

# Caracterización de una sordera hereditaria de transmisión dominante, autosómica y de expresión tardía

Pedro León A. <sup>1,2</sup>  
Róger Vanegas B. <sup>2</sup>  
José Raúl Sánchez <sup>3</sup>  
José Bonilla V. <sup>1</sup>  
José Brenes B. <sup>2</sup>  
Ana L. Howell <sup>2</sup>  
Lía Torres <sup>2</sup>

Rodrigo Fernández <sup>2</sup>  
Luis Loria <sup>2</sup>  
José Mainieri <sup>2</sup>  
Adriana Laclé <sup>2</sup>  
Seidy Robles <sup>2</sup>  
Carmen Rodríguez <sup>2</sup>  
Olger Rodríguez <sup>2</sup>

## INTRODUCCION

La sordera hereditaria es la causa de 30 a 40% de la sordera total en el hombre (3,19, 20). Konigsmark (8,9) ha descrito alrededor de 70 tipos diferentes de sordera hereditaria cuya nosología se basa en los siguientes criterios: 1) modo de transmisión genética, 2) características de la pérdida, 3) edad en que se inicia la sordera, 4) frecuencias auditivas afectadas y 5) anomalías asociadas a la sordera.

La transmisión genética puede ser de tipo dominante o recesiva y ligada a los cromosomas sexuales o a un cromosoma autosómico (5,19). Además, la sordera puede expresarse congénitamente o tardíamente. En la sordera hereditaria y en la presbiacusia las altas frecuencias son generalmente las más afectadas; sin embargo, se conocen varios síndromes que afectan principalmente las frecuencias medias y bajas (8,19,21). Las características de la pérdida se refieren al origen anatomofisiológico de la misma, pudiendo ser ésta de origen conductivo, neurosensorial o mixto. En la mayoría de los casos la sordera hereditaria lleva asociadas anomalías evidentes en otros tejidos y sistemas. Entre éstos se incluyen anomalías del integumento, y de los sistemas nervioso,

esquelético, renal, endocrino y vascular (5, 8,9).

En Costa Rica se cuenta con pocos estudios sobre sordera hereditaria, aunque desde principios de siglo se reconoce su existencia en nuestras poblaciones. Una de las más notables quizá sea la denominada "enfermedad de los Monge" bien conocida por médicos de la región de Cartago, Costa Rica. Sin embargo, las características genéticas y clínicas de este síndrome no han sido documentadas.

Nuestro grupo ha emprendido un estudio de esta patología, que se inició con el aspecto genético de la misma y que, junto con las características audiológicas de la pérdida, ha sido ya descrita (12). En el presente trabajo hacemos énfasis en los aspectos clínicos de la investigación que se han efectuado buscando anomalías en varios otros sistemas, asociadas a la sordera.

## MATERIALES Y METODOS

1. Los árboles genealógicos se elaboraron por medio de cuestionarios de entrevistas directas con los sordos o con sus hermanos oyentes. Los cuestionarios fueron revisados durante los exámenes médicos y posteriormente corroborados y ampliados en el Registro Civil y la Curia Central. Los datos del árbol genealógico finalmente elaborado, fueron analizados en la forma usual, con la prueba de Chi-cuadrado (6).
2. El estudio citogenético se hizo en una

<sup>1</sup> Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, U. de C.R.

<sup>2</sup> Escuela de Medicina, U. de C.R.

<sup>3</sup> Facultad de Educación, U. de C.R.

muestra de la población sorda utilizando linfocitos cultivados por el micro-método en TC-199 (Difco), suplementado con suero homólogo o de ternero fetal, según los procedimientos descritos por Makino (14).

Los linfocitos fueron estimulados a entrar en mitosis con fitohemaglutinina (Difco), en presencia de streptomycin (Glaxo) y penicilina (Glaxo). Después de 72 horas a 37°C se agregó colchicina, durante 2 horas y luego los linfocitos fueron sometidos a shock hipotónico y fijados en metanol: ácido acético (3:1). Las preparaciones de cromosomas se tiñeron con Giemsa y fueron fotografiados para su estudio cariológico.

3. Se hicieron historias clínicas y exámenes médicos en 16 sordos y 9 hermanos oyentes. Estos últimos se utilizaron como el grupo control durante todo el estudio. Además se efectuaron electrocardiogramas en 14 sordos y 11 hermanos oyentes.
4. Se efectuaron los siguientes análisis clínicos a partir de suero obtenido después de 8 horas de ayuno en una muestra de sordos y hermanos oyentes:
  - Acido úrico (Método Caraway Mod.)
  - Calcio sérico (Método espectrocalcio, casa Dade)
  - Colesterol total (Método Ferro-Ham)
  - Deshidrogenasa láctica (Método Wroblevski y col.)
  - Fosfatasa alcalina (Método Bodanski)

-Glicemia (Método Folin Wu)

-Nitrógeno ureico (Método disacetil monoxina de la Casa Stanbio)

-Triglicéridos (Método Dade Tri 25)

-Hormonas tiroideas, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> (RIA) (Drs. Gilberto Mejía y Mario Montero, Hospital México)

5. Se efectuaron audiometrías tonales por vía aérea y ósea en 39 sordos de varias edades. También se hicieron pruebas de reclutamiento y fatiga neuronal en una muestra de la población estudiada. Recientemente 14 sordos han sido estudiados con pruebas de impedancia, evaluando función timpánica y el reflejo estapedio.
6. Buscando marcadores genéticos y bandas proteicas de migración anormal con respecto a la población oyente, se analizó el suero de 15 sordos aplicando electroforesis en acrilamida y almidón. Con electroforesis de alto voltaje en papel, se determinó el patrón de aminoácidos en la orina de 8 sordos. Se siguieron los procedimientos de Laemmli (11) y de Harris and Hopkins (7).

## RESULTADOS

La población estudiada proviene de la región de Cartago, Costa Rica, particularmente de Taras y El Molino e incluye sordos de todas las edades. Estos reconocen tácitamente un origen hereditario a su sordera y en vista del progreso lento y la aparición tardía de la misma presentan gran aptitud

Cuadro I

Frecuencia en Hz	Menos de 10 N = 5	EDAD EN AÑOS	
		De 10 a 25 N = 8	Más de 25 N = 12
250	31 ± 25	57 ± 15 NR 1	90 ± 9 NR 12
500	28 ± 27	57 ± 18 NR 1	95 ± 10 NR 5
1000	20 ± 26	54 ± 25	95 ± 10 NR 4
2000	15 ± 24	42 ± 23	95 ± 9 NR 3
4000	13 ± 16	31 ± 25	97 ± 13 NR 8
8000	15 ± 16	38 ± 27 NR 1	No responde

N = Número de sordos en la muestra.  
NR 1 = No responde uno de los oídos.

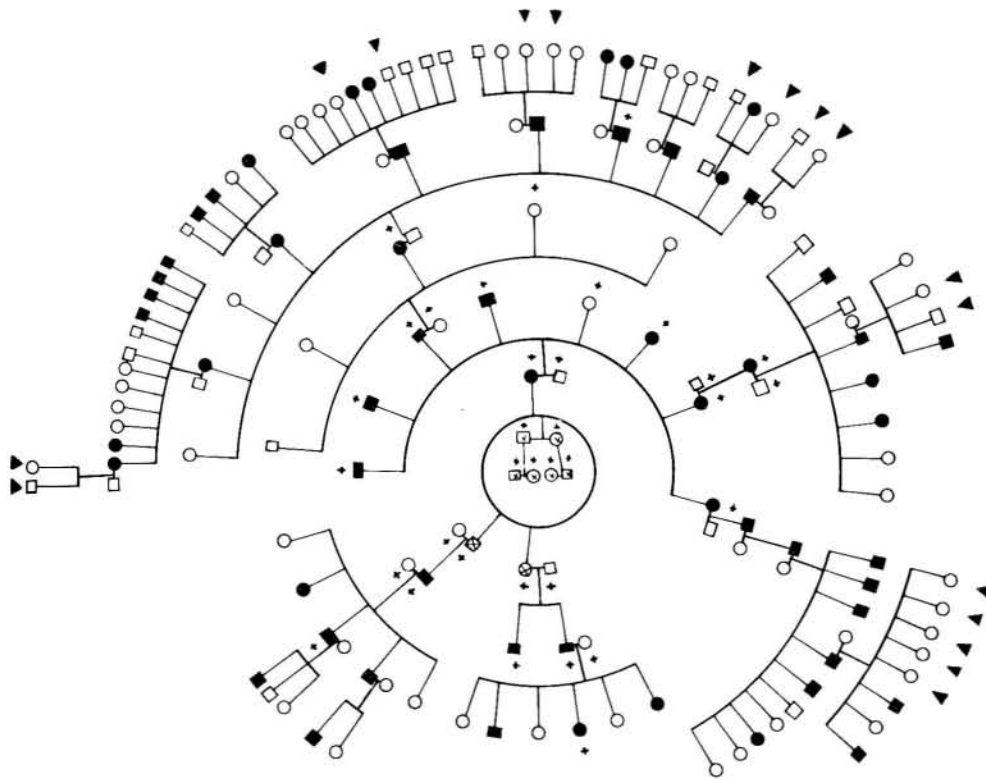


FIGURA 1. GENEALOGIA DE LOS MONGE. Arbol genealógico de la población estudiada, obtenido de entrevistas directas y de registros gubernamentales y eclesiásticos que demuestra claramente la transmisión de la sordera como una mutación simple y autosómica.

Símbolos:

- |   |               |     |                      |
|---|---------------|-----|----------------------|
| ■ | Hombre Sordo  | ⊕   | Audición desconocida |
| □ | Hombre Oyente | ▶ □ | Niño o Niña          |
| ● | Mujer Sorda   | ▶ ○ |                      |
| ○ | Mujer Oyente  | †   | Fallecido            |

para la lectura labial. En su mayoría se desenvuelven normalmente hasta fines de la enseñanza primaria (sexto grado), cuando la hipoacusia invade las frecuencias verbales.

#### Transmisión genética:

Inicialmente se detectaron tres grandes grupos familiares con una sordera de expresión tardía (post-lingüística) que al ser estudiada genéticamente presenta una transmisión dominante según los siguientes criterios: 1) en todos los casos uno de los padres presenta alguna pérdida; 2) en ningún caso hemos observado progenie sorda a partir de hermanos oyentes. Asimismo, 3) cuando se determina el número de sordos y oyentes en la progenie adulta, se obtiene una relación

que según la prueba de Chi-cuadrado no es significativamente diferente a la proporción esperada de 1:1. Todos estos datos indican que la sordera es el resultado de una mutación que se comporta como un gen mendeliano sencillo y dominante. No se conocen casos de cruces entre dos sordos con este tipo de pérdida.

Los árboles genealógicos también demuestran que la proporción de los dos sexos afectados por la sordera no es significativamente diferente a la proporción 1:1. Esto indica que el gen mutante no está ligado a los cromosomas sexuales, sino que se encuentra en un cromosoma autosómico.

Estudios en el Registro Civil y en la Curia

Central demostraron que los tres grandes grupos familiares encontrados inicialmente tienen un antepasado común de apellido Monge (Fig. 1), que nació en el año de 1770, de quien no poseemos información sobre su audición. Sin embargo este hecho, y el uso tradicional en la región de Cartago, amerita llamar a esta sordera "Enfermedad de los Monge".

neurosensorial. Las pruebas por vía aérea y por vía ósea producen umbrales parecidos (Fig. 2).

Las pruebas de reclutamiento fueron positivas. En algunos casos en que se realizó el Tone Decay resultó negativo. En 14 pacientes evaluados por audiometría de impedancia se obtuvieron timpanometrías con perfiles normales. En estos mismos el

**Cuadro II**  
**ANÁLISIS DE LABORATORIO**

Análisis		Promedio Sordos	(N)	Promedio Oyentes	(N)	Valores Normales
Acido Úrico	uMol/L	238	( 6 )	292	( 2 )	180 - 425
Calcio Sérico	mMol/L	2.45	( 9 )	2.47	( 6 )	2.25 - 2.70
Colesterol	mMol/L	5.4	(15)	5.5	( 8 )	3.8 - 6.5
Lac. Deshidrogenasa (DHL)	UI/L	144	( 6 )	104	( 2 )	100 - 240
Fosfatasa Alc. (AP)	UI/L	10	( 6 )	9	( 2 )	8 - 27
Glicemia	mMol/L	4.0	( 6 )	4.3	( 2 )	3.5 - 6.0
Nitrógeno Ureico (orina)	g/24Hrs.	10	( 9 )	12	( 6 )	6 - 17
Triglicéridos	g/L	1.3	( 6 )	1.3	( 2 )	0.5 - 2.0
Triyodotironina (T3)	ng/ml	101	(10)	100	(12)	40 - 120
Tiroxina (T4)	ng/ml	1.7	(10)	1.7	(12)	1 - 2

**Edad de inicio de la pérdida:**

La mayoría de los sordos reportan el inicio de la pérdida en la segunda mitad de la primera década. Estudios audiométricos han detectado pérdidas iniciales a los 4 y 5 años de edad.

Dos hechos se derivan de nuestras observaciones: primero, que el inicio probablemente ocurre a través de un rango variable en edades; segundo, que la pérdida de las frecuencias de importancia en la comunicación verbal generalmente se manifiesta hacia finales de la edad escolar (10-12 años de edad), por lo que muchos de los pacientes refieren el final de la escuela primaria como la época en que se inicia la hipoacusia.

**Características de la pérdida y frecuencias afectadas:**

Las pruebas audiométricas efectuadas demuestran que la sordera es de origen

reflejo del músculo estapedio indica patología coclear. Todos estos datos serán publicados en detalle (18).

Las audiometrías también demuestran que al inicio de la pérdida, las frecuencias bajas son las más afectadas, progresando la sordera lentamente hasta abarcar todas las frecuencias auditivas (Cuadro I). En los casos más severos se han detectado pérdidas en más de 100 decibeles. La sordera es siempre bilateral, en pocos casos uno de los dos oídos se encuentra significativamente más afectado. La diferencia auditiva promedio entre los dos oídos de estos sordos es de 9 decibeles (N = 25).

**Anomalías asociadas a la sordera:**

Las historias clínicas y los exámenes médicos no han revelado ninguna alteración grosera en otros sistemas (Cuadro II). Los exámenes médicos no presentan patologías que sistemáticamente ocurran en los sordos

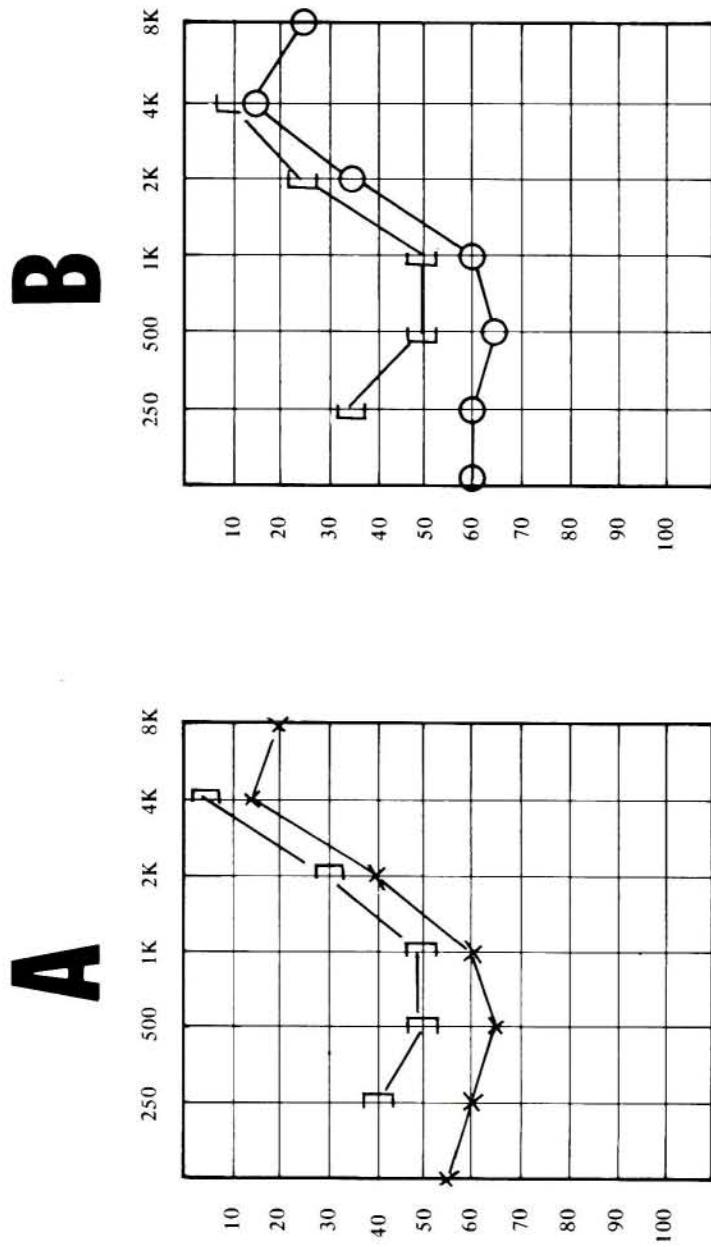


FIGURA 2. Audiometría por vía aérea y ósea, típica de la sordera de los Monge, en una niña de ocho años de edad.  
 A = Oído izquierdo: vía aérea X—X, vía ósea ]—]; B = Oído derecho: vía aérea O—O, vía ósea ]—].



**Cuadro III**  
**COMPARACION ENTRE LA SORDERA DE LOS MONGE (A)**  
**Y LA SORDERA DESCRITA POR EL GRUPO DE VANDERBILT (1968)**  
**Y KONIGSMARK (1971) (B)**

CARACTERISTICA	A	B
Modo de transmisión	Dominante autosómico	Dominante autosómico
Características de la hipoacusia	Neuro-sensorial	Neuro-sensorial
Edad de inicio	Primera década	2-3 década
Frecuencias afectadas	Inicialmente las graves	Inicialmente las graves
Nivel en la pérdida (en decibeles)	> 100 db	50-70 db
Patología vestibular	Probablemente ninguna	Ninguna
Otras anomalías	Ninguna	Ninguna

pero no entre sus hermanos oyentes. Las historias clínicas tampoco dan evidencia de otras afecciones propias de la población sorda. Los patrones electroforéticos de las proteínas del suero y los aminoácidos en la orina no son distinguibles de los controles normales.

No existe evidencia sistemática de cefaleas, mareos u otros síntomas que indiquen alteraciones de la función vestibular. No se han hecho aún pruebas vestibulares, por lo que no se debe descartar la existencia de posibles alteraciones en el órgano del equilibrio.

Finalmente, el estudio citológico demuestra un cariotipo normal, dentro de los límites de resolución, tanto en el número como en la forma de los cromosomas.

#### DISCUSION

Nuestros resultados indican que la enfermedad de los Monge es el resultado de una mutación mendeliana sencilla dominante y no ligada al sexo. Es además de expresión tardía, iniciándose generalmente a finales de la primera década, aunque ocasionalmente durante o después de la pubertad. Esta variabilidad en el inicio de la sordera es, según Fraser (5) típica de las sorderas de herencia dominante. La pérdida se inicia en las frecuencias bajas generalmente y se propaga

hasta abarcar toda la escala de frecuencias en los adultos.

El cuadro audiométrico señala el sitio de la lesión. La sordera neurosensorial progresiva con pérdidas iniciales en las graves es el resultado de alteraciones que se inician en el apex coclear y progresan hacia afuera. Una mejor definición de las alteraciones anatómicas que sustentan la sordera, dependerá de estudios histológicos directos del oído interno de estos pacientes, y de otros estudios otológicos.

La ausencia de anomalías en otros sistemas, asociados a la sordera, es característica de varias hipoacusias previamente descritas (5,8,9,19). Debe enfatizarse que la búsqueda de anomalías asociadas no es exhaustiva aún. Sin embargo, todos los análisis clínicos, como los exámenes y las historias médicas y el cariotipo son consistentes en este sentido; la patogenicidad parece residir en alguna estructura netamente coclear, sin efectos pleiotrópicos.

Entre los doce tipos de sordera hereditaria sin anomalías asociadas, recopiladas por Konigsmark (8,9), uno claramente se asemeja al que describimos aquí (Cuadro III). Dicha sordera estudiada independientemente por el grupo de Vanderbilt (10,22) y por Nance (15), se caracteriza por la pérdida progresiva

de las frecuencias bajas que se propaga a todas las frecuencias en adultos. Se transmite como una mutación dominante, autosómica que se expresa durante la segunda o tercera década de vida, nunca llegando a producir sordera profunda.

Como es evidente en el Cuadro III, aparentemente existen dos diferencias entre esta sordera y la que describimos nosotros; en primer lugar, en la sordera de los Monge la pérdida se inicia mucho antes, y en segundo lugar, ésta puede llegar a sobrepasar los 100 decibeles. No parecen entonces coincidir completamente estos dos cuadros, por lo que podrían representar mutaciones en cistrones diferentes.

Desconocemos la causa de esta sordera, pero en vista de su lento progreso temporal, hemos supuesto un desorden de índole endocrino, que afecta el mantenimiento del estado diferenciado de la coclea. Las hormonas tiroideas han sido implicadas en el desarrollo y la función normal del órgano auditivo, desde los trabajos clásicos de Pendred (16). Más recientemente varios investigadores (4, 17), han demostrado en animales experimentales que el desarrollo del órgano de Corti depende directamente de niveles de tiroxina o triyodotironina. Nuestros resultados revelan niveles normales de hormonas tiroideas en estos sordos. Desafortunadamente existe gran ignorancia sobre los mecanismos regulatorios endocrinos que originan y mantienen el estado diferenciado de la coclea (2,19). Los estudios histológicos hechos en la hipoacusia neurosensorial hereditaria de pérdidas en los tonos graves (1,20), demuestran que la sordera se asocia con degeneración del órgano de Corti, del ganglio espiral y con alteraciones de la estría vascularis (2,13,20). Según Suga en este último tipo de degeneración, se trastorna la producción de endolinfa, lo cual altera el potencial de reposo del órgano de Corti, particularmente en la vuelta apical del caracol, resultando en la pérdida de los tonos graves.

#### AGRADECIMIENTO

Agradecemos la colaboración de los Drs. Gilberto Mejía y Mario Montero en las determinaciones de niveles hormonales por radioinmunoensayo. También extendemos nuestro agradecimiento a los Drs. Joaquín

Berrocal, Luis Bonilla y Yoshimichi Kozuka. Esta investigación fue financiada por el CONICIT y la Universidad de Costa Rica.

#### SUMMARY

A large kindred of hereditary deaf from Cartago, Costa Rica, has been studied to determine the mode of genetic inheritance, the age of onset, the type of auditory loss and the possible occurrence of associated abnormalities. Deafness is transmitted as a simple, dominant, autosomal mutation, first detected during childhood, when it appears as a bilateral hearing loss predominantly in the low audiologic frequencies. Here we present the clinical and medical aspects that have been studied, looking for associated abnormalities. So far, no associated abnormalities have been detected in studies involving medical examinations, case histories, quantitation of several blood serum components, electrocardiograms and karyotypes.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Altman, F. Acta Otolaryngol. (Stockh.) Suppl. 187:1-36, 1964.
- 2.— Brown, L.S. y Chung, C.S. Audiology 10: 234, 1971.
- 3.— Bruneaud, D., Gaillard de Collogny, L., y Lafalle, M. J. Fr. Otorrhinolaryngol. 24: 301, 1975.
- 4.— Deol, M.S. J. Med. Genet. 10:253, 1973.
- 5.— Fraser, G.P., Birth Defects (Orig. Art. Ser.) 7:52, 1971.
- 6.— Goodenough, U. y Levine, R. GENETICS, London, Holt, Rinehart & Winston, 1975.
- 7.— Harris, H. y Hopkinson, D.A. Handbook of enzyme electrophoresis in human genetics. Amsterdam/Oxford, North Holland, 1976.
- 8.— Konigsmark, B.W. N. Eng. J. Med. (en 3 partes) 281-713; 774; 827, 1969.
- 9.— Konigsmark, B.W. Birth Defects (Orig. Art. Ser.) 7:2, 1971.
- 10.— Konigsmark, B.W., Mengel, M. y Berlin, C.I. Laryngoscope 81: 759, 1971.
- 11.— Laemmli, U.K. Nature 227: 680, 1970.
- 12.— León, P.E., Bonilla, J.A., Sánchez, J.R., Vanegas, R., Villalobos, M., Torres, L., León, F., Howell, A.L. y Rodríguez, J. Am. J. Hum. Genet. (En Prensa), 1981.

- 13.- Makishina, K. Snow, J.B. Arch. Otolaryngol 101: 600, 1975.
- 14.- Makino, S. HUMAN CHROMOSOMES. Amsterdam/Oxford, North Holland, 1975.
- 15.- Nance, W.E., Sweeney, A. Otolaryngol Clin North Am 8:19, 1975.
- 16.- Pendred, V. Lancet ii: 532, 1896.
- 17.- Ritter, F.N., Lawrence, M. Laryngoscope 70: 393, 1960.
- 18.- Sánchez, J.R., Maurer, J.F., Hicks, A. y León, P.E. (Manuscrito en preparación).
- 19.- Schuknecht, H. PATHOLOGY OF THE EAR. Boston, Harvard Univ. Press, 1974.
- 20.- Suga, B.F., Nauton, R.F., Maitland, S.K. y Hedberg, K.E. J. Laryngol Otol 90:667-1976.
- 21.- Taylor, I.G., Hine, W.D., Brasier, V.J., Chiveralls, K. y Morris, T. J. Laringol Otol 89: 899, 1975.
- 22.- Vanderbilt University Hereditary Deafness Study Group. Arch Otolaryngol 88: 242, 1968.