliary protein, disrupt hair cell function in mice and cause progressive hearing loss in humans. *Am J Hum Genet.* 2009;85:328–37.
44. Nickel R, Forge A. Gap junctions and connexins in the inner ear: their roles in homeostasis and deafness. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16:452–7.
45. Paznekas WA, Karczeski B, Vermeer S, Lowry RB, Delatycki M, Laurence F, et al. GJA1 mutations, variants, and connexin 43 dysfunction as it relates to the oculodentodigital dysplasia phenotype. *Hum Mutat.* 2009;30:724–33.
46. Kenneson A, Van Naarden Braun K, Boyle C. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genet Med.* 2002;4:258–74.
47. Gasparini P, Rabionet R, Barbuji G, Melchionda S, Petersen M, Brondum-Nielsen K, et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. *Eur J Hum Genet.* 2000;8:19–23.

48. Frei K, Ramsebner R, Lucas T, Hamader G, Szuhai K, Weipoltshammer K, et al. GJB2 mutations in hearing impairment: identification of a broad clinical spectrum for improved genetic counseling. *Laryngoscope*. 2005;115:461–5.
49. Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, Calzolari E, Cambiaghi S, Scudder PM, et al. A missense mutation in connexin26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1237–43.
50. Gallo-Teran J, Morales-Angulo C, Rodriguez-Ballesteros M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo I, Moreno F. Prevalence of the 35delG mutation in the GJB2 gene, del (GJB6-D13S1830) in the GJB6 gene, Q829X in the OTOF gene and A1555G in the mitochondrial 12S rRNA gene in subjects with non-syndromic sensorineural hearing impairment of congenital/childhood onset. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2005;56:463–8.
51. del Castillo FJ, Rodriguez-Ballesteros M, Alvarez A, Hutchin T, Leonardi E, de Oliveira CA, et al. 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. *J Med Genet*. 2005;42:588–94.
52. Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, Melchionda S, Bernardi F, Lopez-Bigas N, et al. Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet*. 1999;23:16–8.
53. Lamartine J, Munhoz Essensfelder G, Kibar Z, Lanneluc I, Callouet E, Laoudj D, et al. Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet*. 2000;26:142–4.
54. Liu XZ, Xia XJ, Xu LR, Pandya A, Liang CY, Blanton SH, et al. Mutations in connexin31 underlie recessive as well as dominant non-syndromic hearing loss. *Hum Mol Genet*. 2000;9:63–7.
55. Lopez-Bigas N, Olive M, Rabionet R, Ben-David O, Martinez-Matos JA, Bravo O, et al. Connexin 31 (GJB3) is expressed in the peripheral and auditory nerves and causes neuropathy and hearing impairment. *Hum Mol Genet*. 2001;10:947–52.
56. Gottfried I, Landau M, Glaser F, Di WL, Ophir J, Mevorah B, et al. A mutation in GJB3 is associated with recessive erythrokeratoderma variabilis (EKV) and leads to defective trafficking of the connexin 31 protein. *Hum Mol Genet*. 2002;11:1311–6.
57. Liu XZ, Yuan Y, Yan D, Ding EH, Ouyang XM, Fei Y, et al. Digenic inheritance of non-syndromic deafness caused by mutations at the gap junction proteins Cx26 and Cx31. *Hum Genet*. 2009;125:53–62.
58. Heidrych P, Zimmermann U, Kuhn S, Franz C, Engel J, Duncker SV, et al. Otoferlin interacts with myosin VI: implications for maintenance of the basolateral synaptic structure of the inner hair cell. *Hum Mol Genet*. 2009;18:2779–90.
59. Varga R, Avenarius MR, Kelley PM, Keats BJ, Berlin CI, Hood LJ, et al. OTOF mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele. *J Med Genet*. 2006;43:576–81.
60. Bischoff AM, Huygen PL, Kemperman MH, Pennings RJ, Bom SJ, Verhagen WI, et al. Vestibular deterioration precedes hearing deterioration in the P51S COCH mutation (DFNA9): an analysis in 74 mutation carriers. *Otol Neurotol*. 2005;26:918–25.
61. Barrett TG, Bundey SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet*. 1997;34:838–41.
62. Chen YF, Kao CH, Chen YT, Wang CH, Wu CY, Tsai CY, et al. Cisd2 deficiency drives premature aging and causes mitochondria-mediated defects in mice. *Genes Dev*. 2009;23:1183–94.
63. Amr S, Heisey C, Zhang M, Xia XJ, Shows KH, Ajlouni K, et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet*. 2007;81:673–83.
64. Smith CJ, Crock PA, King BR, Meldrum CJ, Scott RJ. Phenotype-genotype correlations in a series of wolfram syndrome families. *Diabetes Care*. 2004;27:2003–9.
65. Cano A, Rouzier C, Monnot S, Chabrol B, Conrath J, Lecomte P, et al. Identification of novel mutations in WFS1 and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:1605–12.
66. Gomez-Zaera M, Strom TM, Rodriguez B, Estivill X, Meitinger T, Nunes V. Presence of a major WFS1 mutation in Spanish Wolfram syndrome pedigrees. *Mol Genet Metab*. 2001;72:72–81.
67. Mencia A, Modamio-Hoybjor S, Redshaw N, Morin M, Mayo-Merino F, Olavarrieta L, et al. Mutations in the seed region of human miR-96 are responsible for nonsyndromic progressive hearing loss. *Nat Genet*. 2009;41:609–13.
68. Lewis MA, Quint E, Glazier AM, Fuchs H, De Angelis MH, Langford C, et al. An ENU-induced mutation of miR-96 associated with progressive hearing loss in mice. *Nat Genet*. 2009;41:614–8.
69. Phelps PD, Reardon W, Pembrey M, Bellman S, Luxon L. X-linked deafness, stapes gushers and a distinctive defect of the inner ear. *Neuroradiology*. 1991;33:326–30.
70. Bitner-Glindzicz M, Turnpenny P, Hoglund P, Kaariainen H, Sankila EM, van der Maarel SM, et al. Further mutations in Brain 4 (POU3F4) clarify the phenotype in the X-linked deafness, DFNB3. *Hum Mol Genet*. 1995;4:1467–9.
71. Liu XZ, Angeli S, Ouyang XM, Liu W, Ke XM, Liu YH, et al. Audio-logical and genetic features of the mtDNA mutations. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:732–8.
72. Millan JM, Aller E, Jaijo T, Blanco-Kelly F, Gimenez-Pardo A, Ayuso C. An update on the genetics of usher syndrome. *J Ophthalmol*. 2011;2011:417217.
73. Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Crino A, Cassio A, Gasparoni P, et al. Differential diagnosis between Pendred and pseudo-Pendred syndromes: clinical, radiologic, and molecular studies. *Pediatr Res*. 2002;51:479–84.
74. Yang T, Vidarsson H, Rodrigo-Blomqvist S, Rosengren SS, Enerback S, Smith RJ. Transcriptional control of SLC26A4 is involved in Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of vestibular aqueduct (DFNB4). *Am J Hum Genet*. 2007;80:1055–63.
75. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, Moolman-Smook J, Brink PA, et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutat*. 2009;30:1486–511.
76. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat*. 2010;31:391–406.
77. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ, et al. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet*. 2007;80:800–4.
78. Kochhar A, Fischer SM, Kimberling WJ, Smith RJ. Branchio-oto-renal syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:1671–8.
79. Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int*. 2002;61:1947–56.
80. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat*. 2003;22:275–87.
81. Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? *Mutat Res*. 2009;681:189–96.
82. Rabionet R, Zelante L, Lopez-Bigas N, D'Agruma L, Melchionda S, Restagno G, et al. Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene. *Hum Genet*. 2000;106:40–4.
83. Chan DK, Schrijver I, Chang KW. Diagnostic yield in the workup of congenital sensorineural hearing loss is dependent on patient ethnicity. *Otol Neurotol*. 2011;32:81–7.

84. Gardner P, Oitmaa E, Messner A, Hoefsloot L, Metspalu A, Schrijver I. Simultaneous multigene mutation detection in patients with sensorineural hearing loss through a novel diagnostic microarray: a new approach for newborn screening follow-up. *Pediatrics*. 2006;118:985–94.
85. Kothiyal P, Cox S, Ebert J, Husami A, Kenna MA, Greinwald JH, et al. High-throughput detection of mutations responsible for childhood hearing loss using resequencing microarrays. *BMC Biotechnol*. 2010;10:10.
86. Wu CC, Lu YC, Chen PJ, Liu AY, Hwu WL, Hsu CJ. Application of SNaPshot multiplex assays for simultaneous multigene mutation screening in patients with idiopathic sensorineural hearing impairment. *Laryngoscope*. 2009;119:2411–6.
87. Shearer AE, DeLuca AP, Hildebrand MS, Taylor KR, Gurrola 2nd J, Scherer S, et al. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:21104–9.
88. Millan JM, Aller E, Jaijo T, Grau E, Beneyto M, Najera C. Genetic counselling in visual and auditory disorders. *Arch Soc Esp Otolmol*. 2008;83:689–702.
89. Abe S, Kelley PM, Kimberling WJ, Usami SI. Connexin 26 gene (GJB2) mutation modulates the severity of hearing loss associated with the 1555A->G mitochondrial mutation. *Am J Med Genet*. 2001;103:334–8.
90. Walsh T, Pierce SB, Lenz DR, Brownstein Z, Dagan-Rosenfeld O, Shahin H, et al. Genomic duplication and overexpression of TJP2/ZO-2 leads to altered expression of apoptosis genes in progressive nonsyndromic hearing loss DFNA51. *Am J Hum Genet*. 2010;87:101–9.
91. del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med*. 2002;346:243–9.
92. Song MH, Lee HK, Choi JY, Kim S, Bok J, Kim UK. Clinical evaluation of DFN3 patients with deletions in the POU3F4 locus and detection of carrier female using MLPA. *Clin Genet*. 2010;78:524–32.
93. Roach JC, Glusman G, Smit AF, Huff CD, Hubley R, Shannon PT, et al. Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing. *Science*. 2010;328:636–9.
94. Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, Rio Deiros D, Chen DC, Nazareth L, et al. Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1181–91.
95. Krawitz PM, Schweiger MR, Rodelsperger C, Marcelis C, Kolsch U, Meisel C, et al. Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat Genet*. 2010;42:827–9.
96. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010;11:31–46.
97. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74:5463–7.