



Hipoacusia no sindrómica de origen genético. Conceptos actuales

Non-syndromic hearing loss of genetic origin. Current concepts.

María de la Luz Arenas-Sordo, Eny Paola Linares-Mendoza, Karina Julieta Peñuelas-Romero, Silvia Castro-Peña, Josué Gabriel Agís-Ocaña

Resumen

La hipoacusia neurosensorial es el déficit sensorial más frecuente. Por lo general, no es sindrómica y tiene causa genética. Suele ser secundaria a herencia mendeliana (autosómica y ligada al cromosoma X). En general, el tipo y el inicio de la hipoacusia neurosensorial nos guían al patrón dominante o recesivo. El dominante generalmente es poslingual y progresivo; mientras que el autosómico recesivo es prelingual, no progresivo y de severo a profundo. Las diferentes hipoacusias neurosensoriales autosómicas dominantes forman un grupo llamado DFNA, con diferentes números según el subtipo (genes) de hipoacusia neurosensorial. En los casos recesivos, DFNB también con diferentes números y de la misma manera las hipoacusias neurosensoriales ligadas al cromosoma X como DFNX. Con las herramientas genéticas recientes, como la secuenciación de nueva generación, para la identificación de genes que causan hipoacusia neurosensorial, se han encontrado y caracterizado al menos 120 genes, pero estamos lejos del final, todavía hay muchos genes por descubrir; en alrededor de 50% de los pacientes no logramos el diagnóstico etiológico, no podemos encontrar el gen o genes que están implicados. Las mutaciones y variantes no son las mismas en todas las poblaciones, por lo que es necesario estudiar a pacientes de diferentes orígenes.

PALABRAS CLAVE: Hipoacusia neurosensorial; sordera.

Abstract

Sensorineural hearing loss is the most frequent sensory deficit. It is usually not syndromic and has a genetic etiology. It is usually secondary to a Mendelian inheritance (autosomal dominant and recessive, and linked to the X chromosome). In general, the type and onset of hearing loss lead us to the dominant or recessive pattern. The dominant one is usually postlingual and progressive; while the autosomal recessive is prelingual, not progressive and severe to deep. The different autosomal dominant hearing loss are a group called DFNA, with different numbers depending on the subtype (genes) of hearing loss. In recessive cases, DFNB also with different numbers and in the same way the hearing loss linked to X as DFNX. With recent genetic tools, such as next-generation sequencing, for the identification of genes that cause hearing loss, at least 120 genes have been found, but we are far from the end, there are still many genes to discover. In about 50% of patients we do not reach the etiological diagnosis, we cannot find the gene or genes involved. Genes' mutations and variants are not the same in all populations, it is necessary to study patients from different origins.

KEYWORDS: Sensorineural hearing loss; Deafness.

Servicio de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México, México.

Recibido: 8 de enero 2020

Aceptado: 20 de enero 2020

Correspondencia

María de la Luz Arenas Sordo
mlarenassordo@hotmail.com;
asgk@unam.mx

Este artículo debe citarse como

Arenas-Sordo ML, Linares-Mendoza EP, Peñuelas-Romero KJ, Castro-Peña S, Agís-Ocaña JG. Hipoacusia no sindrómica de origen genético. Conceptos actuales. An Orl Mex. 2020 enero-marzo;65(1):43-58.

ANTECEDENTES

La hipoacusia se define como la pérdida total o parcial de la audición y se considera discapacitante según la Organización Mundial de la Salud (OMS) si el umbral está por encima de 40 dB (considerando el mejor oído) y 30 dB en niños.¹ La hipoacusia es el trastorno sensorial congénito más frecuente, se manifiesta en 2-3 de cada 1000 recién nacidos vivos, afectando a cerca de 28 millones de estadounidenses y 300 millones de personas en el mundo.^{2,3} Ésta puede clasificarse en forma inicial en conductiva, sensorial y mixta⁴ y por su causa en genética o no genética. Asimismo, la genética puede ser sindrómica o no sindrómica, si es que existen o no manifestaciones adicionales a la hipoacusia (**Figura 1**).^{3,5}

Alrededor de 50% de las hipoacusias tiene origen genético; en 1 de cada 1000 recién nacidos

la hipoacusia es hereditaria, 30% se asocia con un síndrome conocido y el 70% restante suele clasificarse como hipoacusia congénita no sindrómica.⁶⁻⁸ También puede estar ocasionada por factores ambientales, que incluyen la exposición a medicamentos ototóxicos, rubéola u otras enfermedades durante el embarazo, traumatismos, ruido excesivo, etc.; sin embargo, en la mayoría de los casos debe haber algún grado de predisposición genética para sufrir lesiones auditivas, secundarias a estos eventos.⁹

Epidemiología de la hipoacusia en México

De acuerdo con los datos recabados en la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID), realizada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y el Consejo Nacional de Población (CONAPO), 7 millones de mexicanos tienen algún tipo de discapaci-

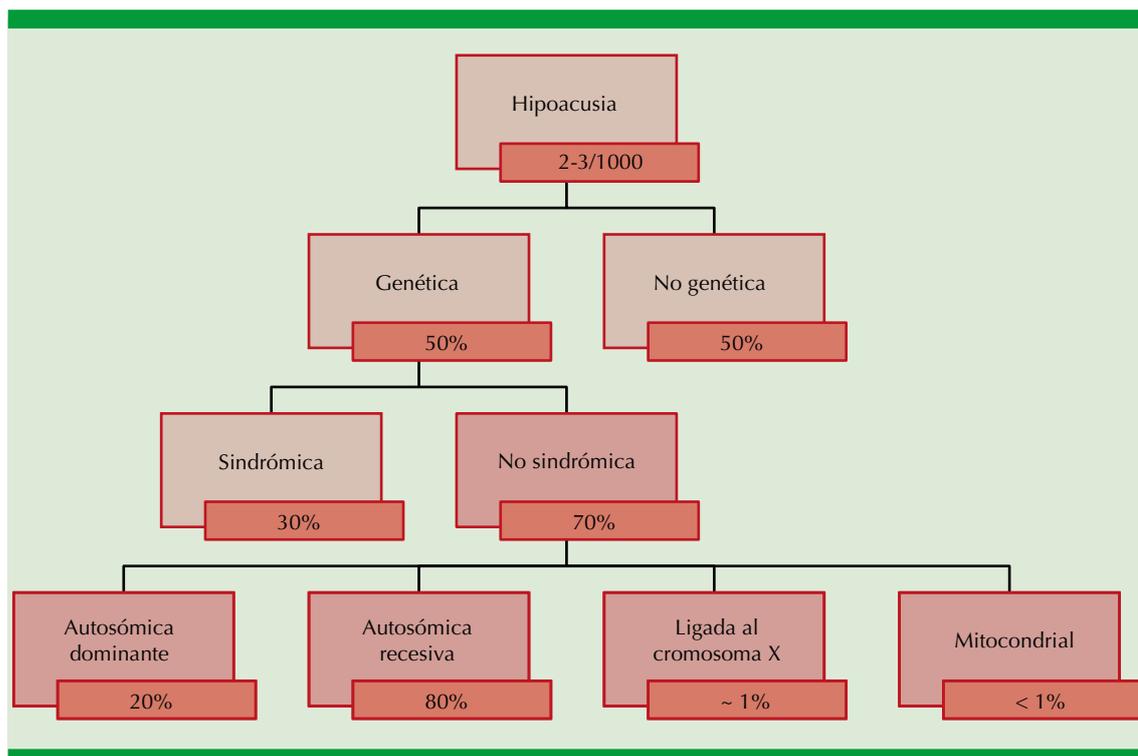


Figura 1. Clasificación de la hipoacusia.



dad, de los casi 120 millones de habitantes para ese año (2014), y la tercera parte corresponde a discapacidad auditiva. De estas personas, 13.4% tiene edades comprendidas entre 0 y 14 años; sin embargo la gran mayoría no acude a la escuela, solo 14% de personas entre 3 y 29 años lo hace.¹⁰

Clasificación de las hipoacusias

Se considera hipoacusia cuando el promedio tonal puro auditivo excede 20/25 decibeles (dB) para cada oído para las frecuencias 0.5-1-2-4 kiloHertz (kHz).¹¹ De acuerdo con esto puede clasificarse en varios grados. El **Cuadro 1** muestra la clasificación en grados de la hipoacusia de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.

En los casos en los que los oídos muestren diferencia en cuanto a severidad, el diagnóstico final se basará en la audición del mejor oído.¹²

La hipoacusia puede clasificarse de varias formas, según los factores que se tomen en cuenta. De acuerdo con la localización del origen de problema auditivo, las deficiencias pueden ser de transmisión o de conducción (alteraciones en la transmisión del sonido a nivel del oído externo y del medio) y de percepción o neurosensoriales

(lesiones en el oído interno, retrococleares o en las vías y centros nerviosos auditivos).¹³⁻¹⁵

Cuando está implicada la adquisición del lenguaje, las hipoacusias puede ser prelocutivas o prelinguales cuando se establecen antes de la aparición del lenguaje (0 a 2 años), perilocutivas cuando aparecen entre 2 y 4 años y poslocutivas o poslinguales cuando se instauran después de que las adquisiciones lingüísticas fundamentales están consolidadas.¹⁶ Las hipoacusias prelocutivas y las perilocutivas, cuando son bilaterales y de intensidad severa o profunda, interfieren o impiden el desarrollo del lenguaje oral. Según su evolución se clasifican en estáticas y progresivas.⁵

Desde el punto de vista del origen genético, las hipoacusias neurosensoriales suelen ser principalmente mendelianas (autosómicas dominantes, recesivas y ligadas al cromosoma X) o mitocondriales.^{5,17,18} En general, las de tipo prelingual y severas a profundas suelen ser autosómicas recesivas y las poslinguales y progresivas, de tipo autosómicas dominantes.¹⁹

Hipoacusia neurosensorial de origen genético

Más de 200 genes pueden asociarse con hipoacusia de los que se han identificado más de

Cuadro 1. Clasificación de la severidad de la hipoacusia. Organización Mundial de la Salud

Severidad	Umbral auditivo (decibeles)	Manifestación
Leve	25-40 dB	La comunicación a través del lenguaje oral se mantiene con esporádicas alteraciones fonéticas
Moderada	40-60 dB	La comunicación a través del lenguaje oral puede tener alteraciones fonéticas y prosódicas de mayor importancia, con vocabulario reducido y alteraciones estructurales en la sintaxis
Severa	60-80 dB	El paciente no tiene la capacidad necesaria para oír adecuadamente y por ello su nivel de comunicación oral será muy escaso o carecerá de ella.
Profunda	> 80 dB	La adquisición del lenguaje oral es muy difícil porque discriminan sonidos del entono, pero difícilmente los sonidos del habla, toda la comprensión del niño depende de la lectura labial y la voz y la inteligibilidad del habla están muy alteradas

90.^{17,20,21} Desde el punto de vista de la hipoacusia neurosensorial más de 6000 mutaciones causales se han encontrado en más de 125 genes.^{7,17,21-24}

Para diferenciar los locus de la hipoacusia autosómica dominante de la autosómica recesiva se nombran DFNA y DFNB, respectivamente, los locus de la hipoacusia ligada al cromosoma X como DFNX y locus modificado como DFNM. El número indica la cronología en el orden en el que fueron mapeados. El primer locus para la hipoacusia neurosensorial, DFNA1, se mapeó en 1992 y la primera mutación en este gen se identificó en 1997.²⁵

Los genes implicados en la hipoacusia neurosensorial hereditaria codifican para muchas proteínas, como son las de uniones gap (*GJB2*, *GJB6*), factores de transcripción (*POU4F3*, *POU3F4*, *TFCP2L3*, *PAX3*), canales iónicos (*KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNQ4*), motores moleculares (*MYO6*, *MYO7A*, *SLC26A4*, prestina), proteínas extracelulares (*TECTA*, *OTOA*, *COLL11A2*) y proteínas estructurales (*OTOF*, *DIAPH1*). Su patrón de expresión varía desde proteínas que se expresan exclusivamente en el oído interno de los mamíferos (*TECTA*, *COCH*, *EYA4*) a proteínas que se expresan en muchos tejidos (*POU4F3*, *WHRN*), pero sorprendentemente se ha encontrado que están implicadas solo en hipoacusia.^{8,26}

El gen causal más frecuente de la hipoacusia neurosensorial es *GJB2*, le siguen otros genes como *SLC26A4*, *MYO15A*, *OTOF*, *CDH23* y *TMC1*. Sin embargo, la proporción varía entre poblaciones, mientras que para unas alcanzan incluso 30%, en otras alcanzan solo 10% o poco más. En México, varios estudios han corroborado que existen diferencias importantes con otras poblaciones, siendo poco frecuentes las mutaciones de *GJB2*; sin embargo, siguen siendo las más prevalentes.^{8,10,27-31}

Al menos 20 mutaciones se han encontrado implicadas en hipoacusia para cada uno de estos genes. El número de mutaciones en otros genes es bajo y la mayor parte de ellas se han reportado en familias consanguíneas. Estos números están subestimados como resultado de varios sesgos. Uno de ellos se origina debido al tamaño del gen, porque los genes grandes rara vez se analizan por completo. Un segundo sesgo está causado por los métodos utilizados para el diagnóstico, que con frecuencia no incluyen la secuenciación, sino más bien el análisis de mutación específica, lo que conduce a la subestimación del número de mutaciones en los genes que con mayor frecuencia están mutados, como *GJB2* y *SLC26A4*. Un tercer sesgo se debe a la poca frecuencia de muchos genes; aunque pueden haberse encontrado en una población particular, el costo-beneficio para examinarlos es bajo y, por tanto, no vuelven a estudiarse en otras poblaciones. Además, aunque las familias con hipoacusia se encuentran en todo el mundo, la mayor parte de las familias reportadas con hipoacusia recesiva provienen del cinturón de consanguinidad, que incluye a todos los países del norte de África, a los de Oriente Medio y la India. Estas familias consanguíneas fueron fácilmente mapeadas por análisis de ligamiento y la poderosa técnica de mapeo de homocigotos, permitiendo la identificación de locus con base en una sola familia. La hipoacusia dominante, en cambio, se identificó principalmente en familias originarias de Europa, América del Norte y Australia.⁹

Desde el descubrimiento de la hipoacusia relacionada con *GJB2*, nuestra comprensión de la biología del oído y la hipoacusia ha avanzado tremendamente a través de la identificación de enfermedades genéticas que conducen a la hipoacusia en modelos animales y en humanos. Se han identificado genes con mutaciones que afectan casi todas las partes del órgano de Corti: el citoesqueleto celular, incluyendo actinas



(*ACTG1*) y genes asociados con actina (*TRIOBP* y *RDX*); miosinas (*MYO7A*, *MYO15A*, *MYO6*, *MYO1A*, *MYH9*, *MYH14*); uniones célula-célula (*OTOA*, *CLDN14*); adhesión célula-célula (*CDH23*, *PCDH15*); canales celulares (*GJB2*, *GJB6*); transportadores (*SLC26A4*) y canales iónicos (*KCNQ4*).³²

DFNA

El individuo afectado es heterocigoto, tiene 50% de probabilidades de transmitir la mutación a su descendencia independientemente del sexo, en la genealogía muestra un patrón de herencia vertical, es decir, alguno de sus padres estará igualmente afectado, excepto que se trate de caso único y se le considerará producto de una neomutación.²²

Representan aproximadamente 18% de las hipoacusias no sindrómicas y hasta la actualidad se han identificado 59 locus y 39 genes desde el primero en 1992. Varios de estos genes se han encontrado como responsables de ocasionar hipoacusias sindrómicas (**Cuadro 2**).^{33,34}

DFNB

Este tipo de padecimiento ocasiona, generalmente, sordera bilateral prelingual, de moderada hasta profunda y estable a lo largo del tiempo, excepto DFNB8/DFNB10, DFNB30, DFNB59, DFNB77 y DFNB79, que pueden ser progresivas aunque con mecanismo de herencia autosómico recesivo.^{35,36} El mecanismo de herencia autosómico recesivo es poco frecuente como causa de hipoacusia no sindrómica poslingual, pero es clásico que sea la causa de las formas habitualmente más severas de daño auditivo y casi siempre exclusivamente por afectación coclear (hipoacusia neurosensorial). La amplia gama de funciones que cumplen estos genes DFNB refleja con mayor insistencia la heterogeneidad de los genes envueltos en la audición y la hipoacusia.³⁷

DFNX

Las hipoacusias ligadas al cromosoma X son clínica y genéticamente tan heterogéneas como las anteriores. Son poco frecuentes, se describen solo en 5% de todas las hipoacusias congénitas.³⁸

Cuadro 2. Hipoacusia autosómica recesiva (continúa en la siguiente página)

Locus (OMIM)	Gen (OMIM)	Inicio	Tipo	Referencia (OMIM)
DFNB1A	<i>GJB2</i>	Prelingual	Frecuentemente estable	Kelsell y col., 1997
DFNB1B	<i>GJB6</i>	Prelingual	Frecuentemente estable	Del Castillo y col., 2002
DFNB2	<i>MYO7A</i>	Prelingual, poslingual	Inespecífico	Liu y col., 1997; Weil y col., 1997
DFNB3	<i>MYO15A</i>	Prelingual	Severa a profunda	Wang y col., 1998
DFNB4	<i>SLC26A4</i>	Prelingual, poslingual	Estable; progresiva	Li y col., 1998
DFNB6	<i>TMIE</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Naz y col., 2002
DFNB7/11	<i>TMC1</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Kurima y col., 2002
DFNB8/10	<i>TMPRSS3</i>	Poslingual, prelingual	Progresiva; estable	Scott y col., 2001
DFNB9	<i>OTOF</i>	Prelingual	Severa a profunda frecuentemente; estable	Yasunaga y col., 1999
DFNB12	<i>CDH23</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Bork y col., 2001

Cuadro 2. Hipoacusia autosómica recesiva (continúa en la siguiente página)

Locus (OMIM)	Gen (OMIM)	Inicio	Tipo	Referencia (OMIM)
DFNB15/72/95	<i>GIPC3</i> (ver nota 1)	Prelingual	Severa a profunda	Ain y col., 2007; Rehman y col., 2011; Charizopoulou y col., 2011
DFNB16	<i>STRC</i> (ver nota 2)	Prelingual	Severa a profunda; estable	Verpy y col., 2001
DFNB18	<i>USH1C</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Ouyang y col., 2002; Ahmed y col., 2002
DFNB18B	<i>OTOG</i>	Prelingual	Leve a moderada; estable	Schraders y col., 2012
DFNB21	<i>TECTA</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Mustapha y col., 1999
DFNB22	<i>OTOA</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Zwaenepoel y col., 2002
DFNB23	<i>PCDH15</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Ahmed y col., 2003
DFNB24	<i>RDX</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Khan y col., 2007
DFNB25	<i>GRXCR1</i>	Prelingual	Moderada a profunda; progresiva	Schraders y col., 2010
DFNB26	<i>GAB1</i>	Prelingual	Severa a profunda	Yousaf y col., 2018
DFNB28	<i>TRIOBP</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Shahin y col., 2006; Riazuddin y col., 2006
DFNB29	<i>CLDN14</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Wilcox y col., 2001
DFNB30	<i>MYO3A</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Walsh y col., 2002
DFNB31	<i>WHRN</i>	Prelingual	Profunda	Mburu y col., 2003
DFNB32/105	<i>CDC14A</i> (ver nota 3)	Prelingual	Moderada a profunda; progresiva	Delmaghani y col., 2016; Imtiaz y col., 2017
DFNB35	<i>ESRRB</i>	Prelingual	Severa a profunda; no progresiva	Collin y col., 2008
DFNB36	<i>ESPN</i>	Prelingual	Profunda	Naz y col., 2004
DFNB37	<i>MYO6</i>	Prelingual	Profunda	Ahmed y col., 2003
DFNB39	<i>HGF</i>	Prelingual	Severa a profunda; descendente	Schultz y col., 2009
DFNB42	<i>ILDR1</i>	Prelingual	Moderada a severa	Borck y col., 2011
DFNB44	<i>ADCY1</i>	Prelingual	Leve a moderada; estable	Santos-Cortez y col., 2014
DFNB48	<i>CIB2</i>	Prelingual	Severa a profunda	Riazuddin y col., 2012
DFNB49	<i>MARVELD2</i>	Prelingual	Moderada a profunda; estable	Riazuddin y col., 2006
DFNB49	<i>BDP1</i>	Poslingual	Alta frecuencia; estable	Giroto y col., 2013
DFNB53	<i>COL11A2</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Chen y col., 2005
DFNB57	<i>PDZD7</i>	Prelingual	Moderada a severa; moderadamente progresiva	Booth y col., 2015
DFNB59	<i>PJK</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Delmaghani y col., 2006
DFNB60	<i>SLC22A4</i>	Prelingual	Severa a profunda	Ben Said y col., 2016
DFNB61	<i>SLC26A5</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Liu y col., 2003
DFNB63	<i>LRTOMT/COMT2</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Ahmed y col., 2008; Du y col., 2008
DFNB66	<i>DCDC2</i>	Prelingual	Severa a profunda	Grati y col., 2015
DFNB66/67	<i>LHFPL5</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Tlili y col., 2005; Shabbir y col., 2006; Kalay y col., 2006
DFNB68	<i>S1PR2</i>	Prelingual	Severa a profunda	Santos-Cortez y col., 2016



Cuadro 2. Hipoacusia autosómica recesiva (continúa en la siguiente página)

Locus (OMIM)	Gen (OMIM)	Inicio	Tipo	Referencia (OMIM)
DFNB70	<i>PNPT1</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	von Ameln y col., 2012
DFNB73	<i>BSND</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Riazuddin y col., 2009
DFNB74	<i>MSRB3</i>	Prelingual	Severa a profunda	Waryah y col., 2009; Ahmed y col., 2011
DFNB76	<i>SYNE4</i>	Prelingual	Alta frecuencia; progresiva	Horn y col., 2013
DFNB77	<i>LOXHD1</i>	Poslingual	Moderada a profunda; progresiva	Grillet y col., 2009
DFNB79	<i>TPRN</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Rehman y col., 2010; Li y col., 2010
DFNB82	<i>GPSM2</i> (ver nota 4)	Prelingual	Severa a profunda; estable	Walsh y col., 2010
DFNB84	<i>PTPRQ</i>	Prelingual	Moderada a profunda; progresiva	Schraders y col., 2010
DFNB84	<i>OTOGL</i>	Prelingual	Alta frecuencia: estable	Yariz y col., 2012
DFNB86	<i>TBC1D24</i>	Prelingual	Severa a profunda	Rehman y col., 2014
DFNB88	<i>ELMOD3</i>	Prelingual	Severa profunda; combinada (<i>mixed</i>)	Jaworek y col., 2013
DFNB89	<i>KARS</i>	Prelingual	Moderada a severa; estable	Santos-Cortez y col., 2013
DFNB91	<i>SERPINB6</i>	Prelingual	Moderada a severa	Sirmaci y col., 2010
DFNB93	<i>CABP2</i>	Prelingual	Moderada a severa; estable	Schrauwen y col., 2012
DFNB94	<i>NARS2</i>	Prelingual	Severa a profunda; estable	Simon y col., 2015
DFNB97	<i>MET</i>	Prelingual	Severa a profunda	Mujtaba y col., 2015
DFNB98	<i>TSPEAR</i>	Prelingual	Severa a profunda	Delmaghani y col., 2012
DFNB99	<i>TMEM132E</i>	Prelingual	Severa a profunda	Li y col., 2015
DFNB100	<i>PPIP5K2</i>	Prelingual	Profunda	Yousaf y col., 2018
DFNB101	<i>GRXCR2</i>	Prelingual	Alta frecuencia; progresiva	Imtiaz y col., 2014
DFNB102	<i>EPS8</i>	Prelingual	Severa a profunda	Behloui y col., 2014
DFNB103	<i>CLIC5</i>	Prelingual	Alta frecuencia; progresiva	Seco y col., 2014
DFNB104	<i>FAM65B</i>	Prelingual	Profunda	Díaz-Horta y col., 2014
DFNB105	Ver DFNB32			Delmaghani y col., 2016
DFNB106	<i>EPS8L2</i>	Poslingual	Alta frecuencia; progresiva	Dahmani y col., 2015
DFNB107 (por OMIM)	<i>WBP2</i>	Prelingual	Alta frecuencia; progresiva	Buniello y col., 2016
DFNB108	<i>ROR1</i> (ver nota 5)	Prelingual	Severa a profunda	Díaz-Horta y col., 2016
DFNB109 (por OMIM)	<i>ESRP1</i>	Prelingual	Severa a profunda	Rohacek y col., 2017
DFNB 110 (por OMIM)	<i>COCH</i>	Prelingual	Moderada	Janssens de Varebeke y col., 2018
DFNB111 (por OMIM)	<i>MPZL2</i>	Sospecha prelingual	Moderada a severa	Wesdorp y col., 2018
DFNB112 (por OMIM)	<i>BDP1</i>	Poslingual	Progresiva; inicialmente superficial a frecuencias medias y altas	Giroto y col., 2013

Cuadro 2. Hipoacusia autosómica recesiva (continuación)

Locus (OMIM)	Gen (OMIM)	Inicio	Tipo	Referencia (OMIM)
DFNB113 (por OMIM)	<i>CEACAM16</i>	Poslingual	Superficial a moderada; progresiva	Booth y col., 2018
DFNB114 (por OMIM)	<i>GRAP</i>	Prelingual	Profunda	Li y col., 2019
DFNB1115 (por OMIM)	<i>SPNS2</i>	Edad no definida	Severa	Ingham y col., 2019
-	<i>CLDN9</i>	Edad de aparición no definida	Moderada a profunda	Sineni y col., 2019

Nota 1: *GIPC3* es responsable de hipoacusia sensorial progresiva que puede asociarse con crisis convulsivas audiógenas.

Nota 2: *STRC* causa el síndrome de sordera-infertilidad cuando está deletado en conjunto con *CATSPER2*.

Nota 3: Algunas variantes de *CDC14A* causan síndrome de sordera-infertilidad en varones.

Nota 4: *GPSM2* inicialmente fue reportado como gen causante de hipoacusia no sindrómica, pero posteriormente se determinó que causa el síndrome de Chudley-McCullough.

Nota 5: *ROR1* es responsable de hipoacusia autosómica recesiva asociada con malformación del oído interno (cavidad común, ¿única?) y neuropatía auditiva.

y son responsables de menos de 2% de todas las hipoacusias neurosensoriales no sindrómicas, siendo mucho más frecuentes en las sindrómicas.²² Pueden ser pre o poslinguales, con edad de comienzo variable, desde congénitas hasta de aparición en la infancia. En muchos pacientes suele ser progresiva y afecta severamente todas las frecuencias.³⁹⁻⁴²

Características de los genes

Gen *GJB2* (*gap junction protein beta 2*)

En 1994 Guilford y colaboradores (citados por Fukushima) mapearon el primer locus para hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva en el cromosoma 13q12-13 y lo denominaron DFNB1, hipoacusia y sordera no sindrómica.⁴³ Tres años más tarde, el gen causante en ese locus se identificó como *GJB2*.⁴⁴ Éste es un gen localizado en el cromosoma 17p11.2 que está implicado en la homeostasis coclear, está formado por dos exones y tiene aproximadamente 23 dominios en el *Homo Sapiens*. Este gen codifica para la proteína conexina 26, que es una proteína de unión de brecha. El gen

GJB2 es uno de los responsables de la hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva y fue descubierto en 1996 en familias consanguíneas de Pakistán.^{3,44} El gen *GJB2* se ha convertido en el gen de hipoacusia más prevalente en todo el mundo. En años subsecuentes, ha habido marcado progreso del número de genes identificados y cada nuevo gen detectado añade mayor entendimiento de las bases moleculares de la hipoacusia hereditaria.⁴⁵

Las mutaciones en *GJB2* son la causa de 30 a 50% de la hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva congénita de severa a profunda en varias poblaciones mundiales, ningún otro gen constituye una proporción tan significativa de la hipoacusia genética; sin embargo, en nuestra población no se ha encontrado en forma tan prevalente, los estudios de pacientes mexicanos han arrojado cifras mucho más bajas, entre 9.6 y 16.4% en grupos de pacientes en poblaciones diferentes de México, así como en otros grupos poblacionales.^{27,46,47}

La mutación 35delG de este gen es la más frecuente; sin embargo, se han encontrado por lo



menos 100 mutaciones diferentes en distintas poblaciones.⁴⁸

Gen GJB6 (gap junction protein beta 6)

Es un gen que se localiza en el cromosoma 13q12, contiene 7 exones, codifica para la proteína conexina 30 (Cx30), que forma parte de las proteínas de unión de brecha en la cóclea y está constituida de 261 aminoácidos. Las mutaciones en este gen también son responsables de un elevado número de casos de hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva, así como de casos de hipoacusia autosómica dominante. Las proteínas de unión de brecha Cx26 y Cx30 se expresan en forma importante en la cóclea y juegan un papel vital en su homeostasia y en el mantenimiento del ion potasio. Existen dos deleciones especialmente implicadas en la hipoacusia, la deleción de 342 kB se considera el tipo de mutación más frecuente en este gen, si ocurre de forma homocigota. Se han encontrado aproximadamente 20 variantes patogénicas con Del (GJB6-D13S1830) y Del (GJB6-D13S1854).

Gen GJB3 (gap junction protein beta 3) (DFNA2B)

Este gen codifica para la proteína conexina 31 (Cx31), se localiza en el cromosoma 1p34.3, está compuesto de dos exones en el humano. Se involucra generalmente en la hipoacusia autosómica dominante y algunas recesivas. La mutación en el gen *GJB3* se identificó por primera vez en una familia china con hipoacusia autosómica dominante.⁴⁹⁻⁵³

Gen CLDN14 (claudin 14) (DFNB29)

Este gen se localiza en el cromosoma 21q22.3 y contiene 7 exones y codifica para la proteína claudin-14. Ésta pertenece a las proteínas de uniones estrechas, que usualmente muestran adhesión célula a célula en el endotelio y en las células epiteliales, forman sellos regulares

alrededor de las células y sirven como barrera física para evitar que varios solutos y agua entren directamente a través del espacio celular. Las mutaciones en este gen ocasionan hipoacusia autosómica recesiva no sindrómica. *CLDN14* se expresa en la mayor parte de las células de la cóclea, el hígado y el riñón.⁵⁴⁻⁵⁶

Gen MYO7A (Myosin VIIA) (DFNB2)

Es un gen localizado en el cromosoma 11q13.5 y está constituido por 55 exones. Codifica para la proteína miosina VIIA no convencionales (VIIA), conformada por 2215 aminoácidos y se expresa generalmente en el epitelio de tejidos de la retina y del oído interno. Las células ciliadas y los estereocilios del oído interno contienen principalmente proteína miosina VIIA. Cualquier variación en el gen *MYO7A* es responsable de 50% de los diferentes tipos de síndrome de Usher. Las mutaciones en el gen *MYO7A* también ocasionan hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva en humanos. Además, se han reportado heterocigotos compuesto o mutaciones homocigotas relacionadas con este gen en familias de Pakistán, Palestina, Turquía e Irán.⁵⁷⁻⁶⁰

MYO15A (DFNB3) se localiza en el cromosoma 17p11.2 en humanos, consiste en 66 exones con 71,097 pb. *MYO15A* codifica para la proteína miosina XVA, consta de 3530 aminoácidos y 39.5 kDa. *MYO15A* juega un papel importante en la elongación y desarrollo de los estereocilios y en los filamentos de actina. La cohesión de los estereocilios es producida por la interacción de whirlina y el gen *MYO15A*. En el Homo Sapiens la mutación en el gen *MYO7A* se aisló por primera vez en familias de Indonesia, donde cerca de 2% de la población padece hipoacusia. Se ha reportado que al menos 43 mutaciones en este gen ocurren en el dominio motor. Este tipo de mutaciones es generalmente responsable de hipoacusia autosómica recesiva.⁶¹⁻⁶³

SLC26A4 (DFNB4) es un gen localizado en el cromosoma 7q31, tiene 23 exones en humanos; codifica para una proteína transmembrana, por ejemplo, la pendrina, cuya función principal es el transporte de aniones (Cl^- , I^- y HCO_3^-) en las membranas celulares. La pendrina se expresa abundantemente en el oído interno, la tiroides y el riñón. Las mutaciones en el gen *SLC26A4* son responsables de la hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva, también en el alargamiento del acueducto vestibular y el síndrome de Pendred, caracterizado por hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva relacionada con alteraciones cocleares, ocasionado por mutaciones alélicas en este gen.⁶⁴⁻⁶⁶

TMC1 (DFNB7/11) es un gen localizado en el cromosoma 9q21.12, codifica para una proteína similar a un canal transmembrana, consta de 25 exones y de 300 kb. *TMC1* se expresa en las células pilosas (ciliadas) de la cóclea y juega un papel importante en la función de dichas células. Más de 35 mutaciones homocigotas en este gen se han identificado en 60 familias diferentes en todo el mundo con hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva con un fenotipo caracterizado por hipoacusia prelingual de severa a profunda. La mutación frecuente es p.R34X, mutación sin sentido que se encuentra en población del Norte de África y de Asia.^{36,67-69}

TMIE (DFNB6) es un gen transmembrana del oído interno, se encuentra en el cromosoma 3p21, contiene 4 exones, codifica para una proteína transmembrana de 154 aminoácidos y solo tiene un dominio transmembrana. Las variantes en el gen *TMIE* son responsables de hipoacusia autosómica recesiva no sindrómica, encontrado frecuentemente en población de Pakistán. Las mutaciones en el gen *TMIE* ocasionan defectos de las células sensoriales del oído interno y problemas en los nervios auditivos.

OTOF (DFNB9) es un gen localizado en 2p23.1, consta de 48 exones codificantes y de 90 kb,

codifica para la proteína otoferlina y se expresa generalmente en las células pilosas de la cóclea y del cerebro. Mutaciones homocigotas en este gen son responsables de hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva, al menos 93 mutaciones se han identificado en este gen.³ La más prevalente es c.2485C>T (p.Q829X).^{70,71}

Herencia digénica

Este tipo de herencia se refiere al hecho de que dos genes contribuyan al fenotipo, es decir, mutaciones o variantes de dos genes diferentes se sumen para condicionar la hipoacusia. Este tipo de herencia es conocido principalmente con los genes *GJB2* y *GJB6* y recientemente también se describió con los genes *PCDH15* y *USH1G*.^{21,72,73}

En las muestras de pacientes mexicanos este tipo de herencia, con participación de *GJB2* y *GJB6*, no fue importante, prácticamente inexistente.^{27,46}

Hipoacusia de origen mitocondrial

Existen variantes mitocondriales que se han relacionado con la ototoxicidad con aminoglucósidos y la susceptibilidad a la hipoacusia.⁷⁴

Las mutaciones mitocondriales están presentes en por lo menos 1% de los niños con hipoacusia prelingual en algunos grupos poblacionales. En los caucásicos, por lo menos 5% de la hipoacusia poslingual no sindrómica está ocasionada por mutaciones mitocondriales conocidas, y en algunas poblaciones incluso en mayor porcentaje, como en la española; sin embargo, en nuestra población, estas variantes no son frecuentes.⁷⁵ Esta diferencia puede explicarse debido a la transmisión mitocondrial, que es vía materna, y en el mestizaje que se llevó a cabo en México no hubo muchas mujeres españolas, sino especialmente amerindias.²⁷



Los genes mitocondriales codifican especialmente la subunidad 12S del ARN ribosomal (RNAr) (*MTNRN1*) y los genes del ARN de transferencia (ARNt), asociados con hipoacusia no sindrómica. Los datos obtenidos de pacientes portadores de mutaciones en el ADNmt muestran que la hipoacusia es siempre neurosensorial, usualmente progresiva y en la mayoría es simétrica con frecuencias altas o en todas las frecuencias. La administración de antibióticos aminoglucósidos puede ocasionar hipoacusia en individuos genéticamente susceptibles. Estos fármacos son conocidos por ejercer sus efectos antibacterianos en el nivel del sitio de decodificación de la subunidad pequeña ribosomal, ocasionando error de codificación o terminación prematura de la síntesis de proteínas. Debido a que la síntesis de proteínas es esencial para el ensamblaje del aparato OXPHOS en células con altas demandas, como son las células cocleares, estas células pueden mostrar este fenotipo, aunque no es la única explicación. La acumulación de los aminoglucósidos en el oído interno es otro posible factor. El riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos incluye la terapia por más de siete días, concentraciones en suero elevadas, exposición previa a aminoglucósidos, exposición a ruido, dosis elevadas diarias, administración en neonatos y un fondo de mutaciones de predisposición. Muchas mutaciones en el gen *MTRNR* que codifica el ARNr 12S (961delT/insC, T1095C, C1494T, A1555G y posiblemente A827G, T1005C y A1116G) y posiblemente también las mutaciones G7444A y el solapamiento de los genes *COI/MTTS1* pueden contribuir a la hipoacusia ototóxica. Las mutaciones en el gen *MTRNR1* probablemente alteran la estructura secundaria de la molécula de RNAr 12S semejando a su contraparte bacteriana más cercana, RNAr 16s. Como la molécula RNAr 16S es el objetivo de acción de los aminoglucósidos, esto puede explicar el efecto acumulativo de las mutaciones.^{20,76-78}

Teratógenos y variantes genéticas

Los ensayos farmacogenómicos con genes susceptibles han estudiado la relación entre la hipoacusia inducida por fármacos y muchos genotipos, como la tiopurina metiltransferasa (TPMT), el casete transportador C3 de unión al ATP (ABCC3), las subclases de glutatión-S-transferasas (GSTP1, GSTM1, GSTT1), catecol-O-metiltransferasa (COMT) y megalina, con resultados inconsistentes. Un estudio de asociación de genoma completo identificó la asociación entre cisplatino e hipoacusia y variantes genéticas en la superóxido dismutasa 2 y acilfosfatasa-2 (ACYP2).⁷⁹

Estudio del paciente con hipoacusia

Hay ciertas consideraciones generales que permiten guiar la búsqueda etiológica de la hipoacusia del paciente:

1. Sindrómica o no sindrómica.
2. Congénita o no (prelingual o poslocutiva).
3. Bilateral o unilateral.
4. Grado de hipoacusia.
5. Progresiva o estable.

Según los hallazgos clínicos, podría definirse si la hipoacusia es sindrómica o no. En las no sindrómicas, las características de la hipoacusia pueden guiarnos. Las hipoacusias congénitas, bilaterales y severas a profundas suelen ser secundarias a genes recesivos. Por otro lado, las poslinguales y progresivas son más frecuentemente dominantes.

Posterior al estudio audiológico completo, es necesario realizar estudio de imagen, tomografía, resonancia magnética o ambas, en búsqueda de malformaciones de oído, en especial del oído in-

terno. Éstas también son secundarias a variantes anormales genéticas.

Cuando en un lactante se detecta hipoacusia a través del tamiz auditivo neonatal, se recomienda que un genetista lo valore. Esto implica realizar historia clínica completa con exploración física detallada y búsqueda de antecedentes, así como valoración oftalmológica, porque la prevalencia de problemas oftalmológicos en niños con hipoacusia es de 40 a 60%. El estudio del diagnóstico etiológico de las hipoacusias que parecen tener origen genético corresponde al médico genetista. Los estudios que se indican dependen de la historia clínica del paciente; sin embargo, en forma general, deberá realizarse primero estudio de GJB2 y en algunas poblaciones también de GJB6 y, si no se obtiene resultado o desde el principio, solicitar panel de genes, que suelen ser alrededor de 60 (varía según la compañía), secuenciación del exoma completo o ambos. En la última opción, debemos considerar que obtendremos variantes de significado incierto, que deberán analizarse y que el costo es más elevado. El rendimiento diagnóstico con todas ellas no rebasa 50% (**Figura 2**).⁵

CONCLUSIONES

La hipoacusia es un déficit sensorial muy prevalente que debe estudiarse con mucho cuidado. Un porcentaje alto, por lo menos 50%, es de origen genético. Para poder determinar la causa de la hipoacusia y definir el tratamiento y el pronóstico es necesario realizar historia clínica completa, con insistencia en los antecedentes familiares y personales, el árbol genealógico y la exploración física detallada. De acuerdo con lo que se encuentre, sumado a la caracterización de la hipoacusia: inicio, tipo, grado, progresión, etc., podrá considerarse si es de probable causa genética o no y a qué tipo de herencia corresponde. Los estudios paraclínicos para corroborarlo

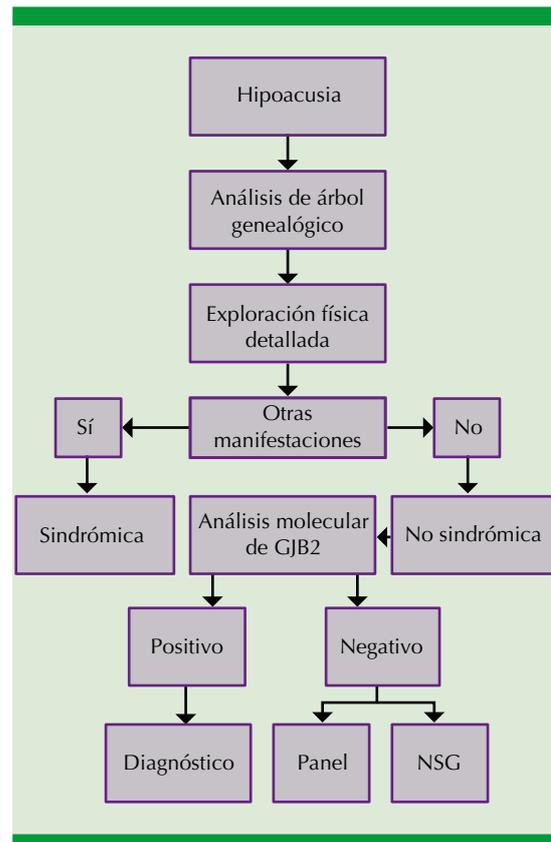


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la hipoacusia de origen genético.

serán, de forma inicial, para descartar variantes patogénicas del gen más frecuente en todas las poblaciones, que es el GJB2 y en algunas poblaciones GJB6. Si el resultado fuese negativo, deberá realizarse algún panel de genes para sordera y por último, con el fin de encontrar alguna respuesta, si el panel no dio resultados, la secuenciación del exoma completo, considerando que ninguno proporciona rendimiento diagnóstico del 100% y que en el último podemos encontrar variantes de significado incierto, que deberán analizarse.

Además, al tratarse de una enfermedad genética, está implícito que puede transmitirse y es impor-



tante que el paciente y sus familiares conozcan el riesgo de transmisión, la definición de la causa a través del estudio molecular, que reciban ayuda y definir el tratamiento para que pueda obtenerse el mejor resultado posible.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Deafness and hearing loss. WHO Fact Sheets 2019. WHO/ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>. World Health Organization, 2019.
- Casazza G, Meier JD. Evaluation and management of syndromic congenital hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;25:378-384. doi: 10.1097/MOO.0000000000000397.
- Meena R, Ayub M. Genetics of human hereditary hearing impairment. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017;29(4):671-6.
- Cunningham LL, Tucci DL. Hearing loss in adults. *N Engl J Med* 2017;377:2465-2473. doi: 10.1056/NEJMr1616601.
- Baux D, Vaché C, Blanchet C, Willems M, Baudoin C, Moclyn M et al. Combined genetic approaches yield a 48% diagnostic rate in a large cohort of French hearing-impaired patients. *Sci Rep* 2017;7:16783. doi: 10.1038/s41598-017-16846-9.
- Funamura, JL. Evaluation and management of nonsyndromic congenital hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;25:385-389. doi: 10.1097/MOO.0000000000000398.
- Rehman AU, Friedman TB, Griffith AJ. Unresolved questions regarding human hereditary deafness. *Oral Dis* 2017;23:551-558. doi: 10.1111/odi.12516.
- Duman D, Tekin M. Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review. *Front Biosci* 2012;17:2213-36.
- Kral A. To hear or not to hear: neuroscience of deafness. In: Kral A, Popper AN, Fay RR eds. *Deafness*. Volumen 47. New York, NY: Springer, 2013;1-15.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. La discapacidad en México, datos al 2014. INEGI c2016. INEGI/ http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825090203.pdf. México, Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2016.
- Papacharalampous GX, Nikolopoulos TP, Davilis DI, Xenellis IE, Korres SG. Universal newborn hearing screening, a revolutionary diagnosis of deafness: real benefits and limitations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(10):1399-1406. doi: 10.1007/s00405-011-1672-1
- Goman AM, Lin FR. Prevalence of hearing loss by severity in the United States. *Am J Public Health* 2016;106:1820-1822. doi: 10.2105/AJPH.2016.303299.
- Antoniadi T, Pampanos A, Petersen MB. Prenatal diagnosis of prelingual deafness: carrier testing and prenatal diagnosis of the common GJB2 35delG mutation. *Prenat Diagn* 2001;21(1):10-13. DOI: 10.1002/1097-0223(200101)21:1<10::aid-pd968>3.0.co;2-h
- Lasak JM, Allen P, McVay T, Lewis D. Hearing loss diagnosis and management. *Prim Care* 2014;41(1):19-31. doi: 10.1016/j.j.pop.2013.10.003.
- Benito-Orejas JI, Silva Rico JC. Hipoacusia: identificación e intervención precoces. *Pediatr Integral* 2013;XVII(5):330-342.
- Schimmenti LA, Palmer CGS. Chapter 38 – Molecular Diagnostic Evaluation of Deaf and Hard-of-Hearing Individuals. In: Kiechle FL, Strom C, Grody WW, Nakamura RM, eds. *Molecular Diagnostics: Techniques and Applications for the Clinical Laboratory*. 1st ed. London: Academic Press Elsevier, 2010;461-471.
- Van Camp G, Smith RJH. Hereditary hearing loss - hereditary hearing loss homepage. En: <http://hereditaryhearingloss.org>. Consultado: octubre 2019
- Van Camp G, Willems P, Smith RJH. Nonsyndromic hearing impairment. unparalleled heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1997;60:759-764.
- Vona B, Nanda I, Hofrichter M, Shehata-Dieler W, Haaf T. Non-syndromic hearing loss gene identification: A brief history and glimpse into the future. *Mol and Cell Probes* 2015;29(5):260-70. doi: 10.1016/j.mcp.2015.03.008.
- Kokotas H, Petersen M, Willems P. Mitochondrial deafness. *Clin Genet* 2007;71:379-391. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00800.x.
- 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(1):53-62. doi: 10.1007/s00439-008-0602-9.
- Shearer AE, Hildebrand MS, Smith RJH. Hereditary hearing loss and deafness overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 1999 Feb 14 [Updated 2017 Jul 27]. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>; Consultado Octubre 2019.
- Sheffield AM, Smith RJS. The epidemiology of deafness. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9:a033258. doi: 10.1101/cshperspect.a033258.
- Sineni CJ, Yildirim-Baylan M, Guo S, Camarena V, Wang G, Tokgoz-Yilmaz S, et al. A truncating CLDN9 variant is associated with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Hum Genet* 2019;138(10):1071-1075. doi: 10.1007/s00439-019-02037-1.
- Lynch ED, Lee MK, Morrow JE, Welch PL, León PE, King MC. Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the Drosophila gene diaphanous. *Science* 1997;278(5341):1315-8. DOI: 10.1126/science.278.5341.1315.

26. Mittal R, Patel AP, Nguyen D, Pan DR, Jhaveri VM, Rudman JR et al. Genetic basis of hearing loss in Spanish, Hispanic and Latino populations. *Gene* 2018;647:297-305. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.027.
27. De la Luz Arenas-Sordo M, Menéndez I, Hernández-Zamora E, Sirmaci A, Gutiérrez-Tinajero DJ, McGetrick M, et al. Unique spectrum of GJB2 mutations in Mexico. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1678-80. Ol: 10.1016/j.ijporl.2012.08.005.
28. Cengiz FB, Yilmazer R, Olgun L, Sennaroglu L, Kirazli T, Olgun Y, et al. Novel pathogenic variants underlie SLC26A4-related hearing loss in a multiethnic cohort. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;101:167-171. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.08.006.
29. Bademci G, Foster J 2nd, Mahdieh N, Bonyadi M, Duman D, Cengiz FB et al. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort. *Genet Med* 2015;18:364-371. doi: 10.1038/gim.2015.89.
30. Hernández-Juárez AA, Lugo-Trampe J de J, Campos-Acevedo LD, Lugo-Trampe A, Treviño-González JL, de la Cruz-Ávila I, et al. GJB2 and GJB6 mutations are an infrequent cause of autosomal-recessive nonsyndromic hearing loss in residents of Mexico. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:2107-12. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.09.016.
31. Hilgert N, Smith RJH, Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: Which ones should be analyzed in DNA diagnostics? *Mutat Res* 2009;681(2-3):189-196. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.08.002.
32. Shearer AE, Eppsteiner RW, Smith RJH. Deafness. In: Leonard DGB, editors, *Molecular pathology in clinical practice*. 2nd ed. Switzerland: Springer, 2016;197-201.
33. Gao X, Yuan YY, Lin QF, Xu JC, Wang WQ, Qiao YH, et al. Mutation of IFNLR1, an interferon lambda receptor 1, is associated with autosomal-dominant non-syndromic hearing loss. *J Med Genet* 2018;55(5):298-306. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104954.
34. Xia W, Hu J, Ma J, Huang J, Jing T, Deng L, Zhang J et al. Mutations in *TOP2B* cause autosomal-dominant hereditary hearing loss *via* inhibition of the PI3K-Akt signaling pathway. *FEBS Press* 2019;593(15):2008-18. doi: 10.1002/1873-3468.13482.
35. Li Y, Pohl E, Boulouiz R, Schradlers M, Nümborg G, Charif M. Mutations in *TPRN* cause a progressive form of autosomal-recessive nonsyndromic hearing loss. *Am J Hum Genet* 2010;86(3):479-84. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.02.003.
36. Oonk AMM, Huygen PLM, Kunst HPM, Kremer H, Pennings RJ. Features of autosomal recessive non-syndromic hearing impairment: a review to serve as a reference. *Clin Otolaryngol* 2016;41(5):487-97. doi: 10.1111/coa.12567.
37. Petersen MB, Willems P. Non-syndromic, autosomal-recessive deafness. *Clin Genet* 2006;69(5):371-92. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00613.x.
38. Luxon LM, Cohen M, Coffey RA, Phelp PD, Britton KE, Jan H et al. Neuro-otological findings in Pendred syndrome. *Int J Audiology* 2003;42(2):82-8. <https://doi.org/10.3109/14992020309078339>.
39. Petersen MB, Wang Q, Willems PJ. Sex-linked deafness. *Clin Genet* 2007;73(1):14-23. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00913.x.
40. Corvino V, Apisa P, Malesci R, Laria C, Auletta G, Franzé A. X-linked sensorineural hearing loss: a literature review. *Curr Genomics* 2018;19(5):327-38. doi: 10.2174/1389202919666171218163046.
41. Wales JR, Karltorp E, Ramsden J, Smeds H. X-linked malformation deafness, a comparison of hearing augmentation with either bone-anchored hearing aid or cochlear implantation In: book of abstracts – 15th international conference on cochlear implants and other implantable auditory technologies, Antwerp 27-30 June 2018, Collected work. *JHS* 2018;8(2):231-232.
42. Karami-Eshkaftaki R, Ahmadijad F, Aghaei S, Moghim H, Hashemzadeh-Chalestori M, Jami Mohammed-Saeid. Hearing loss: A review on molecular genetics and epidemiologic aspects. *Int J Epidemiol Res* 2017;4(2):166-72.
43. Fukushima K, Ramesh A, Srisailapathy CR, Ni L, Wayne S, O'Neill ME. An autosomal recessive nonsyndromic form of sensorineural hearing loss maps to 3p-DFNB6. *Genome Res* 1995;5:305-8. DOI: 10.1101/gr.5.3.305.
44. Kenneson A, Van Naarden BK, Boyle C. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genet Med* 2002;4(4):258-74. DOI: 10.1097/00125817-200207000-00004.
45. DeMille D, Carlston CM, Tam OH, et al. Three novel *GJB2* (connexin 26) variants associated with autosomal dominant syndromic and nonsyndromic hearing loss. *Am J Med Genet A* 2018;176(4):945-50. doi: 10.1002/ajmg.a.38648.
46. Loeza-Becerra F, Rivera-Vega MdelR, Martínez-Saucedo M, González-Huerta LM, Urueta-Cuellar H Berruecos-Villalobos P et al. Particular distribution of the GJB2/GJB6 gene mutations in Mexican population with hearing impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:1057-60. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.04.002.
47. Shan J, Chobot-Rodd J, Castellanos R, Babcock M, Shanske A, Parikh SR, et al. GJB2 mutation spectrum in 209 hearing impaired individuals of predominantly Caribbean Hispanic and African descent. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 611-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.004.
48. Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen Powell-DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 1997;6(12):2173-7. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2173>.
49. Huang S, Huang B, Wang G, Kang DY, Zhang X, Meng X et al. The relationship between the GJB3 c.538C>T variant and hearing phenotype in the Chinese population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;102:67-70. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.09.001.
50. Li Y, Zhu B. Genotypes and phenotypes of a family with a deaf child carrying combined heterozygous mutations in



- SLC26A4 and GJB3 genes. *Mol Med Rep* 2016;14(1):319-324. doi: 10.3892/mmr.2016.5280.
51. Deng Y, Wang H, Mou Y, Zeng Q, Xiong X. Exome sequencing identifies novel compound heterozygous mutations in GJB3 gene that cause erythrokeratoderma variabilis et progressiva. *Australas J Dermatol* 2019;60(1):87-89. doi: 10.1111/ajd.12887.
 52. Naseri M, Akbarzadehlaleh M, Masoudi M, Ahngari N, Poursadegh Zonousi AA, Poursadegh Zonousi A, et al. Genetic linkage analysis of DFNB4, DFNB28, DFNB93 loci in autosomal recessive non-syndromic hearing loss: Evidence for digenic inheritance in GJB2 and GJB3 mutations. *Iran J Public Health* 2018;47(1): 95-102.
 53. Chen K, Wu X, Zong L, Jiang H. GJB3/GJB6 screening in GJB2 carriers with idiopathic hearing loss: Is it necessary? *J Clin Lab Anal* 2018;32(9):e22592. doi: 10.1002/jcla.22592.
 54. Pater JA, Benteau T, Griffin A, Penney C, Stanton SG, Predham S, et al. A common variant in CLDN14 causes precipitous, prelingual sensorineural hearing loss in multiple families due to founder effect. *Hum Genet* 2017;136(1):107-18. doi: 10.1007/s00439-016-1746-7.
 55. Kitano T, Kitajiri SI, Nishio SY, Usami SI. Detailed clinical features of deafness caused by a claudin-14 variant. *Int J Mol Sci* 2019;20(18):4579. doi: 10.3390/ijms20184579.
 56. Laleh MA, Naseri M, Zonouzi AAP, Masoudi M. Ahangari N, Shams L, et al. Diverse pattern of gap junction beta-2 and gap junction beta-4 genes mutations and lack of contribution of DFNB21, DFNB24, DFNB29, and DFNB42 loci in autosomal recessive nonsyndromic hearing loss patients in Hormozgan, Iran. *J Res Med Sci* 2017;22:99. doi: 10.4103/jrms.JRMS_976_16.
 57. Zahid S, Branham K, Schlegel D, Pennesi ME, Michaelides M, Heckenlively J, et al. MYO7A. In: Zahid S, Branham K, Schlegel D, Pennesi ME, Michaelides M, Heckenlively J, et al, editors. *Retinal Dystrophy Gene Atlas*. 1st ed. Suiza: Springer Nature, 2018;147-9.
 58. Ma Y, Xiao Y, Zhang F, Han Y, Li J, Xu L, et al. Novel compound heterozygous mutations in MYO7A gene associated with autosomal recessive sensorineural hearing loss in a Chinese family. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;83:179-85. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.01.001.
 59. Asgharzade S, Reisi S, Tabatabaiefar MA, Chaleshtori MH. Screening of *Myo7A* mutations in Iranian patients with autosomal recessive hearing loss from west of Iran. *Iran J Public Health* 2017;46(1):76-82.
 60. Kooshavar D, Razipour M, Movasat M, Keramatipour M. Targeted next generation sequencing identified a novel mutation in MYO7A causing Usher syndrome type 1 in an Iranian consanguineous pedigree. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;104:10-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.10.022.
 61. Rehman AU, Bird JE, Faridi R, Shahzad M, Shah S, Lee K, et al. Mutational spectrum of MYO15A and the molecular mechanisms of DFNB3 human deafness. *Hum Mutat* 2016;37(10):991-1003. doi: 10.1002/humu.23042.
 62. Zhang F, Xu L, Xiao Y, Li J, Bai X, Wang H. Three MYO15A Mutations identified in one Chinese family with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Neural Plast* 2018; vol. 2018: 5898025. <https://doi.org/10.1155/2018/5898025>.
 63. Xia H, Huang X, Guo Y, Hu P, He G, Deng X, et al. Identification of a novel MYO15A mutation in a Chinese family with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *PLoS One* 2015;10(8):e0136306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136306>.
 64. Hussain S, Khan JZ, Ismail M, Mansoor Q, Khan MH. Molecular characterization of autosomal recessive non syndromic hearing loss in selected families from District Mardan, Pakistan. *Pak J Pharm Sci* 2018;31(1):51-56.
 65. Sana Z. p.Y556C is a recurrent mutation in Pendred syndrome causing gene SLC26A4 in Punjabi population. *Pakistan J Zool* 2018;50(3):1113-8.
 66. Mey K, Muhamad AA, Tranebjaerg L, Rendtorff ND, Rasmussen SH, Bille M, et al Rendtorff, et al. Association of SLC26A4 mutations, morphology, and hearing in pendred syndrome and NSEVA. *Laryngoscope* 2019;129(11):2574-9. <https://doi.org/10.1002/lary.27319>.
 67. Singh PK, Ghosh M, Sharma S, Shastri S, Gupta N, Chowdhury MR, et al. Identification of a novel homozygous mutation in transmembrane channel like 1 (TMC1) gene, one of the second-tier hearing loss genes after GJB2 in India. *Indian J Med Res* 2017;145(4):492-7. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_397_15.
 68. Fettiplace R. Is TMC1 the hair cell mechanotransducer channel? *Biophys J* 2016;111(1):3-9. doi: 10.1016/j.bpj.2016.05.032.
 69. Sadeghian L, Tabatabaiefar MA, Fattahi N, Pourreza MR, Tahmasebi P, Alavi Z, et al. Next-generation sequencing reveals a novel pathological mutation in the TMC1 gene causing autosomal recessive non-syndromic hearing loss in an Iranian kindred. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;124:99-105. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.05.023.
 70. Iwasa Y, Nishio S, Sugaya A, Kataoka Y, Kanda Y, Taniguchi M, et al. OTOF mutation analysis with massively parallel DNA sequencing in 2,265 Japanese sensorineural hearing loss patients. *PLoS ONE* 2019;14(5):1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0215932.
 71. Da Silva Costa SM, Ramos PZ, Martins FTA, Sartorato EL. Genetic diagnosis of deafness. In: Dossena S, Paulmichl M, eds. *The Role of Pendrin in Health and Disease*. 1st ed. Switzerland: Springer, 2017;61-81.
 72. Schrauwen I, Chakchouk I, Acharya A, Liagat K, Irfanullah, University of Washington CMG, et al. Novel digenic inheritance of PCDH15 and USH1G underlies profound non-syndromic hearing impairment. *BMC Med Genet* 2018;19(1):122. doi: 10.1186/s12881-018-0618-5
 73. Mei L, Chen J, Zong L, Zhu Y, Liang C, Jones RO, et al. A deafness mechanism of digenic Cx26 (GJB2) and Cx30 (GJB6) mutations: Reduction of endocochlear potential by impairment of heterogeneous gap junctional function in the cochlear lateral wall. *Neurobiol Dis* 2017;108:195-203. doi: 10.1016/j.nbd.2017.08.002.

74. Jing W, Zongjie H, Denggang F, Na H, Bin Z, Aifen Z, et al. Mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity and hearing loss susceptibility identified by meta-analysis. *J Med Genet* 2015;52(2):95-103.
75. Meza G, Torrez-Ruiz NM, Tirado-Gutiérrez C, Aguilera P. mtDNA mutations, hearing loss and amonglycoside treatment in Mexicans. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77(5):573-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942011000500006>.
76. Soini HK, Karjalainen MK, Hinttala R, Rautio A, Hallman M, Ususimaa J. Mitochondrial hearing loss mutations among Finnish preterm and term-born infants. *Audiol Res* 2017;7(2):189. DOI: <https://dx.doi.org/10.4081%2Faudiores.2017.189>.
77. Usami S, Nishio S. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 2004 Oct 22 [2018 Jun 14]. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1422/?report=classic>; consultado octubre 2019
78. Subathra M, Ramesh A, Selvakumari M, Karthikeyan NP, Sri-sailapathy CR. Genetic epidemiology of mitochondrial pathogenic variants causing nonsyndromic hearing loss in a large cohort of South Indian hearing impaired individuals. *Ann Hum Genet* 2016;80(5):257-73. doi: 10.1111/ahg.12161.
79. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaramen PP. Ototoxicity: A challenge in diagnosis and treatment. *J Audiol Otol* 2018;22(2):59-68. doi: 10.7874/jao.2017.00360.