

**Título:** Diagnostico genético de la hipoacusia del adulto: “*desenmascarando síndromes ocultos*”

**Autor principal:** Patricia Corriols Noval

- N° colegiado: 393906944
- 3° año residencia en ORL en HUMV
- Avenida Valdecilla s/n Secretaria ORL Planta 0.
- Tfno contacto: 680876025

**Coautores:**

- Nathalia Castillo Ledesma: 4° año residencia en ORL en HUMV
- Eugenia López Simón: 2° año residencia en ORL en HUMV
- Minerva Rodríguez Martin: 1° año residencia en ORL en HUMV

**Resumen:** (150 max)

Las hipoacusias genéticas (HG) en el adulto suponen un desafío diagnóstico, debido a se la penetrancia incompleta (no todos los individuos portadores del gen desarrollan la patología) y la expresividad variable (la intensidad del síntoma es distinta para individuos portadores del mismo gen) que las caracteriza. Por ello pueden pasar desapercibidas sin concretarse su diagnóstico ni siquiera en la edad adulta, clasificándose muchas veces como idiopáticas. El estudio genético se emplea habitualmente en la hipoacusia infantil, si bien en el adulto aún no está estandarizado, aunque hoy en día se consideran la herramienta diagnóstica más rentable para el estudio de las hipoacusias de etiología no filiada. Además, las implicaciones clínicas derivadas de los resultados genéticos permiten una medicina individualizada, no sólo orientando el diagnóstico etiológico, sino ofreciendo también la posibilidad de un consejo genético, y una predicción pronóstica de la hipoacusia.

**Palabras clave:** diagnostico genético, hipoacusia, adulto.

## ANAMNESIS

Mujer 60 años que consulta en el Servicio de Otorrinolaringología por hipoacusia progresiva de años de evolución, sin asociarse a cuadro vertiginoso, migrañas, acúfenos o alteraciones sensitivas o motoras.

Indagando en la anamnesis dirigida no se determinaron factores ambientales ni causas identificadas en la historia clínica que justificaran la pérdida auditiva, y tampoco antecedentes familiares de hipoacusia precoz o síndromes relacionados con hipoacusia. Como antecedentes de interés contaba visitas a Oftalmología y Traumatología que en su inicio no se consideraron de interés.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

En la otoscopia ambas membranas timpánicas eran normales y la exploración otoneurológica era rigurosamente normal.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicitó **timpanograma y reflejo estapedial** para evaluar el oído medio, ambas pruebas con resultados normales.

Se realizó **audiometría tonal** que ponía de manifiesto una hipoacusia neurosensorial severa bilateral y simétrica en ambos oídos.

Se solicitó un **TC de peñascos** para evaluación del oído medio e interno, pero la prueba de imagen no arrojó hallazgos significativos que justificaran la pérdida auditiva.

Dada la edad de la paciente y la severidad del perfil audiométrico no podía considerarse a priori una pérdida asociada a la edad (presbiacusia), siendo más sugestiva una etiología genética subyacente. Por ello se decidió solicitar un **estudio genético** basado en un panel de genes relacionados hasta la fecha con la pérdida auditiva (panel OTOGenic<sup>TM</sup>)

## DIAGNÓSTICO

Los resultados del estudio genético reportan la identificación de una variante patogénica (VP) en el **gen COL2A1** en heterocigosis que justificaba el fenotipo audiológico de la paciente. Esta VP se puede presentar de forma aislada o asociada a etiología sindrómica en el síndrome de Stickler, que se caracteriza por la presencia de malformaciones craneofaciales, problemas oftalmológicos, articulares y sordera.

Al revisar exhaustivamente los antecedentes reflejados en la historia clínica de la paciente, se reseñaban desprendimientos de retina en ambos ojos a la edad de 40 años, y, por otro lado, datos compatibles con artrosis precoz de cadera con 45 años y necesidad de prótesis total de cadera con 59 años. Aunque no presentaba malformaciones craneofaciales por los fenómenos de expresividad variable ya comentados, la paciente en el contexto clínico encajaba el **síndrome de Stickler**.

La ausencia de historia familiar con síntomas compatibles y la imposibilidad para realizar el estudio genético en progenitores de la paciente (dado que ya habían fallecido) no permitía aclarar si la mutación había sido heredada o había aparecido *de novo* (generada por error en la replicación del propio material genético de la paciente)

## TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Dado que la paciente presentaba limitaciones subjetivas en las actividades básicas de la vida diaria por el déficit auditivo, y teniendo en cuenta el grado de pérdida, se sugirió la colocación de un implante coclear para mejorar la calidad de vida y restaurar la normalidad auditiva en su vida cotidiana.

## DISCUSIÓN

Las hipoacusias de origen genético en el adulto suponen un desafío diagnóstico debido a su penetrancia incompleta y su expresividad variable y hasta la fecha, la mayor parte de las pérdidas auditivas se clasifican como idiopáticas [1]. Conocer la etiología genética de la hipoacusia del adulto permite realizar una medicina personalizada, predictiva y preventiva. La medicina personalizada que aporta el estudio genético se basa en el conocimiento de causa de la patología que se padece, aportando al paciente una herramienta de apoyo para asumir y enfrentarse al síntoma. La medicina predictiva se basa en la capacidad para estimar según la VP encontrada cuál será la evolución de la pérdida auditiva, así como su severidad. Finalmente, la medicina preventiva se basa en la posibilidad de ofrecer consejo genético en relación a los porcentajes de heredabilidad de un gen, si bien en el caso de nuestra paciente no había descendencia, pero de haberla tenido, sus hijos habrían heredado el gen con una probabilidad del 50%, y probablemente podrían haber desarrollado un síndrome mucho más florido que el de su progenitora.

En otro sentido de la predicción, aquellos casos con diagnóstico genético sindrómico con riesgo de desarrollo de otros síntomas, se podrían beneficiar de un screening en consultas especializadas que ayudasen a prevenir o minimizar posibles consecuencias nefastas asociadas a la presencia del gen en cuestión, por ejemplo en relación al caso clínico expuesto, haciendo una derivación precoz para seguimiento estrecho en consultas de oftalmología si aún no manifestaciones clínica a dicho nivel[1,2].

Hoy en día no conocemos cual es la prevalencia de la HG del adulto, pero podemos presuponer que existe un porcentaje nada desdeñable de hipoacusias con un origen genético que han sido catalogadas como idiopáticas sin el pertinente estudio genético de exclusión. Si bien en décadas previas la realización de este tipo de estudios suponía costes inasumibles por el sistema de salud, actualmente el desarrollo de secuenciación genómica de nueva generación permite analizar miles de VP simultáneamente abaratando coste y tiempo [3].

Los estudios genéticos son la prueba con mayor rendimiento diagnóstico hasta la fecha para el estudio de la etiología de una hipoacusia neurosensorial en la edad adulta [1]. Son pruebas que términos coste-beneficio se pueden considerar rentables, tanto para el paciente como para el sistema nacional de salud, dado que permiten ejercer una medicina preventiva en la mayoría de los casos. Por ello debería normalizarse su empleo como herramienta diagnóstica, a la par que investigadora, ya que permitiría ampliar el conocimiento sobre la epidemiología genética de la hipoacusia de nuestra población y aportaría luz sobre las variantes que aún permanecen clasificadas como inciertas.

## BIBLIOGRAFÍA

- R. Cabanillas Farpón, J. Cadiñanos Bañales. Hereditary hearing loss: Genetic counselling. *Acta Otorrinolaringol Esp.*, 63 (2012), pp. 218-229
- R. Cabanillas, M. Diñeiro, G.A. Cifuentes, D. Castillo, P.C. Pruneda, R. Álvarez, *et al.* Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. *BMC Med Genomics.*, 11 (2018), pp. 58
- R.L. Alford, K.S. Arnos, M. Fox, J.W. Lin, C.G. Palmer, A. Pandya, *et al.* American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet Med.*, 16 (2014), pp. 347-355