

Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja

ISSN 2171-9381

Revista de Otorrinolaringología y disciplinas relacionadas dirigida a profesionales sanitarios.
Órgano de difusión de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Periodicidad continuada
Edita: Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Correspondencia: revistaorl@revistaorl.com
web: www.revistaorl.com

Caso clínico

Hipoacusia neurosensorial bilateral de predominio en 2000Hz secundaria a la mutación del gen de la Conexina 26

Sensoryneural hearing loss with predominantly fall in 2000Hz secondary to connexin 26 gene mutation

Carmelo Morales-Angulo, Eloy Cortizo-Vázquez, Leticia M Acle-Cervera, Carla Sanchís-Picó, Sandra P Vergara-Pastrana
Servicio de ORL y Patología Cérvico-Facial. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España
k486@humv.es

Recibido: 16/10/2012

Aceptado: 07/12/2012

Publicado: 18/12/2012

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Referencia del artículo:

Morales-Angulo C, Cortizo-Vázquez E, Acle-Cervera LM, Sanchís-Picó C, Vergara-Pastrana S. Hipoacusia neurosensorial bilateral de predominio en 2000Hz secundaria a la mutación del gen de la Conexina 26. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja. 2012. 3 (37): 297-302

Resumen	Las mutaciones en el gen de la conexina 26 dan lugar a hipoacusia neurosensorial prelocutiva de inicio en la infancia, habitualmente de carácter severo/profundo, aunque se han descrito hipoacusias leves o moderadas con algunas mutaciones. Se describe el caso clínico de una niña con una hipoacusia con caída predominantemente en 2000Hz que presentaba una mutación bialélica del gen de la conexina 26 (M34T/N206S). Tras una revisión de la literatura y los hallazgos del caso descrito podemos concluir que los pacientes con hipoacusia neurosensorial prelocutiva con predominio en la frecuencia 2000 Hz precisan descartar la presencia de mutaciones en el gen de la conexina 26, concretamente la mutación M34T.
Palabras clave	hipoacusia neurosensorial; genética; conexina 26.
Summary	Mutations in the connexin 26 gene result in prelocutive sensorineural hearing loss beginning in childhood, usually severe or profound, although it have been reported slight to moderate hearing loss with some mutations. We present the case of a girl who had a hearing loss with predominantly fall in 2000Hz presenting a biallelic mutation in the connexin 26 gene (M34T/N206S). After a review of the findings of our case and in the medical literature we can conclude that patients with prelocutive sensorineural hearing loss in the frequency 2000 Hz require to rule out mutations in the connexin 26 gene like the M34T.
Keywords	sensorineural hearing loss, genetic, connexin 26.

Introducción

La hipoacusia prelocutiva afecta aproximadamente a 1 de cada 1000 niños [1]. Se calcula que el 60% tienen un origen genético, en su mayor parte heredado de forma autosómico recesiva [2]. Por otra parte, las mutaciones en el gen de la conexina 26 (GJB2) constituyen la causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial no sindrómica autosómico recesiva, habiéndose estimado que un 18% de los niños con hipoacusia neurosensorial presentan mutaciones bialélicas en el citado gen, y un 12% presentan mutaciones en un solo alelo [2,3,4,5].

La mutación más frecuente del GJB2 asociada a hipoacusia en población europea es la 35delG [2,6], entre judíos Ashkenazi la 167delT [3] y en asiáticos la 235delC [4]. Sin embargo, más de 30 mutaciones diferentes han sido identificadas en dicho gen; algunas de las cuales sin implicación en el desarrollo de hipoacusia [7].

Descripción

Paciente de 6 años de edad cuya familia refiere sospecha de hipoacusia desde los 3 años de edad. Sin antecedentes familiares de hipoacusia ni de patología sindrómica; el embarazo, parto y periodo neonatal cursaron sin incidencias. El desarrollo psicomotor era normal para su edad y no presentaba acúfenos ni mareo. Tampoco refería antecedentes de otitis.

La exploración de cabeza y cuello era normal, no objetivándose signos de patología polimalformativa. En la otoscopia el fondo del tímpano aparecía

retraído con una timpanometría plana. En la audiometría tonal se objetivó una hipoacusia mixta bilateral leve con un componente neurosensorial con caída de predominio en 2000 Hz. Se le diagnosticó una otitis serosa bilateral que fue tratada con corticoides tópicos nasales y antibióticos orales. Tres meses después, tras la desaparición de la otitis serosa, presentaba una audiometría con hipoacusia neurosensorial bilateral leve con predominio en 2000Hz. (Figura 1)

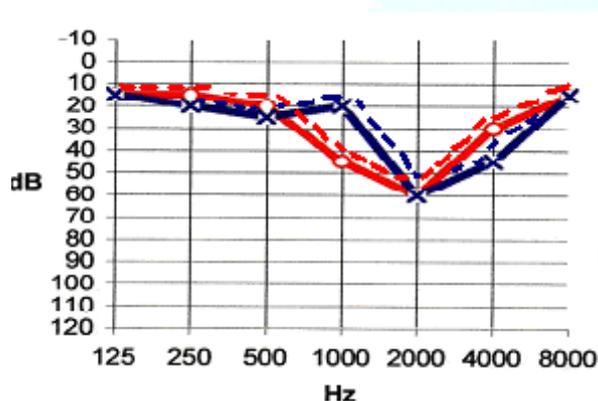


Figura 1. Hipoacusia neurosensorial con predominio para la frecuencia de 2000 Hz

Los potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) mostraban datos sugestivos de hipoacusia neurosensorial moderada, con umbral en 60 db y de origen coclear. La Tomografía computerizada (TC) de hueso temporal fue normal. Las audiometrías realizadas cada 6 meses durante dos años de seguimiento no demostraron progresión de la hipoacusia. El estudio audiométrico realizado a los padres fue normal. Tras la obtención de un consentimiento informado, se realizó un estudio genético tanto a los padres como a la niña siguiendo la metodología descrita por Gallo y Cols. [15]. En la paciente se detectó la mutación M34T/N206S en el gen de la conexina 26, siendo la madre portadora heterocigota de la mutación M34T y presentando el padre la mutación N206S también en heterocigosis.

El diagnóstico final fue de Hipoacusia neurosensorial secundaria a la mutación M34T/N206S del gen de la conexina 26, no siendo susceptible de tratamiento médico o quirúrgico. Durante 4 años de seguimiento no se han objetivado cambios audiométricos.

Discusión

La relación causal entre la asociación de mutaciones en la secuencia del gen de la conexina 26 que aparece en pacientes con hipoacusia neurosensorial no sindrómica, y el fenotipo auditivo de los pacientes afectados, se basa en criterios standard. Estos criterios incluyen la segregación de las mutaciones, su ausencia en controles, la aparición de efecto predicho en la función de la

proteína y los datos derivados del análisis funcional [8]. Aunque la implicación de mutaciones como la 35delG del GJB2 como gen recesivo causante de hipoacusia neurosensorial está claramente demostrado, no ocurre lo mismo con otras mutaciones del gen GJB2 como la M34T en la que los resultados aportados por publicaciones previas son contradictorios. Inicialmente la mutación M34T fue propuesta como una mutación dominante tras el análisis de una familia con queratosis palmoplantar, y posteriormente, tras otros estudios de los miembros familiares, se demostró que la asociación de la mutación M34T con hipoacusia profunda solo aparecía cuando estaba asociada a una mutación dominante de la GJB2, la D66H [16,17]. El hallazgo del alelo M34T en pacientes con audición normal sugiere que la variante de la secuencia no actúa como dominante. Sin embargo, la asociación de M34T en heterocigosis compuesta con hipoacusia neurosensorial no sindrómica sugeriría un modo de acción recesivo [13,18,19]. Son escasos los audiogramas ilustrados en trabajos previos sobre pacientes con la mutación M34T. Houseman y cols. [8] publicaron la audiometría de un paciente homocigoto para la mutación M34T con una caída en todas las frecuencias, y al igual que en nuestro caso, con un predominio en 2000 Hz. Cucci y cols. [19] publicaron los audiogramas de 11 pacientes con hipoacusia neurosensorial autosómico recesiva, que presentaban la mutación M34T en al menos uno de los alelos del GJB2, tres de cuales presentaban también un predominio en la frecuencia de 2000 Hz., siendo uno de ellos portador de la mutación M34T/M34T, otro portador de la mutación M34T en heterocigosis, sin encontrarse otra mutación de la conexina 26 en el otro alelo, y el tercero la M34T/V95M. Sin embargo, en un artículo sobre el perfil audiométrico de 54 pacientes con hipoacusia neurosensorial y mutaciones en el gen de la conexina 26, en la que no apareció ninguno con la mutación M34T, en ningún caso se encontró un perfil auditivo con caída en 2000 Hz [6]. Esto podría hacer pensar que la presencia de la mutación M34T, tanto en homocigosis como en heterocigosis compuesta con determinadas mutaciones en el otro alelo de la conexina 26, como la de nuestro trabajo (N206S), podría desencadenar hipoacusia neurosensorial leve/moderada, con un porcentaje significativo de casos con predominio en esta frecuencia. Según los resultados obtenidos en los PEAT, en nuestra paciente el lugar de la lesión se encuentra a nivel coclear, sin demostrarse malformaciones en la TC del hueso temporal. La mutación N206S ha sido descrita en 2 pacientes con hipoacusia neurosensorial en heterocigosis compuesta con la mutación 35delG en el otro alelo de la conexina 26, y en otro paciente también con hipoacusia en heterocigosis aislada. Dado que no ha sido descrito ningún caso en la literatura de hipoacusia neurosensorial en pacientes con la mutación M34T/N206S, se precisan otros estudios de pacientes con muescas audiométricas en 2000 Hz, o con predominio en la misma, para confirmar estos datos.

La mutación M34T en los alelos del GJB2 produce un cambio del aminoácido metionina por tirosina en la posición 34 de la secuencia de aminoácidos. Se ha encontrado que esta mutación es frecuente en el Reino Unido, Irlanda y Alemania [8,9]. No está claro el papel que juega esta mutación en la génesis de hipoacusia neurosensorial. Para algunos autores, la mutación M34T de la conexina 26 no constituye un alelo mutante recesivo causante de DFNB1

[10,11], dado que se han descrito pacientes con audición normal que presentaban la mutación M34T en heterocigosis compuesta con la mutación 35delG en el otro alelo [12] y la 167delT [10]. Sin embargo, en otros estudios se sugiere que el alelo M34T podría actuar como un gen recesivo de sordera, cuando se presenta en homocigosis, o en heterocigosis compuesta con otras mutaciones del GJB2 [8,13]. La mutación N206S del GJB2 ha sido descrita en heterocigosis en varios pacientes con hipoacusia neurosensorial, sin descripción de los hallazgos audiométricos [5,14].

Conclusiones

En pacientes con hipoacusia neurosensorial prelocutiva, de predominio en 2000 Hz., debe sospecharse la presencia de la mutación M34T en el gen GJB2 (conexina 26).

Bibliografía

1. Morales-Angulo C, Alvaro Gonzalez de Aledo, Bonilla C, Mazón A. Programa de detección precoz de hipoacusia en neonatos en Cantabria. Resultados del primer año de funcionamiento. *Acta Otorrinolaring Esp* 2003;54:475-82.
2. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Aguma, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998;351:394-398.
3. Men are Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 1998;339:1500-1505.
4. Kudo T, Ikeda K, Kure S, Matsubara Y, Oshima T, Wanatabe K, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) responsible for childhood deafness in the Japanese population. *Am J Med Genet* 2000;90:141-145.
5. Kenna MA, Wu BL, Cotanche DA, Korf BR, Rehm HI. Connexin 26 studies in patients with sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1037-1042.
6. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabédian E-N, Petit C. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999;353:1298-1303.
7. Van Camp G and Smith JR: Hereditary hearing loss home-page. <http://hgins.uia.ac.be/dnalab/hhh/> 2002.
8. Houseman MJ, Ellis A, Pagnamenta A, Di W, Rickard S, Osborn AH. Genetic analysis of the connexin-26 M34T variant identification of genotype

M34T/M34T segregatin with mild-moderate non-syndromic sensorineural hearing loss. *J Med Genet* 2001;38:20-25.

9. Zoll B, Petersen L, Lange K, Gabriel P, Kiese-Himmel C, Rausch P, et al. Evaluation of Cx26/GJB2 in german hearing impaired persons: mutation spectrum and detection of disequilibrium between M34T (c.101T>C) and -493del10. *Hum Mut* 2003;21:98.

10. Griffith AJ, Chowdhry AA, Kurima K, Hood LJ, Keats B, Berlin CI, et al. Autosomal recessive nonsyndromic neurosensory deafness at DFNB1 not associated with the compound-heterozygous GJB2 (connexin 26) genotype M34T/167delT. *Am J Hum Genet* 2000;67:745-749.

11. Griffin AJ. Genetic anlysis of the connexin-26 M- Δ Tvariant. *J Med Genet* 2001;38:E24.

12. Marlin S, Garabédian D-N, Roger G, Moatti L, Matha N, Lewin P, et al. Connexin 26 gene mutation in congenitally deaf children:pitfalls for genetic counselling. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:927-933.

13. Wilcox SA, Saunders K, Osborn AH, Arnold A, Wunderlich J, Kelly T, et al. High frequency hearing loss correlated with mutations in the GJB2 gene. *Hum Genet* 2000;106:399-405.

14. Wu BL, Lindeman N, Lip V, Adams A, Amato RS, Cox G, et al. Effectiveness of sequencing connexin 26 (GJB2) in cases of familiar or sporadic childhood deafness referred for molecular diagnostic testing. *Genet Med* 2002;4:279-288.

15. Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Garcia-Mantilla J, Moreno F. Incidencia de las mutaciones A1555G en el ADN mitocondrial y 35delG en el gen GJB2 (conexina 26) en familias con hipoacusia neurosensorial postlocutiva no sindrómica en Cantabria. *Acta Otorrinolaring Esp* 2002;53:563-571.

16. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench HJ, Liang JN, Parry G, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997;387:80-83.

17. Kelsell DP, Wilgoss AL, Richard G, Stevens HP, Munro CS, Leigh IM. Connexin mutations associated with palmoplantar keratoderma and profound deafness in a single family. *Eur J Hum Genet* 2000;8:141-144.

18. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet* 1998;62:792-799.

19. Cucci RA, Prasad S, Kelley PM, Green GE, Storm K, Willocx S, et al. The M34T allele variant of connexin 26. *Genetic Testing* 2000;4:335-344.