

# Pérdida de audición. Testeo molecular

Edgardo Raúl Streitenberger  
Bioquímico  
Depto. Biología Molecular  
IACA Laboratorios  
bmolecular@iaca.com.ar  
Tel.: 0291-4599969

- Fenilcetonuria	7
- Fibrosis Quística	50
- Hemoglobinopatías	13

## Introducción

La pérdida de audición es una de las discapacidades sensoriales más frecuentes. Puede aparecer a cualquier edad y con distinto grado de severidad. Es de suma importancia la detección precoz ya que si el defecto es severo y se presenta a temprana edad tiene un impacto dramático en la adquisición del lenguaje y en el desarrollo cognitivo y psicosocial.

## Prevalencia

Aproximadamente 2 de cada 1000 individuos nace con pérdida de audición. Dada la alta frecuencia y su impacto clínico, la identificación temprana de la sordera es un importante problema de salud.

La prevalencia de pérdida de audición se incrementa con la edad esto va a depender del impacto de factores genéticos, medioambientales, así como de la interacción entre ambos.

La prevalencia de pérdida de audición es alta, de hecho es varias veces mayor que la suma de prevalencias de varios de los test de screening frecuentemente realizados sobre muestras de sangre.

Prevalencia de pérdida de audición por edad (cada 1000 individuos)

-Al nacimiento		
- Severa a profunda	0.8	
- Moderada, unilateral	1.1	
-Total	1.9	
-A los 10 años	3.5 - 4	
-A los 65 años	200 - 400	
-Pérdida de audición pre-lingüística	2.7	

Comparación con otros defectos testeados al nacimiento (c/100.000 individuos)

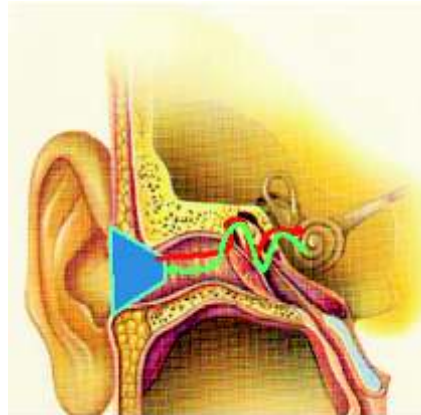
- Pérdida de audición	200
- Hipotiroidismo	25

## Screening Universal

Distintas organizaciones a nivel mundial han recomendado sobre la necesidad de la implementación de screening audiológicos (otoemisión acústica) a todo recién nacido.

La implementación de estos métodos de screening ha significado un importante avance que ha permitido detectar las pérdidas auditivas antes de los 3 meses de edad y la intervención y rehabilitación antes de los 6 meses. Para aquellos niños no testeados al nacimiento el diagnóstico de pérdida de audición congénita se produce aproximadamente a los 2 años y medio.

Una de las limitaciones de los programas de screening preexistentes es que algunas formas de pérdida de audición de comienzo tardío no se expresan al nacimiento y por lo tanto, no se detectan en el screening audiológico del recién nacido. El uso de tests moleculares como complemento del screening universal es una poderosa herramienta para la identificación de niños con riesgo de padecer la enfermedad.



## Causas de pérdida auditiva

El cuadro resume las principales causas de pérdida de audición prelingual.

Continúa en pag. 8

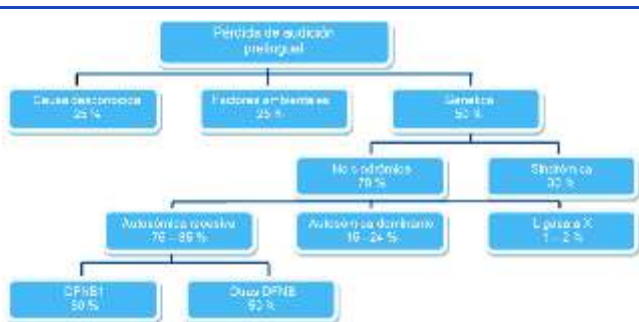
# Usted sabe elegir



Con Immulite®, Immulite® 1000 e Immulite® 2000, Siemens incorpora nuevos integrantes a su familia de productos para Inmunoensayos. Ahora, cuando Usted elija la calidad, confiabilidad y amplitud de menú de los sistemas y reactivos de la línea Immulite®, estará eligiendo a Siemens.

Siemens Medical Solutions Diagnostics  
[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics) · (011) 4738 7424

**SIEMENS**  
medical



### Factores ambientales

Las pérdidas adquiridas de audición pueden ser consecuencia de infecciones prenatales por citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, herpes o por infecciones post-natales por gérmenes que provocan meningitis: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Causas perinatales tales como prematuridad, anoxia, bajo peso al nacer, hiperbilirrubinemia, drogas ototóxicas son también factores de riesgo para el desarrollo de pérdidas auditivas.

### Factores genéticos

Las pérdidas de audición de origen genético pueden clasificarse en dos grandes grupos: síndromicas (asociadas con otros síntomas o anomalías) o no síndromicas (sólo con pérdida auditiva). De acuerdo al modo de transmisión genética se las agrupa en autosómicas recesivas, autosómicas dominantes o ligadas a X.

El 50 % de las sorderas prelinguales son de causa genética, la mayoría no síndromicas, autosómicas recesivas. El desorden llamado DFNB1 causado por mutaciones en el gen GJB2 (que codifica para la proteína conexina 26) y en el gen GJB6 (que codifica para la conexina 30) es responsable de aproximadamente el 60 % de las sorderas no síndromicas autosómicas recesivas.

### Pérdidas de audición de comienzo tardío

No todas las pérdidas de audición se expresan al nacimiento, existen algunas formas denominadas de comienzo tardío que no van a ser detectadas por el screening universal.

El empleo de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como complemento al screening audiológico permitiría detectar este tipo de alteraciones.

El screening molecular de las causas mencionadas permitiría detectar 60 % de las sorderas tardías.

Principales causas de sordera de comienzo tardío (prelingüística)

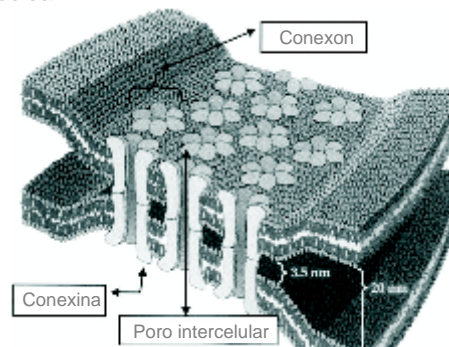
- Mutaciones en las conexinas
- Infección por citomegalovirus
- Síndrome de Pendred
- Mutación A1555G del DNA mitocondrial

### Mutaciones en las conexinas

En el cromosoma 13 se encuentran los genes GJB2 y GJB6 que codifican para las conexinas 26 y 30 respectivamente. Las mutaciones en el gen GJB2 son responsables de aproximadamente un 50 % de los casos de sordera neurosensorial no síndromica, mientras que un 10 % se debe a mutaciones en el gen GJB6.

Las conexinas son proteínas de membrana. Seis de estas proteínas forman un complejo (hexámero) llamado conexón. Dos hexámeros de células adyacentes forman un canal llamado unión Gap, el cual permite el transporte de pequeños iones y moléculas entre las células. Un hexámero puede contener varios tipos de conexinas y varios tipos de hexámeros pueden formar canales entre las células. Los constituyentes del canal determinan qué iones o moléculas podrán atravesarlo.

Las conexinas tienen una amplia expresión en las células de soporte y en el tejido conectivo de la cóclea en el oído interno, allí tienen un papel fundamental en la regulación de la homeostasis y en la producción del potencial endococlear.



Las mutaciones en estos genes producen defectos estructurales y funcionales en las uniones Gap, llevando a concentraciones intracelulares de potasio persistentemente elevadas, esto daña el mecanismo que permite una rápida respuesta de las células ciliadas a un nuevo estímulo auditivo, llevando a la pérdida de audición.

Si bien más de 100 mutaciones diferentes en el gen GJB2 pueden causar sordera no síndromica autosómica recesiva, la variante denominada 35delG se presenta, en caucásicos, en el 65 - 85 % de los alelos mutantes.

En los países europeos se ha estimado que la prevalencia de portadores de la mutación 35delG es del 2 al 4 %, aunque este porcentaje es variable según las distintas



poblaciones estudiadas. El origen étnico juega un rol importante en la prevalencia observada en diferentes poblaciones. Así, por ejemplo, la mutación más comúnmente observada en asiáticos es la 235delC, mientras que en caucásicos la más frecuente es la 135delG.

A diferencia de otros genes, el de la conexina 26 es pequeño, de modo que el screening de mutaciones es relativamente simple. Por otro lado, la alta frecuencia de las mutaciones de la conexina 26 en las formas autosómicas recesivas de sorderas no sindrómicas, hacen que el análisis de este gen sea un buen punto de partida en el diagnóstico molecular de los pacientes que padecen esta afección.

En lo que respecta a la expresión fenotípica se ha observado un amplio rango de pérdida de audición: media, moderada o profunda. La sordera puede no ser aparente al nacimiento en individuos homocigotas para la conexina 26. Aproximadamente 1/3 de los casos homocigotas para la mutación muestran sordera progresiva. La implicancia de esto es que un niño con sordera moderada puede progresar a una forma profunda, siendo las terapias distintas en cada caso.

### **Pérdida auditiva adquirida. Infección por citomegalovirus**

El citomegalovirus es un virus de ADN de doble cadena perteneciente a la familia Herpesviridae. Es un patógeno oportunista, es decir afecta fundamentalmente a individuos con inmunodeficiencia y a aquellos con el sistema inmune inmaduro. La infección puede adquirirse durante la vida intrauterina, postnatal (por leche materna) o por contacto con otro bebé infectado, más tarde en la pubertad avanzada la adquisición es principalmente por vía sexual.

El citomegalovirus es el agente causal de infección en humanos más frecuente y la pérdida de audición neurosensorial, es la discapacidad más frecuente cuando la infección se adquiere intra útero. Representa la principal causa adquirida de pérdida de audición neurosensorial, siendo responsable de aproximadamente el 22 % de todos los casos de pérdida de audición prelingüística. La incidencia de infección congénita va del 0,2 al 2,2 % dependiendo de factores tales como edad materna, raza y condición socioeconómica.

## **Mucho más que resultados**



### **Sede Central Bahía Blanca**

San Martín 68 - (B8000BIF)

Teléfono: 0291- 459 9999

laboratorios@iaca.com.ar

### **Sede Buenos Aires**

Tel: 011- 4371 0046

Cel: 011-15 51322214

buenosaires@iaca.com.ar



**IACA**  
LABORATORIOS

[www.iaca.com.ar](http://www.iaca.com.ar)

**Genética Molecular**  
**Filiación**  
**Estudios Forenses**  
**Citometría de Flujo**  
**Enfermedades Metabólicas**  
**Screening Neonatal**  
**Toxicología Laboral**  
**Enfermedades Infecciosas**  
**Histocompatibilidad**





## Consecuencias de infección por CMV en el embarazo



La infección congénita puede ocurrir como consecuencia de una infección primaria o recurrente durante el embarazo. La infección primaria tiene mayor riesgo de transmisión al feto y secuelas más severas. Se estima que hay aproximadamente un 30% de embarazadas susceptibles (seronegativas) de las cuales entre el 1-4 % adquirirán la infección y un 40% la transmitirán al feto. Un 10% de los niños con infección congénita tendrá síntomas al nacer y el 65% de éstos presentará pérdida auditiva. El 90% restante será asintomático y un 15% de este grupo desarrollará pérdida de audición.

### Conclusión

Del análisis de una extensa búsqueda bibliográfica surge que diversos autores coinciden en destacar la importancia de los siguientes puntos:

- 1- Prevalencia relativamente alta de infección congénita por citomegalovirus (principal causa adquirida de pérdida de audición) y de la mutación 35delG de la conexina 26 (principal causa genética en caucásicos de pérdida de audición neurosensorial no sindrómica).
- 2- Se han descrito formas de sordera de comienzo tardío relacionadas con las dos causas arriba mencionadas que escapan al screening audiológico del recién nacido.
- 3- Se han reportado diferencias con respecto a las mutaciones preponderantes de la conexina 26 en distintos grupos étnicos.
- 4- La incidencia de infección congénita por citomegalovirus varía de acuerdo a la edad materna, raza y condición socioeconómica.
- 5- Distintos autores están proponiendo la posibilidad de realizar un screening molecular complementario al screening audiológico.

Lo anteriormente expuesto resalta la importancia de

realizar un estudio de prevalencia en nuestra población. A tal fin en nuestro laboratorio hemos puesto a punto el testeado molecular para ADN de citomegalovirus y para la mutación 35delG, de manera que ambas determinaciones puedan realizarse en la misma gota de sangre seca utilizada en el screening metabólico del recién nacido.



### Referencias bibliográficas

- 1.Schrijver I. Hereditary non-syndromic sensorineural hearing loss. Transforming silence to sound. J Mol Diagn 2004, 6:275-284
- 2.Kenneson A. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss. Genetics in Medicine 2002, 4:258-274
- 3.ACMG: Genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss. Genetic evaluation of congenital hearing loss expert panel. Genet Med 2002, 4:162-171
- 4.Mehl A. Newborn Hearing Screening: the great omission. Pediatrics 1998, 101:1-6.
- 5.Rikkert L. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. Am J Hum Genet 2005, 77:945-957
- 6.Kemperman M. Hearing loss and connexin 26. J R Soc of Med 2002, 95:171-177.
- 7.Cohn E, Kelley P, Fowlwer T, Gorga M. Clinical Studies of Families with Hearing Loss Attributable to Mutations in de Connexin 26 Gene. Pediatrics 1999, 103:546-550.
- 8.Morton C, Nance W. Newborn Hearing Screening. A silent Revolution. N Engl J Med 2006, 354: 2151-2164.
- 9.Cryns K, Orzan E, Murgia A, Huygen P, Moreno F. A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness. J. Med. Genet. 2004; 41:147-154.
- 10.Norris V, Arnos K, Hanks W, Xia X, Nance W, Pandya A. Does Universal Hearing Screening Identify All Children with GJB2 (connexin 26) Deafness?. Penetrance of GJB2 Deafness. Ear Hear 2006, 27(6):732-741.
- 11.Nance W, Dodson K. How Can Newborn Hearing Screening Be Improved?. Audiology Today 2007.
- 12.Nance W, Lim B, Dodson K. Importance of congenital cytomegalovirus infections as cause for pre-lingual hearing loss. J Clin Virol 2006, 35: 221-225.
- 13.Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. J Clin Virol 2006, 35: 206-209.
- 14.Barbi M, Binda S, Caroppo S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. Rev Med Virol 2006, 16: 385-392.