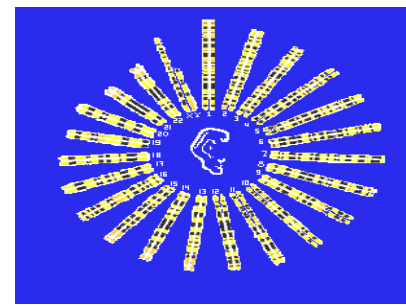


Sorderas Hereditarias



**Discapacidad Auditiva de causa
Genética.**

Biól. Fabiola Huesca Hernández

Servicio de Neurociencias, INR

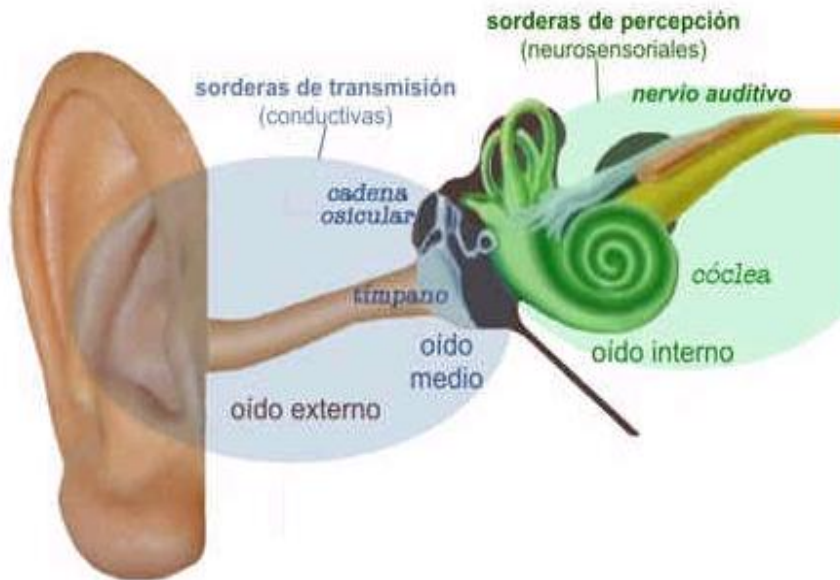
Seminario Virtual. SEVIDA

28, Septiembre 2016



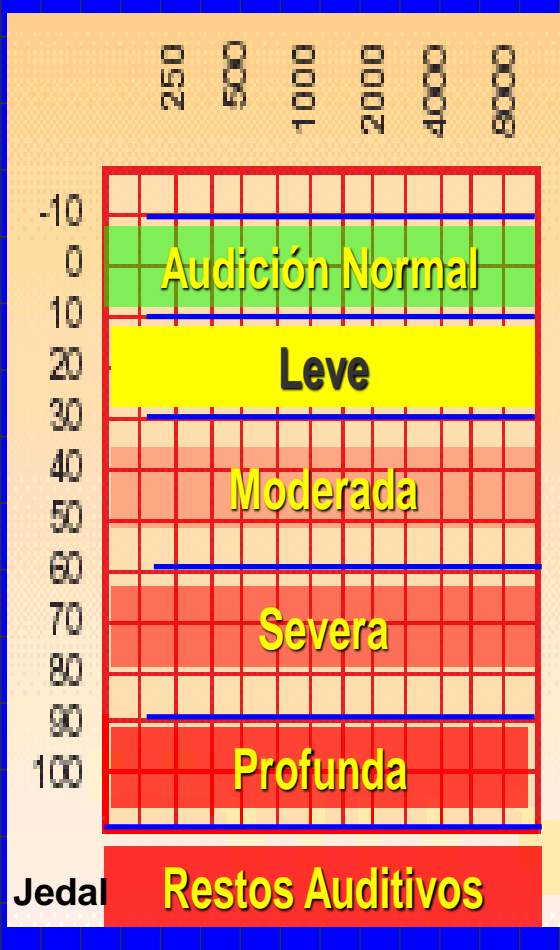
Introducción

- El oído es un órgano neurosensorial que tiene una doble función:
 - Asegura la audición
 - Importante en el equilibrio
- El oído esta constituido por tres porciones anatómicas:
 - Externo
 - Medio
 - Interno
 - <http://definicion.de/hipoacusia/>

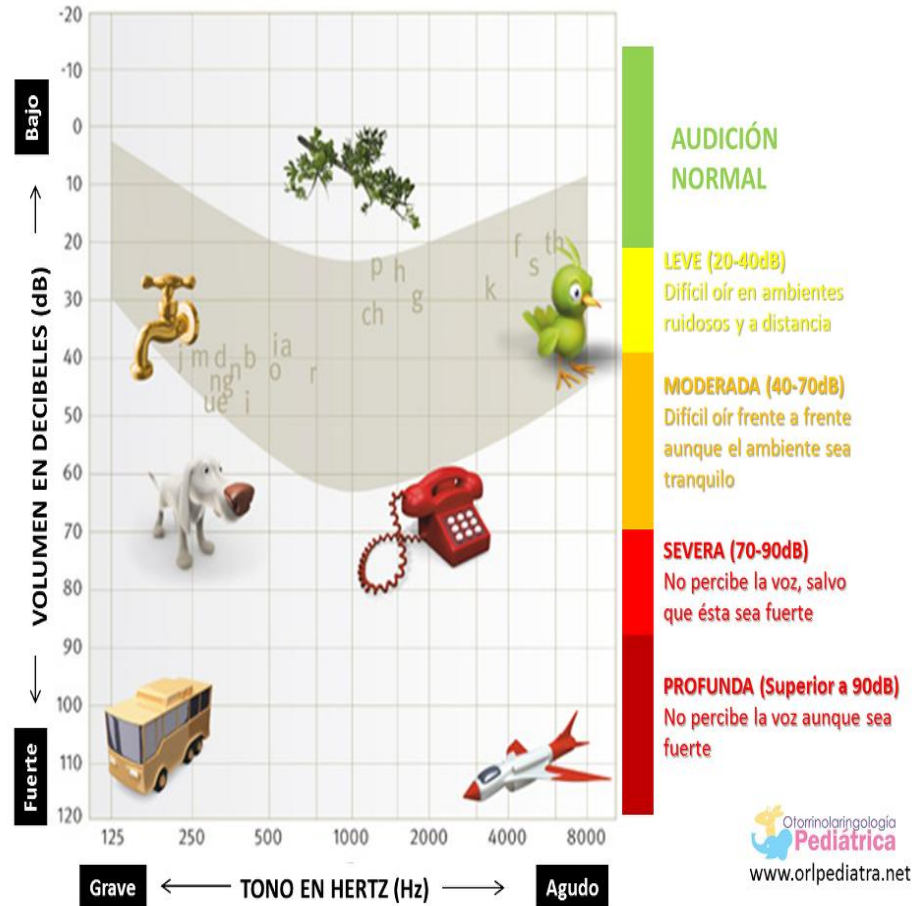


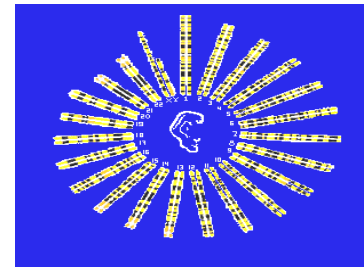
Audiometrias

Sorderas según la intensidad



Grados de Pérdida Auditiva (Hipoacusia)





- **TERMINOLOGIA**

- Sordera
- Pérdida Auditiva
- Deficiencia Auditiva
- Hipoacusia
- Cortipatía

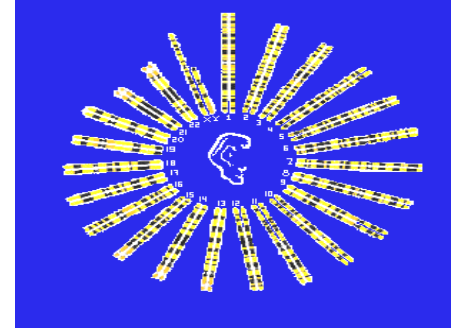
- Presbiacusia.
- Anacusía

- Hipoacusia Neurosensorial de severa a profunda bilateral congénita.
- Hipoacusia Neurosensorial de Severa a profunda pre lingüística.

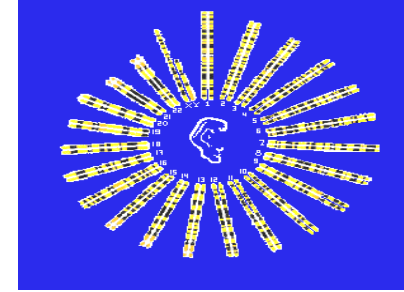
- Deafness
- Hearing Loss
- Hearing impairment

Pérdidas Auditivas de todos los tipos y grados pueden ser de causa Genética

La Frecuencia de la Sordera Varía de Acuerdo a las Poblaciones Estudiadas



- La sordera afecta a 1-2/1000 niños R/N
- 5% de la gente menor de 45 años y
- 30% de las personas mayores de 70 años,
- ***En el mundo: Existen 280 millones de Personas Sordas.***
- ***En México nacen entre 2,000 y 6,000 niños(as) con Hipoacusia al año. (INEGI, 2010)***

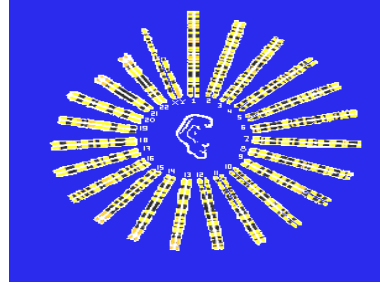


- En Colombia 0.54 por cada 1000 habitantes (Latting, M 2002)
- Yucatán ocupa el primer lugar nacional de personas con discapacidad auditiva.
- Por cada mil yucatecos hay 4.4 con discapacidad auditiva.

<https://milibrodemivida.files.wordpress.com/2008/05/13-capitulo-12-un-pueblo-incluyente-chican.pdf>

- **Más del 60% de estos casos se deben a causas genéticas. (Moreno F, 2002)**

Distribución por Sexo y Raza



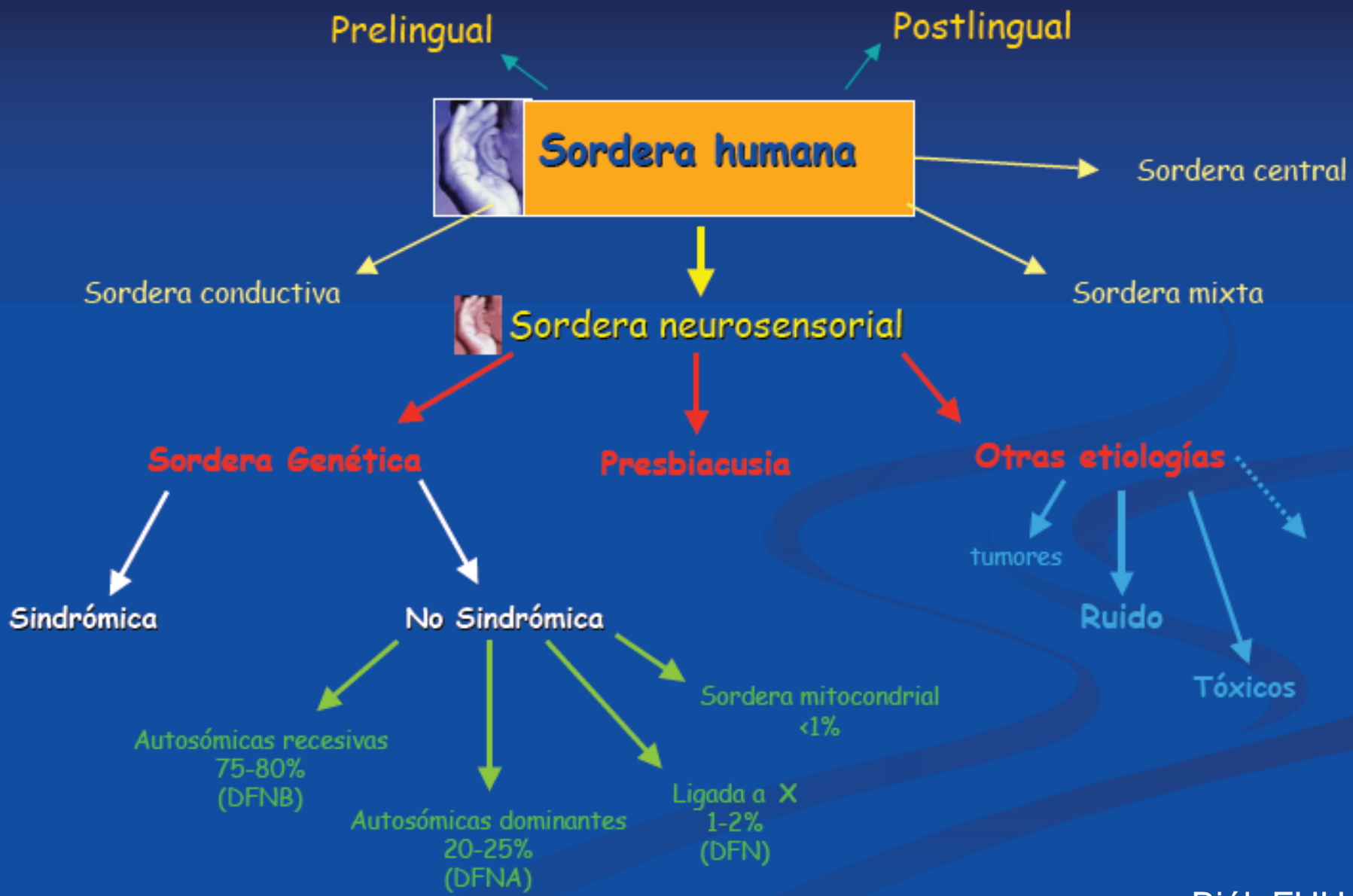
- Parece existir una leve preponderancia de varones en todas las poblaciones estudiadas,
- Al igual que una más baja incidencia de sordera en la raza negra

Estadísticas de las personas Sordas en México.

Censo General de Población y Vivienda, 2010

- En cuanto a la población sorda en México a nivel nacional contamos con 649.451,75 personas equivalentes al 12.1 %
- **¿Cuántas de estas son genéticas o hereditarias?**
- **No lo sabemos, pocos estudios en México.**
- **Se Necesita estudiar, conocer la incidencia real en México.**
- **Caracterizar Clínica, Genética y Molecularmente la sordera en México.**
- **Prevención: Asesoría Genética, Políticas de Salud pública y Aspectos Bio-psico-sociales.**

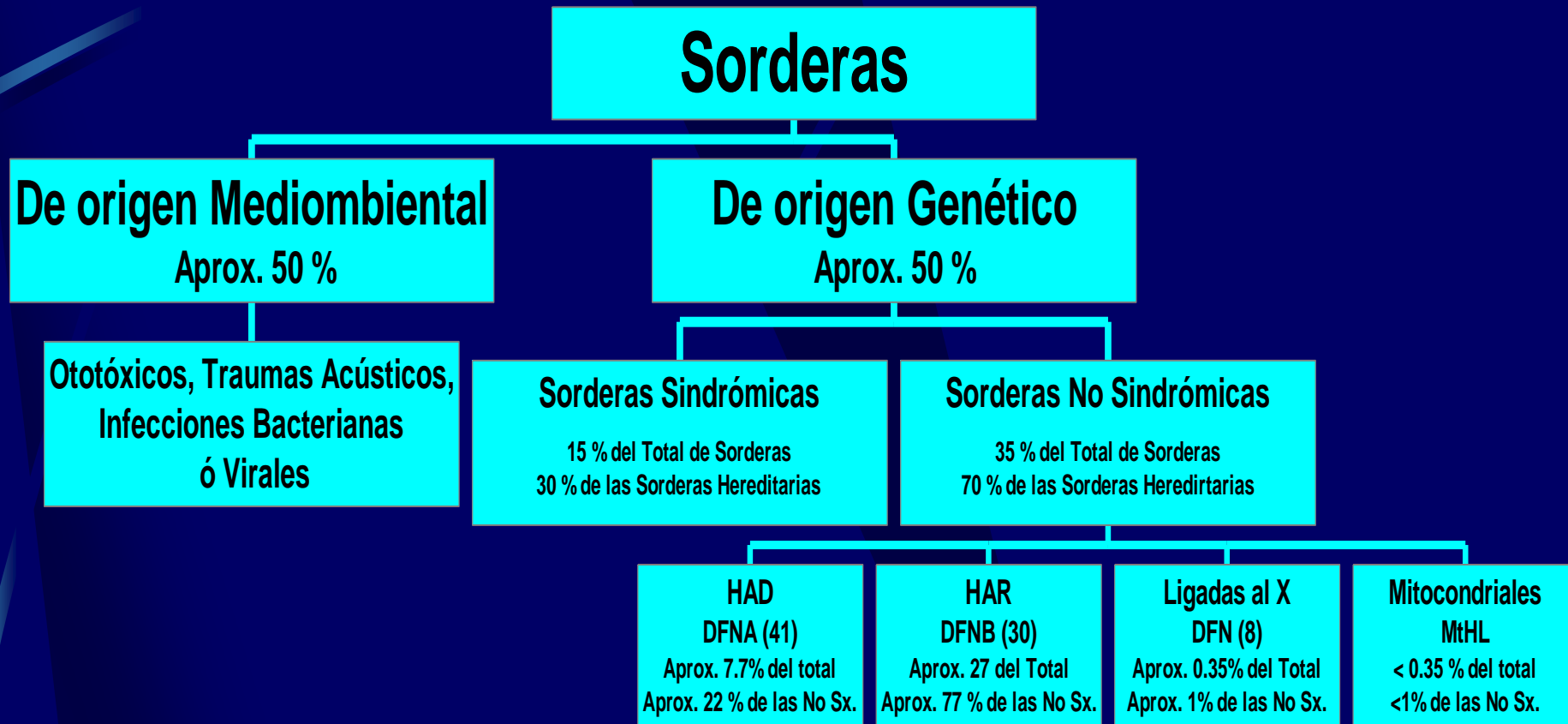
•<http://compartirsignos.blogspot.mx/p/personas-con-discapacidad-y.html>

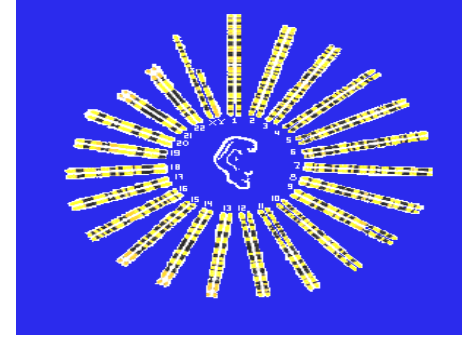


Clasificación Etiológica de la Sordera

- **Hereditaria:**
 - - **Sindrómica:** sordera asociada con alguna otra característica clínica. Mas de 700 (Victor McKusick, OMIM)
 - - **No Sindrómica:** sordera no asociada a otras alteraciones. 190 aprox. (Guy Van Camp, 2016)
- Se clasifican según su mecanismo de herencia:
- **HAD** (DFNA) 67; **HAR** (DFNB) 105; **Ligada a X** (DFN) 6
Ligada a Y (DFNY) 1; Mitocondrial. 2
- **No hereditaria:** Factores adquiridos tales como infecciones, medio ambiente, trauma acústico, etc.
- **Aislada:** casos únicos en los que no es posible definir si es o no hereditaria.

Clasificación de Sordera por Etiología





Las Sorderas hereditarias son un conjunto heterogéneo de trastornos.

Fenotipo nos infiere el Genotipo.

El daño auditivo muestra una considerable heterogeneidad genética; siendo difícil y en ocasiones imposible diferenciar uno del otro.

Sordera sindrómica /no sindrómica

- De suma importancia delimitar si se trata de una sordera sindrómica.
- El diagnóstico sea certero, puesto las **entidades Sindrómicas son multisistémicas.**

El éxito de la rehabilitación / educación / integración, dependerá de las áreas afectadas y la severidad de estas, incluso del pronóstico.

Sorderas Hereditarias.

Sorderas No Sindrómicas y Sindrómicas.

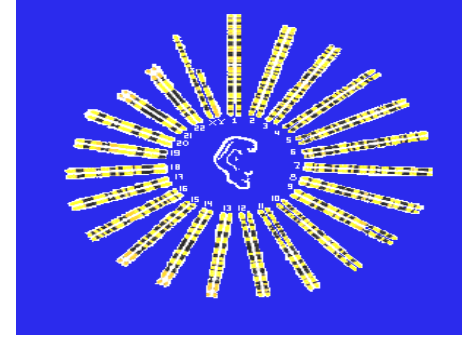


Heterogeneidad
Etiológica
Genética
Genotípica
Fenotípica
Audiológica
Alélicas.

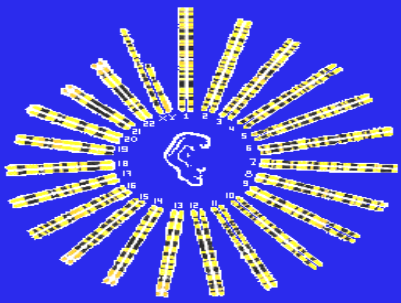


Sorderas no Sindrónicas

- Fueron nombrados **DFN** por **DEAFNESS**
- Se han numerado cronológicamente según su descubrimiento.
- - **No Sindrónica**: Sordera no asociada a otras alteraciones. 190 aprox. (**Guy Van Camp, 2016**)
- Se clasifican según su mecanismo de herencia:
- **HAD** (DFNA) 67; **HAR** (DFNB) 105; **Ligada a X** (DFN) 6 **Ligada a Y** (DFNY) 1; Mitocondrial. 2



El daño auditivo muestra una considerable heterogeneidad genética; siendo difícil y en ocasiones imposible diferenciar uno del otro.



Tipo de Sordera.
Grados de perdida.
**Configuración audiométrica con las
frecuencias involucradas.**
Simetría
Progresión.
Edad de presentación.
Tipo de herencia
Gen afectado
Mutación específica.

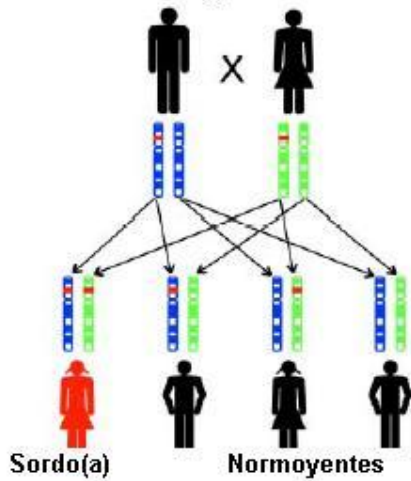
Hipoacusia Neurosensorial de media a profunda, con perfil
descendente, bilateral congénita. HAR
GJB2 positiva, para la mut 35delG

Biól. FHH

Tipos de Herencia en Sordera

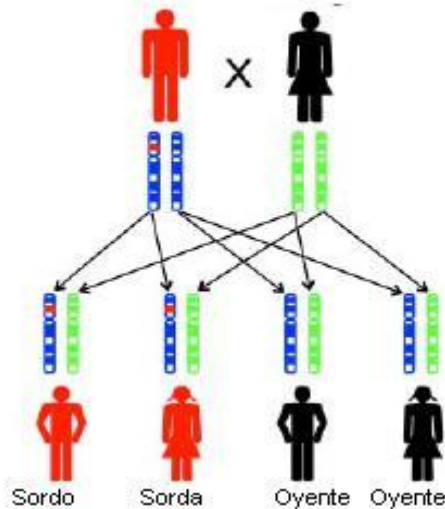
DFNB

Herencia Autosómica Recesiva
Oyentes



DFNA

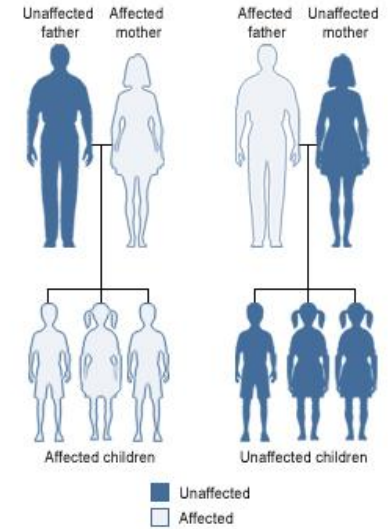
Herencia Autosómica Dominante
Sordo Normoyente



DFN

DFNY

Mitochondrial



U.S. National Library of Medicine

Padre con un gen anormal del cromosoma sexual X

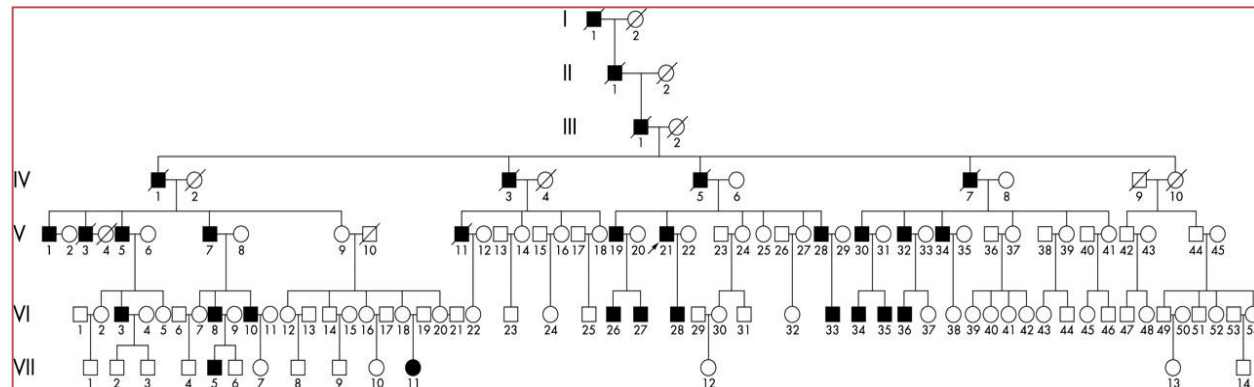
Madre con cromosomas sexuales X normales

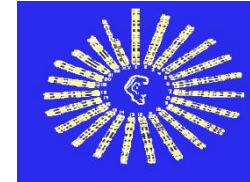


Padres: XY XX

Descendencia: XX XX XY XY

Las descendientes heredarán un gen anormal, mientras que los descendientes varones no heredarán ninguno





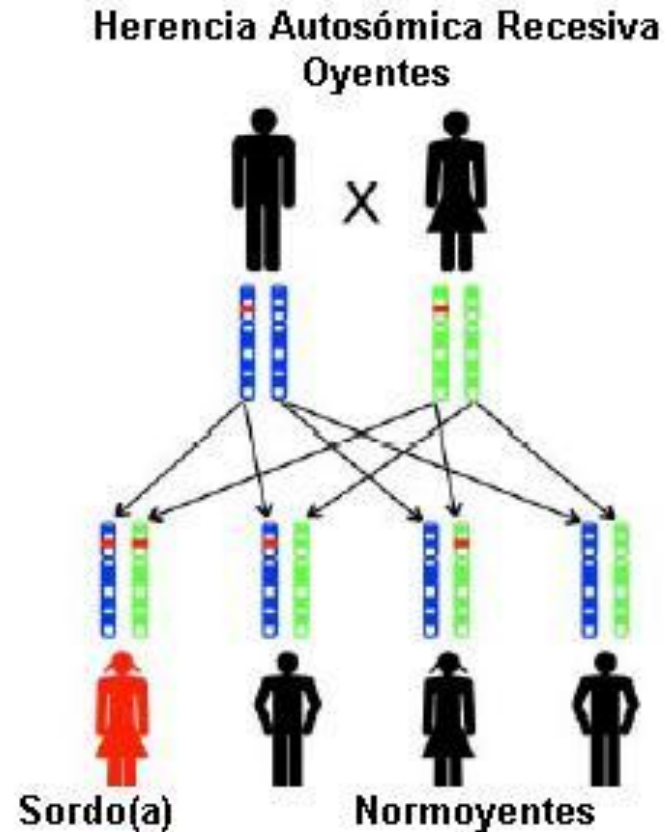
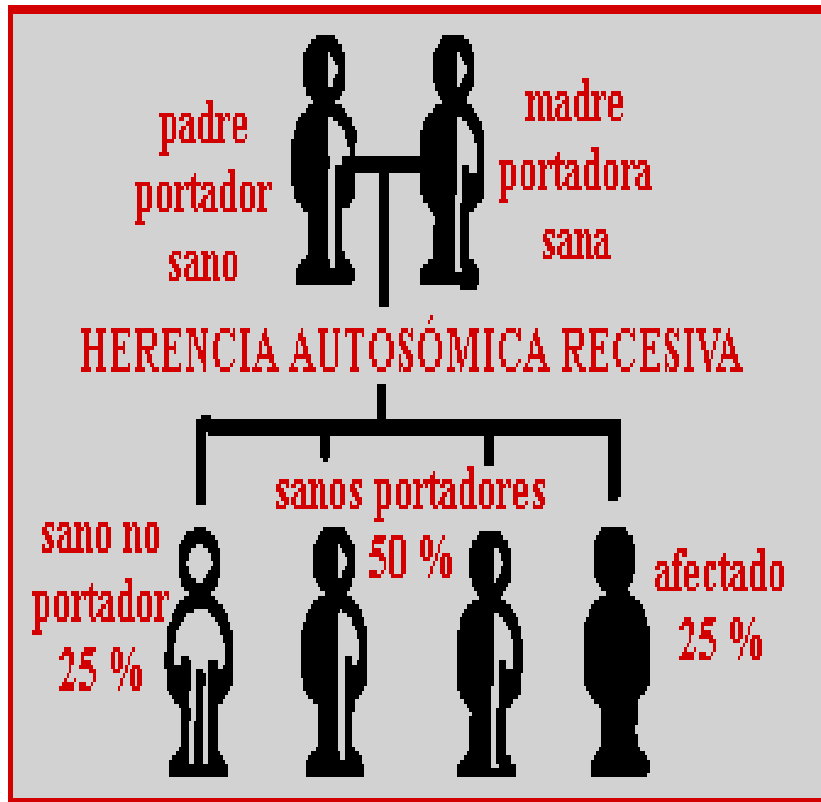
Dominant	Recessive		X-linked	Mitochondrial
DFNA1: <i>DIAPH1</i>	DFNB1: <i>GJB2</i> (Cx26)	DFNB37: <i>MYO6</i>	DFNX1: <i>PRPS1</i>	<i>MTRNR1</i>
DFNA2: <i>GJB3</i> (Cx31)/ <i>KCNQ4</i>	DFNB2: <u><i>MYO7A</i></u>	DFNB39: <i>HGF</i>	DFNX2: <i>POU3F4</i>	<i>MTTS1</i>
DFNA4: <i>MYH14</i>	DFNB4: <u><i>SLC26A4</i></u>	DFNB49: <i>TRICELLULIN</i>		
DFNA8-12: <i>TECTA</i>	DFNB8/10: <i>TMPRSS3</i>	DFNB63: <i>LRTOMT</i>		
DFNA9: <i>COCH</i>	DFNB9: <i>OTOF</i>	DFNB66: <i>LHFPL5</i>		
DFNA11: <u><i>MYO7A</i></u>	DFNB15: <i>GIPC3</i>	DFNB79: <i>TPRN</i>		
DFNA15: <i>POU4F3</i>	DFNB18: <u><i>USH1C</i></u>	DFNB84: <i>PTPRQ</i>		
DFNA17: <i>MYH9</i>	DFNB21: <i>TECTA</i>	DFNB91: <i>SERPINB6</i>		
DFNA20/26: <i>ACTG1</i>	DFNB22: <i>OTOA</i>	<i>GJB3</i>		
DFNA50: <i>MIR96</i>	DFNB31: <u><i>WHRN</i></u>			
DFNA51: <i>TJP2</i>	DFNB35: <i>ESRRB</i>			
<i>CRYM</i>	DFNB36: <i>ESPN</i>			

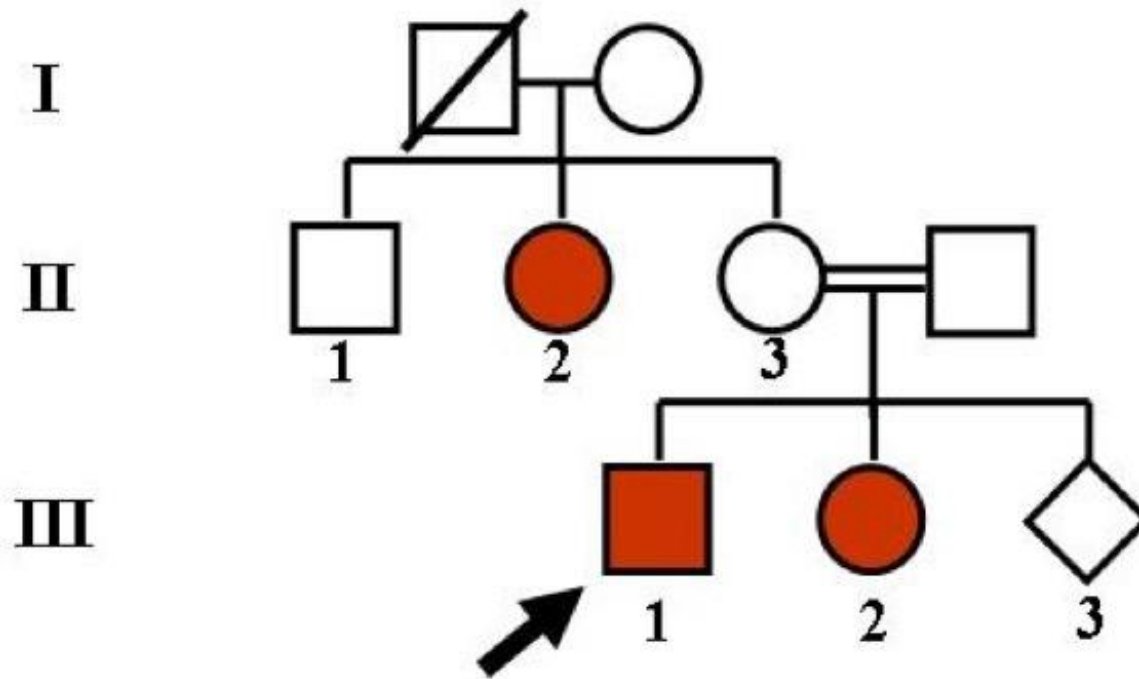
<http://hereditaryhearingloss.org/>

RED: Dominant & Recessive; underline: Nonsyndromic & Syndromic

Sordera por HAR

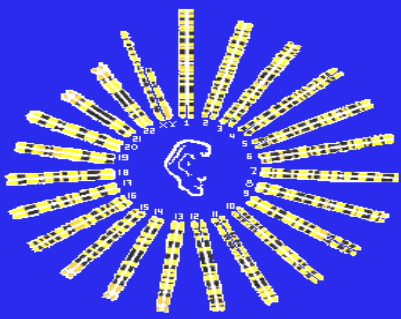
Probabilidad para cada embarazo





- **HAR**

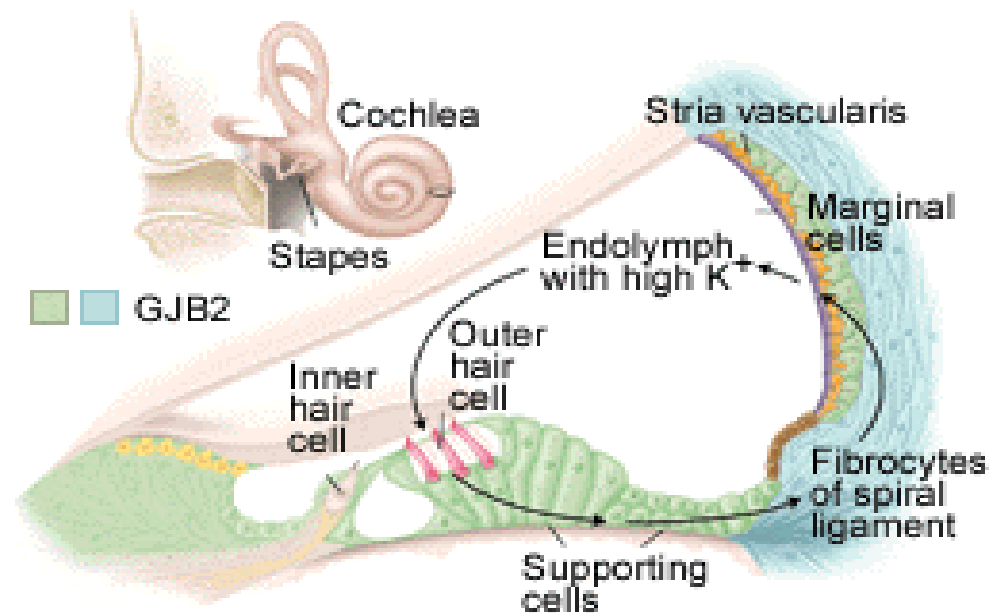
El 92 % de los sordos son hijos de oyentes (Mitchell & Karchmer, 2004)



Sorderas con Herencia Autosómica Recesiva

Son más severas, prelingüístico y extremadamente heterogéneas desde el punto de vista causal.

DFNB 1 (Cx 26) La mas frecuente



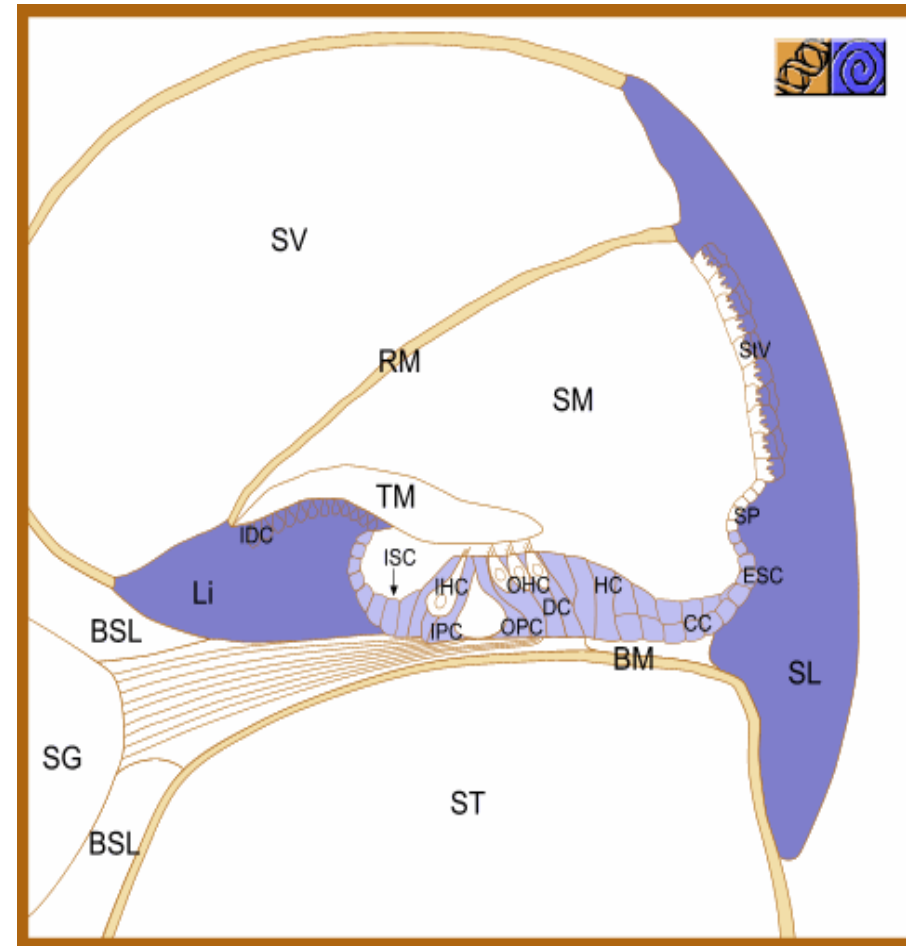
Connexin 26 (GJB2) is one of the main proteins involved in potassium (K⁺) homeostasis in the cochlea of the inner ear. It is found in the supporting cells, fibrocytes of the spiral ligament and in cells of the spiral limbus. [Adapted from Steel, K.P. (1999) *Science* 285, 1363-1364, with permission.]

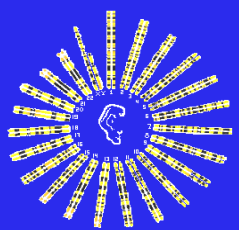
Proteina Conexina 26

Gen GJB2

DFNB1

- Cromosoma 13q11- q12.
- Mutaciones en este gen causan DFNA 3 y DNFB 1.
- se han descrito diversas mutaciones en el gen, siendo las mas frecuentes las denominadas “35delG” y “179delT”.
-
- Se expresa en la estría vascularis y la membrana basilar de la cóclea.
- La relación de las uniones Gap con respuestas intercelulares al sonido están relacionadas con el reciclaje de iones de potasio endolinfático durante la transducción del sonido.



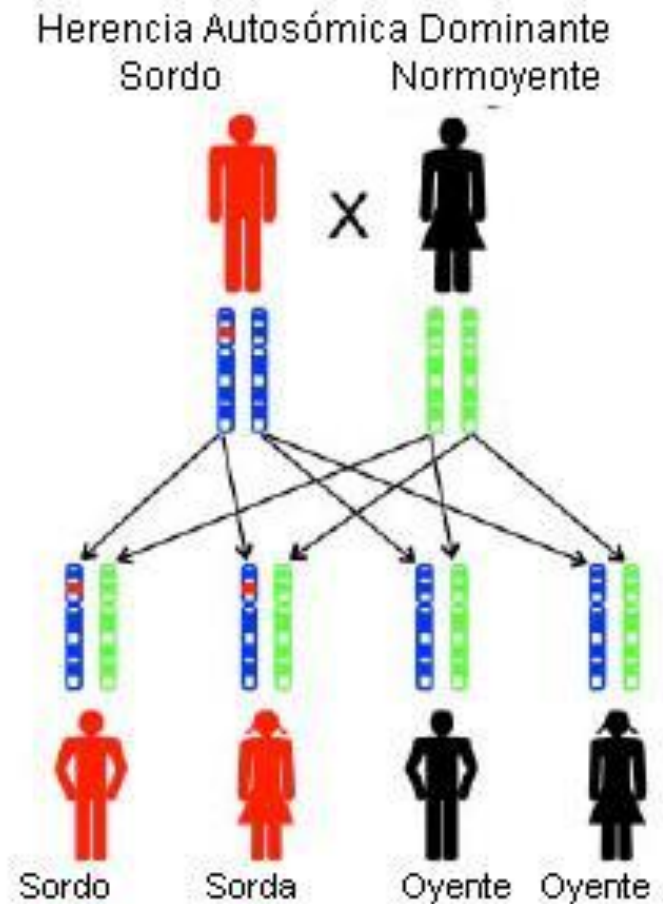
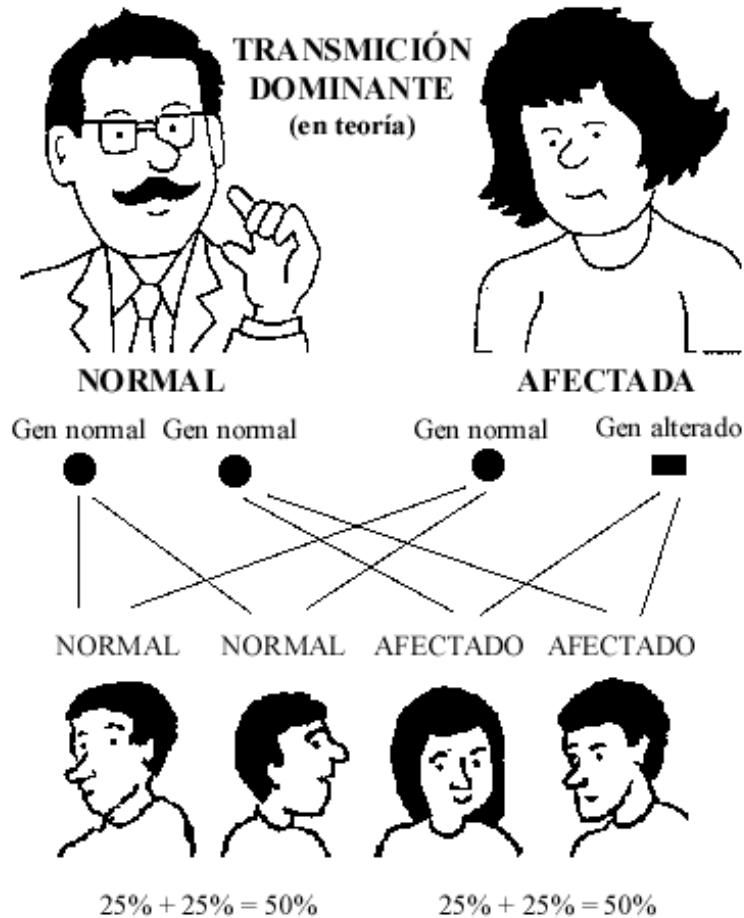


Sorderas No Sindrómicas HAD

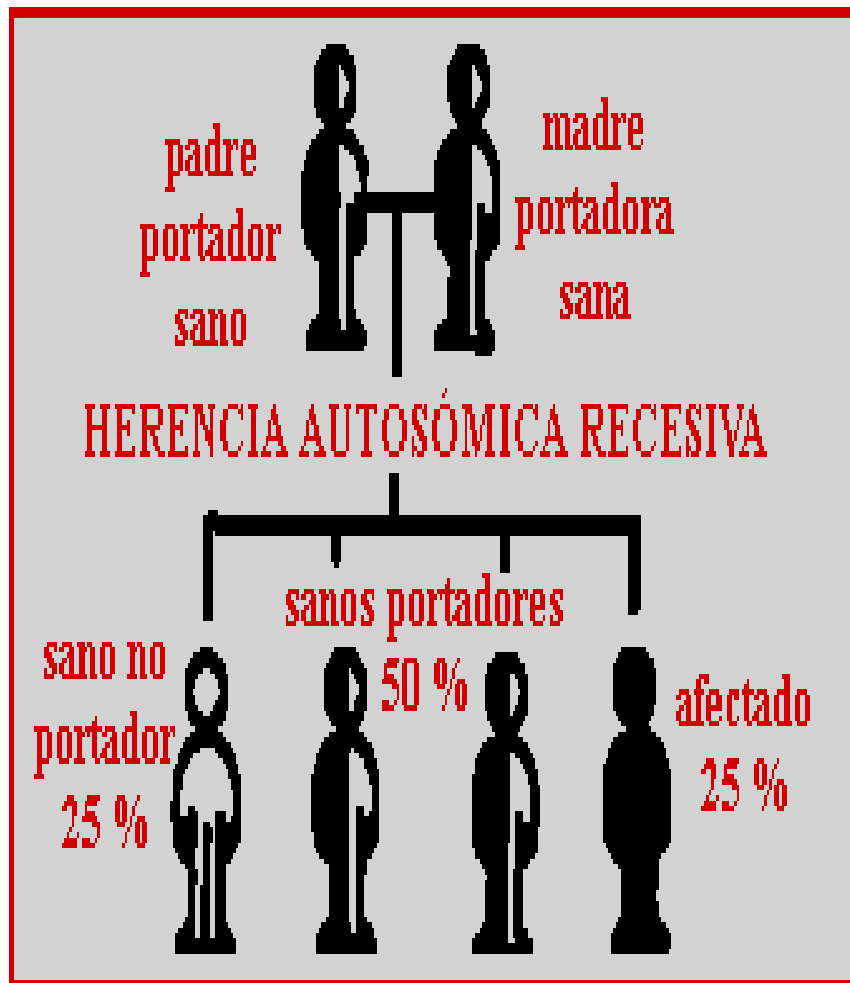
LOCUS	Sinónimo (s)	Loc.	GENE	Referencias
DFNA 01 MIM <u>124900</u> 602121	Sordera Neurosensorial Progresiva a Frecuencias Bajas 1 ó Sordera de los Monge .	5q31	Comienza en Frecuencias bajas, progresiva, poslingual. DIAPHANOUS. DIAPH1 HDIA1	León et al. 1992, Linch Et al., 1997
DFNA 02 MIM 600101	Sordera Neurosensorial Progresiva Autosómica Dominante 2	1p34	Inicia a frec altas prog, poslingual. GJB3 Cx 31 y KCNQ4	Xia et al., 1998 Kubisch et al., 1999 Coucke, et al 1994
DFNA 03 MIM 601544	Sordera Neurosensorial Bilateral de Severa a Profunda Congénita Autosómica Dominante 3	13q12	Afecta todas las frec + las altas, de no prog a lentamente prog. Prelingual. GJB3 (Cx26) GJB6(Cx30)	Kelsell et al., 1997 Grifa et al., 1999
DFNA 04 MIM 600652	Sordera Autosómica Dominante 4	19q13	Comienza en todas las frecuencias, progresiva, poslingual.	
DFNA 05 MIM 600994	Sordera Neurosensorial Progresiva Autosómica Dominante 5	07p15	Comienza en frecuencias altas, prog. poslingual. ICERE-1	Van Laer et al ., 1998

Sordera por HAD

Riesgos empiricos para cada embarazo



HAR

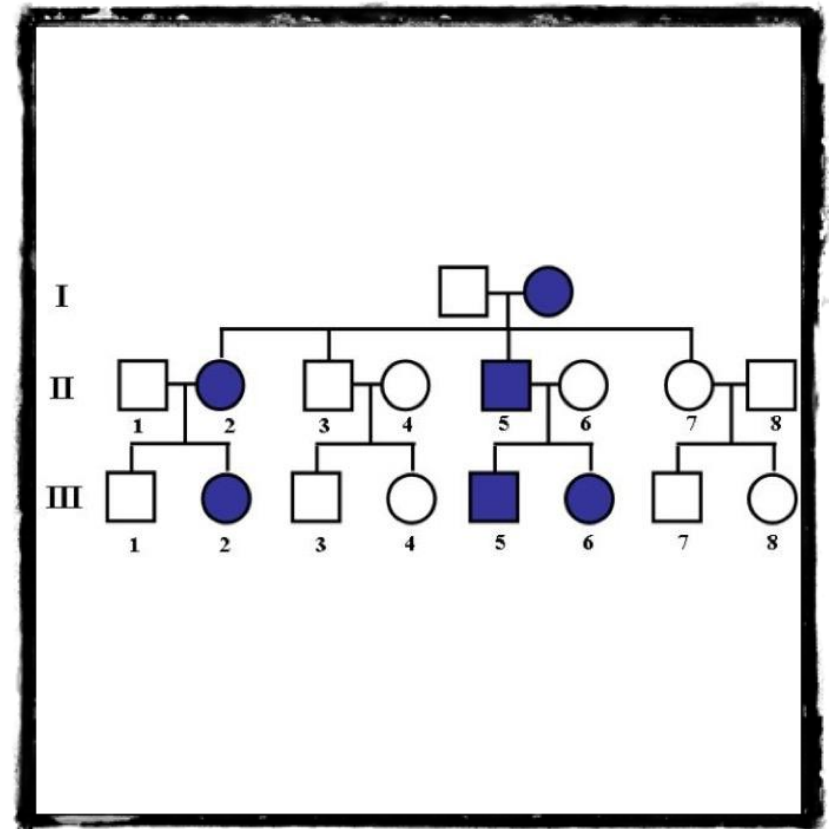


HAD

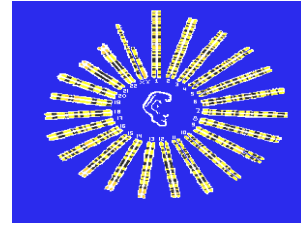


Autósomica dominante

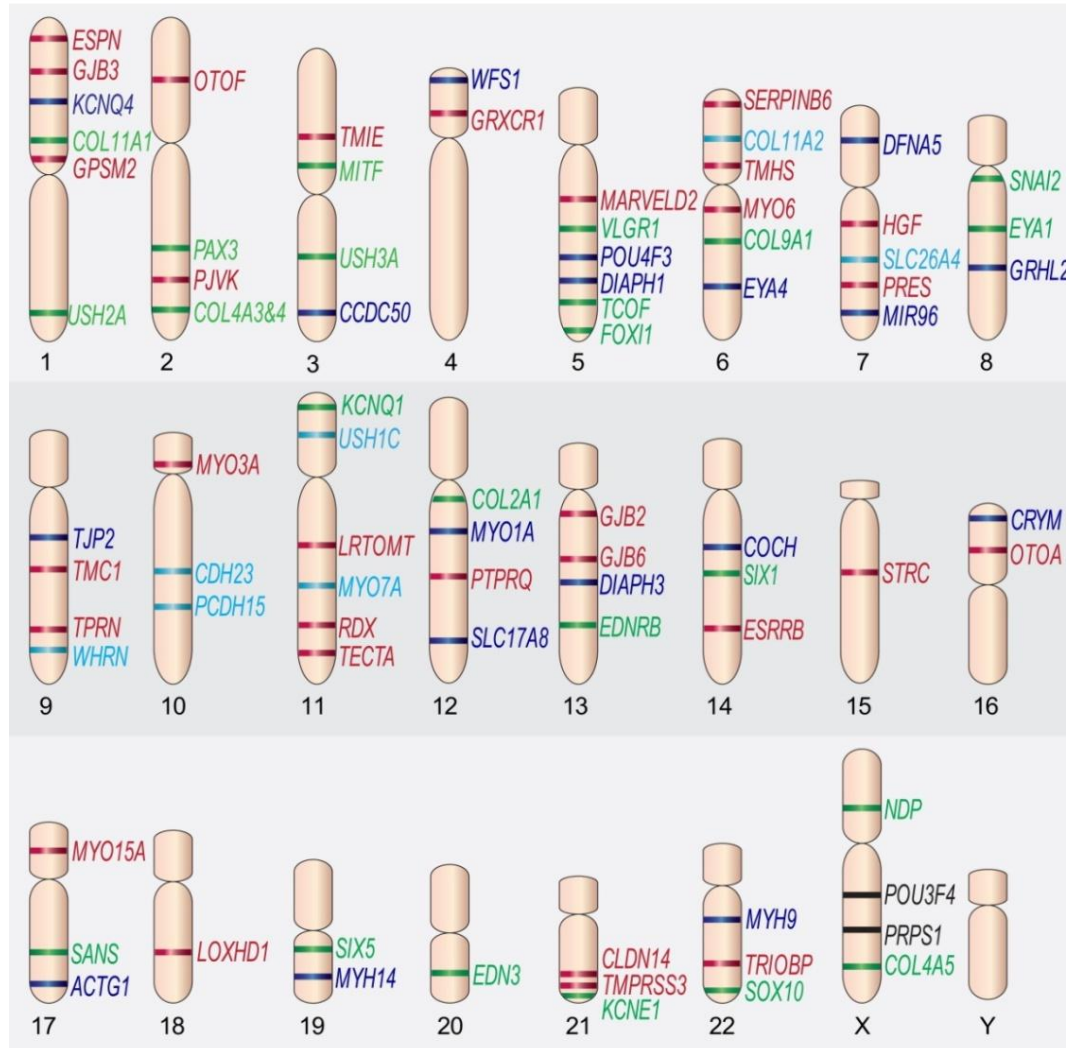
- Todas las generaciones tienen individuos Sordos
- Afecta a ambos sexos por igual
- Porcentaje de es aproximadamente el 50% de la descendencia.



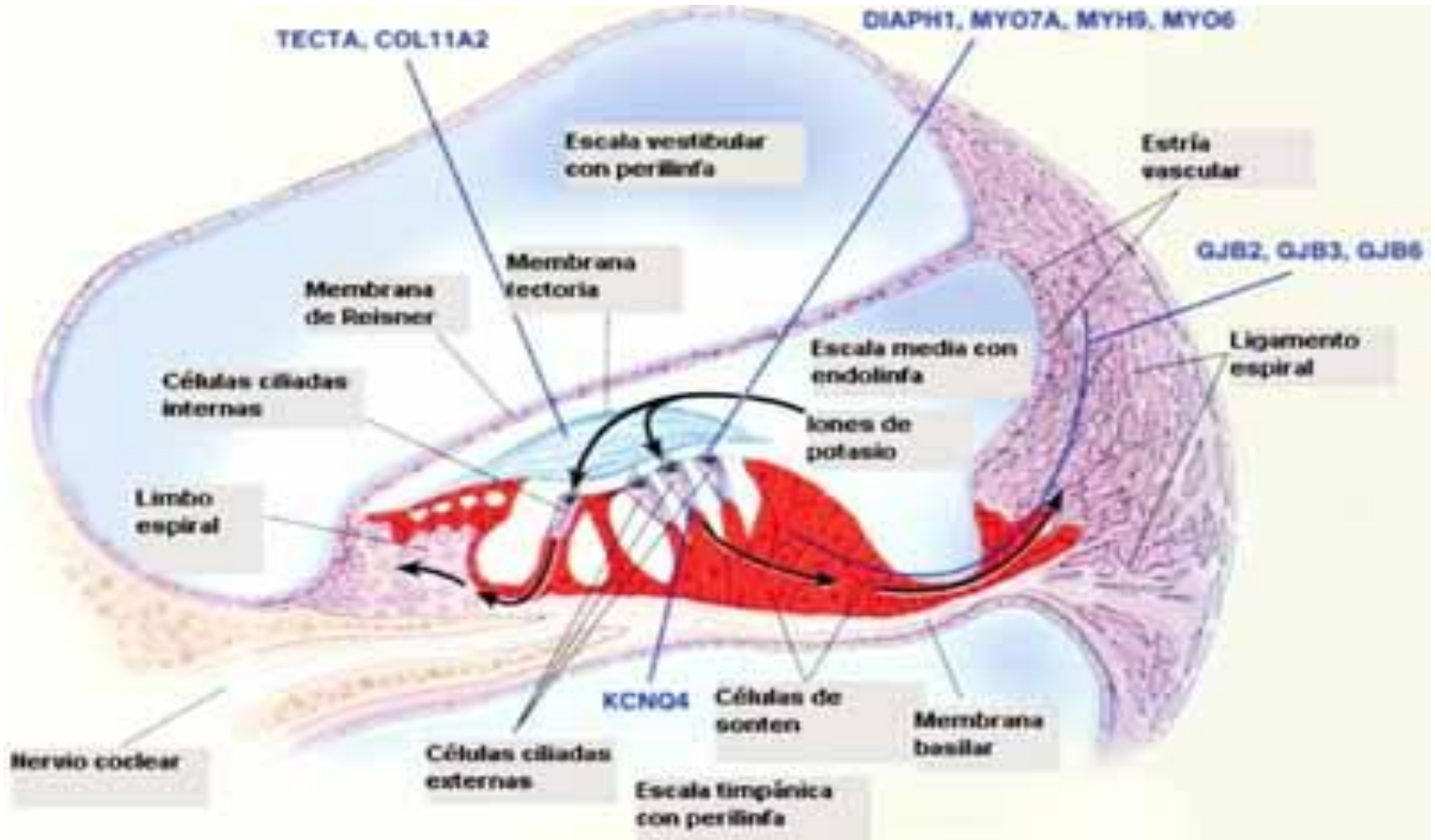
Algunos genes causantes de Sordera



— Autosomal recessive
 — Autosomal dominant
 — X-linked
 — Syndromic
 — SHL & NSHL



Distribución Coclear de algunos genes



Nomenclatura de Sorderas No Sindrómicas

DFNB, DFNA, DFN, DFNY y *MTTS1*

Sordera Recesiva mas frecuente

Locus DFNB 1 13q 11-q12

Gen *GJB2* CX 26

Mutación 35delG y 179 del T

Sordera Dominante mas Frecuente.

DFNA 3 GJB 6 CX 30

Ligado al X mas Frecuente.

DFN 3

Sordera Sindrónica:

Con malformación de oído Externo,
Medio ó Interno.

(Sordera Conductiva ó Sensorineural u mixta.)
Sordera Secundaria. (temporal u permanente)
Más otras características Físicas o fenotípicas.

Cerca de 1000, Victor Mckusick, OMIM

Síndrome de Waardenburg, HAD

Gen PAX 3: WS I y WS III Gen MITF algunos casos WS III EDNRB, *EDN3* y

SOX10: WS IV

- **Tipo 1**

- Sordera NS
- HNS cong 20 a 75%.
- Distopia C
- Anomalías pigmentarias
- Tipo 2:
 - HNS 50 a 91%
 - Tipo 1
 - Excepto distopia cantorum



- Tipo 3: Klein-W
 - Tipo 1
 - Contracturas severas
- Tipo 4: Shah-W
 - Tipo 1
 - Enfermedad de Hirschsprung
 - Herencia heterogénea

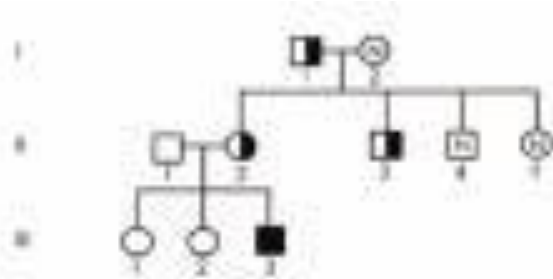
ESPECTRO OCULO- AURICULO – VERTEBRAL.

H multifactorial.

- **Síndrome de Goldenhar**
- **Sexo más afectado: masculino**
- **Asimetría facial (parálisis facial)**
- **Anomalías espinales**
- **Microtia**
- **Microsomía hemifacial**
- **Puede acompañarse de anomalías:**
- **Cardiacas, renales, esqueléticas,**
Anomalías oculares (Dermoide Ocular)
- Labio y paladar hendido
- Déficit cognitivo
- Genetics syndromes and communications disorders. Sprintzen Robert y col.
Edit singular publishing group,inc, London,1997: 262-263



Síndrome de Crouzon. HAD *FGFR2*



■ Cretosquiasis
■ Crouzonoid appearance
□ No mutation

**AG muestra transmisión
del fenotipo en 3
generaciones**

*(Photograph with family's
permission).*

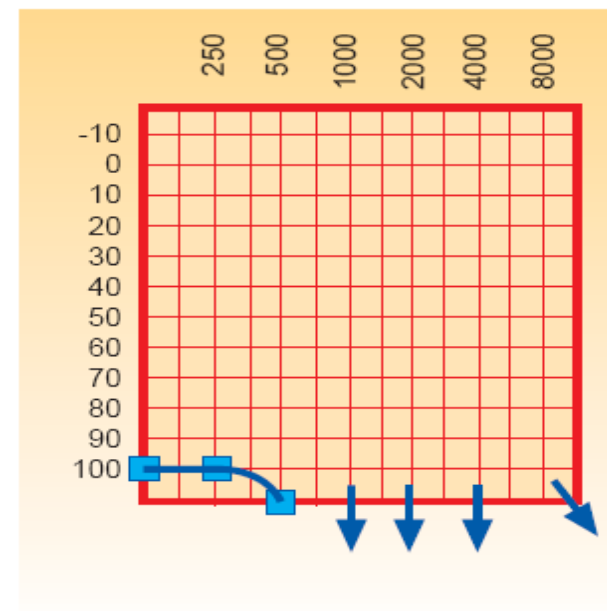
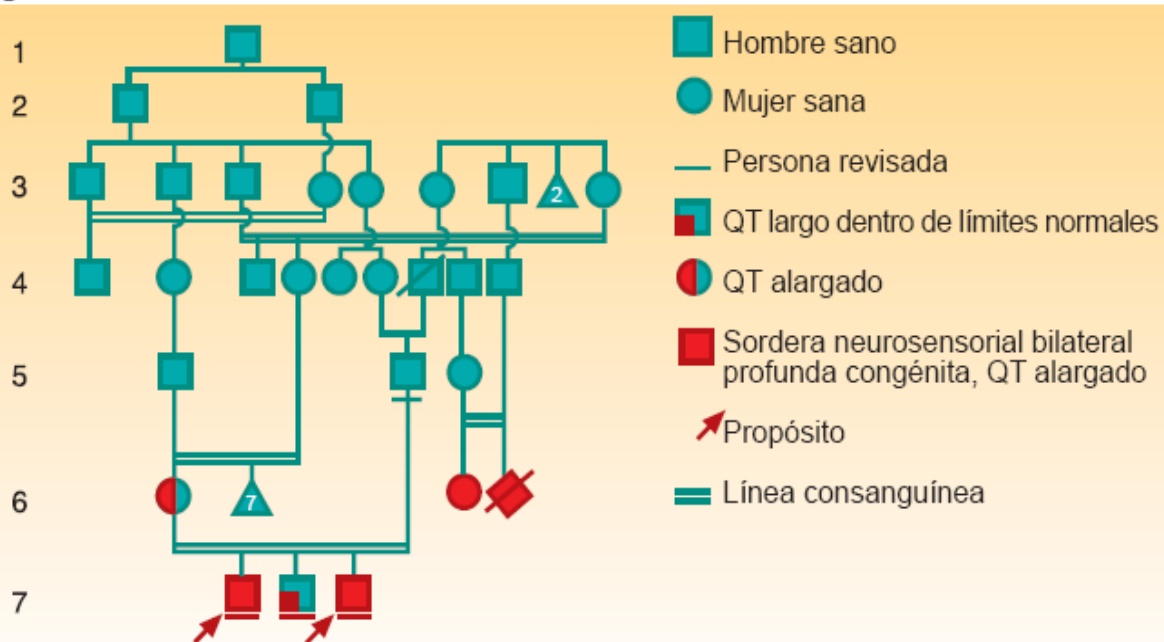
**Tomada de internet para fines
didácticos.**



Síndrome de QT largo, forma Jervell and Lange-Nielsen. *HAR* *Gen* *KCNQ1* and *KCNE1*

Sordera NS Congénita
Intervalo QT prolongado en EKGs
Muerte súbita
Episodios Sincopales.

Anales de Otorrinolaringología Mexicana. Marzo, abril y Mayo 2003. Vol.48(2)::21-25



Biól. FHH

Síndrome de Pendred

SLC26A4 (>50%)

HNS congénita, Prob. Vestibulares, Hipotiroidismo,
Bocio. Gota - 40% en la pubertad



HERENCIA LIGADA AL X

Padre con un gen anormal del cromosoma sexual X

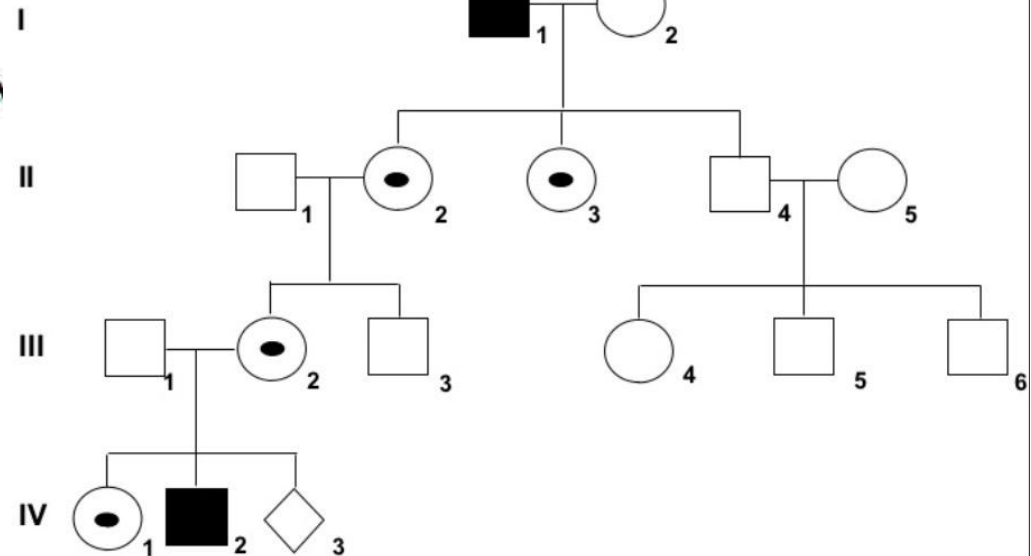
Madre con cromosomas sexuales X normales



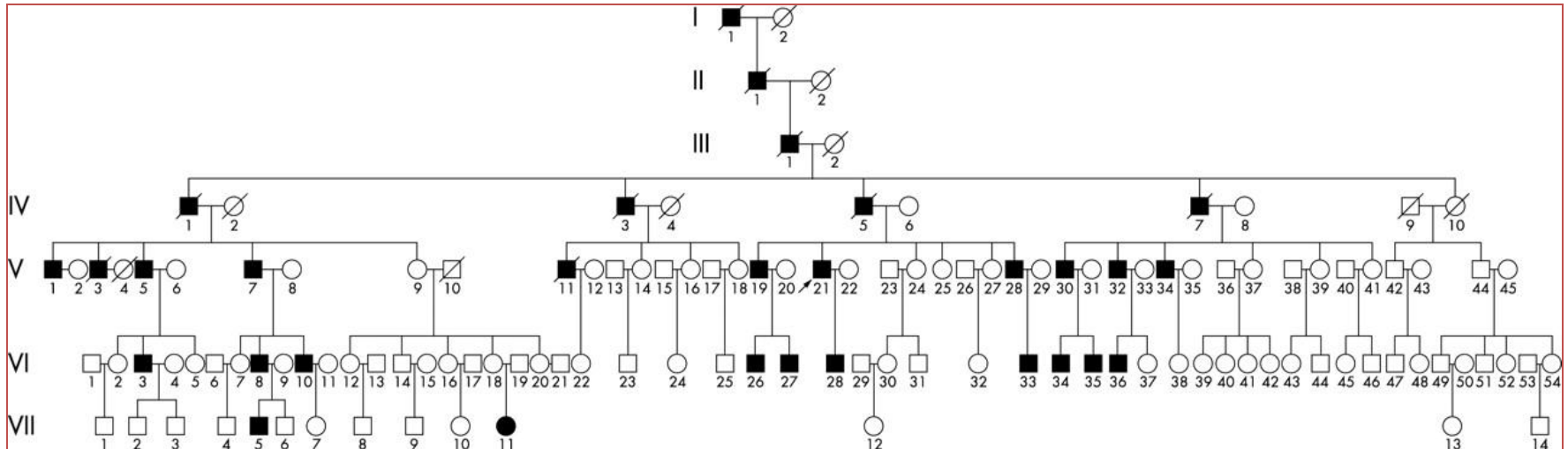
Padres: XY XX

Descendencia: XX XX XY XY

Las descendientes heredarán un gen anormal, mientras que los descendientes varones no heredarán ninguno



PCDH11Y (DFNY1)



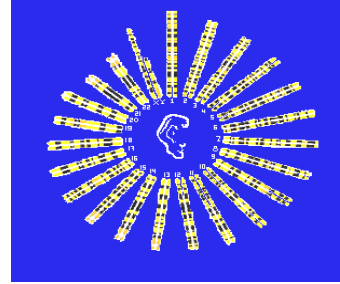
- Homólogo en X (región pseudoautosómica)
- Hipoacusia bilateral sensorieural progresiva postlingual con edad de inicio variable (7 a 27 años)
- J Wang et al. Y-linked inheritance of non-syndromic hearing impairment in a large Chinese family *Journal of Medical Genetics* 2004;41:e80

Otras Formas de Sordera Hereditaria

Entidades que cursan con sordera hereditaria sin datos clínicos anexos para considerarlas como entidad sindrómica:

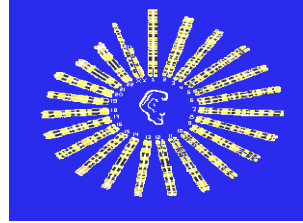
- **Síndrome de Meniere hereditario**
- **Otosclerosis OTS**
- **Sordera conductiva con malformación oscicular familiar y oído externo normal**
- **Sordera sensorineural y displasia de Mondini autosómica dominante**
- **Anomalías o Malformaciones de Oído Interno aisladas o Sindrómicas.**
-

Sordera por Anomalías de Oído Interno



- **Detectadas en 20-30% en niños con sorderas.**
- **Pueden ser parte de Síndromes genéticos reconocibles. (Por ejemplo: Pendred, Waardenburg, BOR)**
- **La evaluación del oído interno por tomografía computarizada en pacientes con hipoacusia congénita es una práctica común.**
- **Hay Anomalías o Malformaciones de Oído Interno aisladas o Síndrómicas.**
- **En México no tenemos reportes de incidencia. Algunos trabajos del INR.**

¿Cuándo sospechar una Sordera es de Causa hereditaria?



- **Que en la familia exista una o más personas con pérdida auditiva. AHF**
- **Que el individuo tenga otras características dismórficas. Malformación de cabeza y cuello.**
- **Fenotipo Clínico conocido por ejemplo Síndrome de Down.**
- **Que la persona no tenga ningún antecedentes de riesgo para sordera.**
- **Otras personas Sordas en la familia ya diagnosticadas con Sordera Hereditaria.**
- **Otras personas en la familia con diagnóstico molecular específico de sordera.**



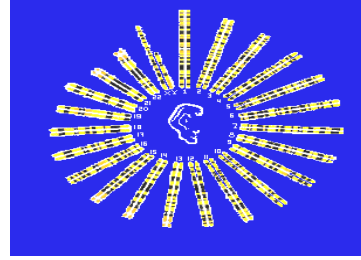
Algunos factores que intervienen en la Inclusión e Integración de las personas Sordas

- ▣ Edad De Deteccion
- ▣ Tipo De Perdida Auditiva
- ▣ Nivel Intelectual Del Niño
- ▣ Diagnostico Certero
- ▣ Ambiente Donde Se Desarrolla
 - Padres Oyentes/ Padres Sordos
- ▣ Aceptacion
- ▣ Asesoramiento Genetico

Papel de la Genética

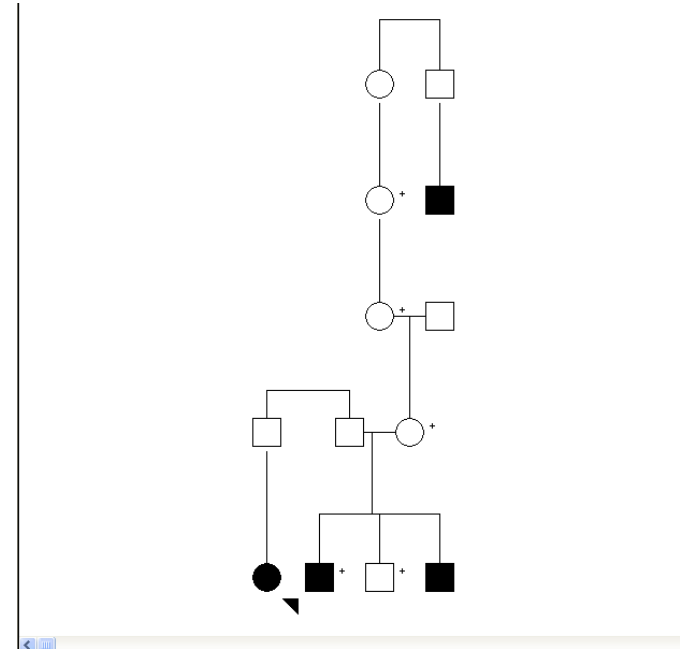
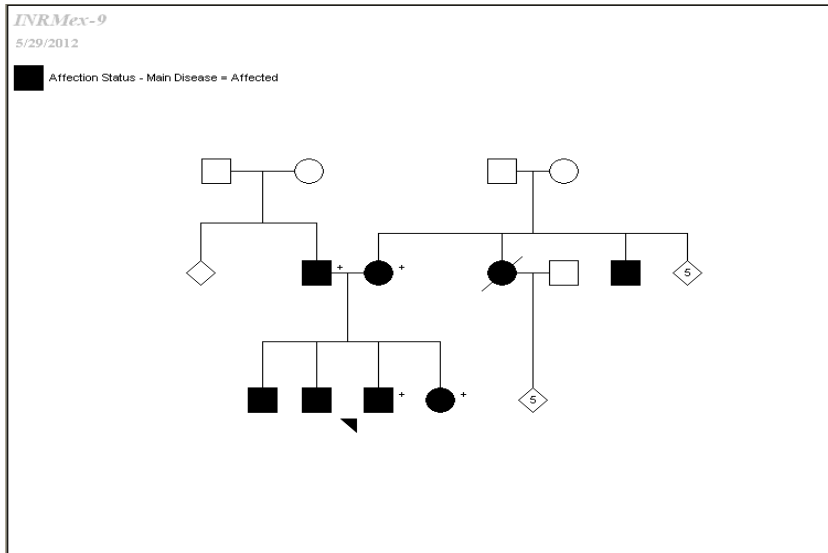
- Disminuir Incidencia y prevalencia.
- Detección temprana /tamiz auditivo.
- Diagnóstico Oportuno, Certero / Estudios Clínicos Genético Moleculares.
- Diagnostico/ Métodos diagnósticos con los que se cuenta.
- Tratamiento, habilitación y rehabilitación.
- Integración total.
- Pronostico y Prevención
- Riegos empíricos y Certeros de presentación.
- Asesoramiento Genético.
- Familias informadas
- Mejor manejo y control de la entidad.

Métodos diagnósticos en Genética de Sorderas



- Historia Clínica Genética:
- Árbol genealógico.
- Fenotipo físico.
- Fenotipo Audiológico.
- Estudios clínicos
- Estudios citogenéticos
- Estudios Moleculares.:
- A) CX 26 B) CX 30
- Multigenes

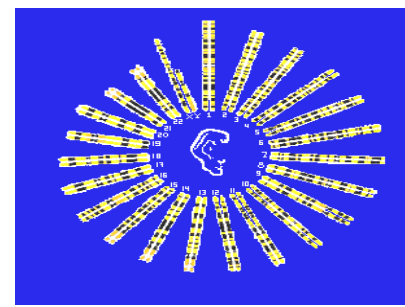
Casos en Estudio



- Son varias las causas que dificultan este tipo de estudio, como son la complejidad diagnóstica de la pérdida auditiva, la heterogeneidad genética, la elevada frecuencia de uniones entre los individuos con sordera profunda, fenómenos epigenéticos y aspectos éticos

- **Más del 50% de las sorderas son de Origen genético.**
- **Más frecuentes las recesivas DFNB1**
- ***El gen GJB2* es el gen mas frecuente. (50%)**
Coneccina 26

- **Genes y espectro de mutaciones difieren en diferentes poblaciones.**
- **En México se parece comportase diferente a lo reportado mundialmente.**
- **El entendimiento Clínico de los genes descubiertos ha sido lenta debido a la gran heterogeneidad de las sorderas, a la endogamia, a falta de recursos, etc**
- **Falta investigación**



Gracias

Biól. Fabiola Huesca Hernández

Servicio de Neurociencias,

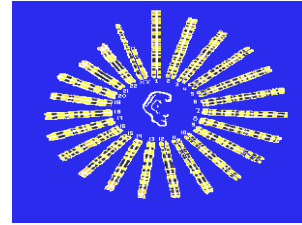
Torre de Investigación 2do piso. INR

huescahf@hotmail.com

Seminario Virtual. SEVIDA

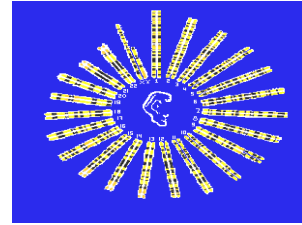
28, Septiembre 2016

Algunas Referencias



- .- **Genetics syndromes and communications disorders.** Sprintzen Robert y col. Edit singular publishing group,inc, London,1997: 262-263
- .- **Hereditary hearing loss and its syndromes** Robert J. Gorlin, Helen V. Toriello, and M. Michael J. Cohen, Jr. New York: Oxford University Press, 2005,
- .- **Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort.** Guney Bademci MD, Joseph Foster II BSc, Ibis Menendez MD, Oscar Diaz-Horta PhD, **Fabiola Huesca-Hernandez BSc**, Maria de la Luz Arenas-Sordo MD, Juan Dominguez-Aburto BSc, Edgar Hernandez-Zamora PhD, et al and Mustafa Tekin MD. *Genetics in Medicine* (2016) **18**: 364–371;
- .- **Unique spectrum of GJB2 mutations in Mexico** Maria de la Luz Arenas-Sordo a, Ibis Menendez b, Edgar Hernandez a, Asli Simarci b, Diana Gutierrez a, Molly McGetrick b, Paulina Murphy a, Xoloti Leyva a, **Fabiola Huesca H**, Juan Dominguez-Aburto a, Mustafa Tekin b,c,* Vol 76, Num. 11, Nov 2012, pags 1678-1680. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.
- .- **Enfermedades de herencia mitocondrial que cursan con sordera** (Parte II). Domínguez-Aburto López Juan E y **Fabiola Huesca Hernández**. Anales de Otorrinolaringología Mexicana 52(3), 2007: 102- 110.
- .- **Avances en Sorderas Hereditarias Huesca HF** y Domínguez-Aburto LJE.. Rev. Ciencias Clínicas, 6(1) 2005 Enero- junio: 7-20
- .- **Sorderas Hereditarias No Síndrómicas**, 2005 **Huesca HF** y Domínguez Aburto LJE.. In Tópicos de Neurociencias. Alfaro RAB, González PR, Morales MJJ Editores. Ediciones Manuales de Medicina de la Comunicación Humana. N° 23. Páginas: 349-76

Algunas Referencias



- .- **Genetics.- Avances en Sorderas Hereditarias Huesca HF** y Domínguez-Aburto LJE.. Rev. Ciencias Clínicas, 6(1) 2005 Enero- junio: 7-20
- .- **Sorderas Hereditarias No Sindrómicas**, 2005 **Huesca HF** y Domínguez Aburto LJE.. In Tópicos de Neurociencias. Alfaro RAB, González PR, Morales MJJ Editores. Ediciones Manuales de Medicina de la Comunicación Humana. N° 23. Páginas: 349-76.
- .- **Reporte de una familia con Síndrome de QT Largo, forma recesiva, Jervell y Lange-Nielsen.** Domínguez-Aburto López Juan, **Huesca Hernández Fabiola**; Romero González Mario René; Cuesta Córdova Luz Minerva; Zamora Gonzalez Carlos, Mendoza Benítez Santiago,. Anales de Otorrinolaringología Mexicana. 48 (2) Marzo, abril y Mayo 2003: 21-25
- .- **Genes, Proteínas y mutaciones involucradas en la fisiopatología de la Audición.** **Huesca Hernández Fabiola**; Juan E. Domínguez-Aburto López, Anales de Otorrinolaringología Mexicana 47 (4) 2002: 17-21.
- .- <http://reporteroshoy.mx/wp/chican-un-pueblo-de-sordos-que-llama-la-atencion-de-cientificos-internacionales.html>
- .- <https://milibrodemivida.files.wordpress.com/2008/05/13-capitulo-12-un-pueblo-incluyente-chican.pdf>
- .- <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2003/aom032d.pdf>

The Hereditary Hearing loss

Homepage

Guy Van Camp

University of Antwerp

guy.vancamp@ua.ac.be

Richard Smith

University of Iowa

richard-smith@uiowa.edu

<http://webhost.ua.ac.be/hhh/>