

LA SORDERA HEREDITARIA DE LA FAMILIA MONGE

ARTICULO DE REVISION

Carmen Isabel Vargas *
José Raúl Sánchez **
Pedro León ***

RESUMEN

Dentro del estudio de las hipoa-cusias las sorderas dominantes asin-drómicas constituyen porcentajes muy pequeños. En Costa Rica tene-mos una población considerable que presenta una de ellas que ha sido descrita genéticamente como una mu-tación dominante autosómica y de ex-presión tardía. Se diferencia de otras en su edad de aparición y llega a ni-veles de pérdida profunda.

Los estudios audiológicos indi-can que es una sordera neurosenso-rial, bilateral con pérdida inicial de las frecuencias graves e indican pato-logía coclear. No hay indicios de alte-raciones vestibulares.

En esta investigación se comple-tan los trabajos anteriores, se presen-ta un estudio citogenético del cario-tipo de un individuo sordo cuyos linfo-citos fueron cultivados y tratados con bandeado GTG. Este aparece normal, según lo esperado, al ser esta el re-sultado de una mutación genética y no producto de reestructuraciones cro-mosómicas.

Los estudios de ligamiento géni-co utilizan un marcador polimórfico de ubicación conocida en el genoma humano, el que segrega una genealo-gía. Los resultados son comparados

SUMMARY

Dominant non-syndromic deaf-ness represent only a small percenta-ge among the different hypoacoustic diseases. One of them has been des-cribed genetically as a result of a do-minant autosomic mutation which is expressed late in the development of the individual, and in Costa Rica it is manifested within a considerable po-pulation. It is distinguished from the other hypoacusias by the age of deve-lopment and by the degree of hearing loss, which is profound.

Audiologic studies indicate that it consists of a neurosensitive bilate-rial disorder in which initial loss of grave tones perception indicate cocle-ar pathology. There are no indica-tions of vestibular alterations.

Earlier work is being completed with this investigations, which inclu-des a cytogenetic study of the deaf in-dividual's cariotype, utilizing cultu-red lymphocytes treated with GTG banding procedures. The band pat-terns obtained appear normal since the deafness is a result of a gene mu-tation rather than the product of chro-mosomal rearrangements.

Genetic linking studies require a polymorphic marker of known loca-tion within the human genome, this marker is genealogically segregated. Results were compared to deafness segregation and submitted to statisti-cal analysis. The resulting number

* Universidad Nacional

** Escuela de Enseñanza Especial "Centeno Guell"

*** Escuela de Medicina-Centro de Investigaciones en Biolo-gía Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica.

con la segregación de la sordera y sometidos a un análisis estadístico. El número resultante es llamado logaritmo de la probabilidad de ligamiento (LOD SCORE).

Se estudiaron 30 marcadores entre grupos sanguíneos e isozimas del suero. La sordera aparece asociada con el haplotipo de histocompatibilidad (HLA, cromosoma 6) y el grupo sanguíneo P (cromosoma 22).

Estudios moleculares se han puesto en marcha para ubicar esta mutación dentro del genoma y dilucidar este último interrogante.

represents the logarithm of ligation probability (LOD SCORE).

Thirty markers were analyzed among blood groups and serum isozymes. The deafness appears to be associated to the histocompatibility complex haplotype (HLA, chromosome 6) and blood groups P (chromosome 22).

Molecular studies are actually being performed in order to elucidate the precise site of mutation within the human genome.

INTRODUCCION

La sordera de la familia Monge ha constituido un problema de salud en Costa Rica y una enfermedad hereditaria única en la nosología de las sorderas heredadas, desde su descripción sistemática en 1981. Estudios no publicados efectuados por médicos de la provincia de Cartago reconocen la existencia de esta sordera en Taras, pueblo vecino a la ciudad capital, desde principios de este siglo.

En junio de 1976, un grupo de investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica respondió a una iniciativa del Departamento de Educación Especial y de la Escuela de Sordos de Cartago, e inició las investigaciones clínicas y de campo sobre esta enfermedad denominada "sordera de los Monge" por los habitantes de la región. Los hallazgos de los últimos diez años se presentan en cuatro secciones en esta revisión:

- A. Modo de transmisión genética.
- B. Hallazgos audiológicos.
- C. Estudios clínicos.
- D. Estudios citogenéticos y moleculares.

A. Modo de transmisión genética.

La pérdida de la audición asociada con factores hereditarios, ocurre de un 30% a un 40% de las sorderas profundas (Bruneaud et. al. 1975; Schuknecht, 1974; Suga et al, 1976). Las mutaciones mendelianas recesivas constituyen la mayoría de las 70 sorderas hereditarias descritas (Konigsmark, 1969; Makishina y Snow, 1975). Las sorderas de transmisión dominante representan solo un pequeño grupo de todas las sorderas, pero por su forma de transmisión contribuyen significativamente a los problemas de audición en las poblaciones. Se caracterizan por una gran variabilidad en la expresividad de los genes y a menudo están asociadas con trastornos en otros órganos y sistemas. En un pequeño porcentaje de estas sorderas, sin embargo, no se conocen anomalías asociadas.

Las mutaciones mendelianas pueden estar ligadas a los cromosomas sexuales o a las autosomas. De todas las sorderas, solamente dos han sido localizadas con precisión en los cromosomas humanos; la sordera de Waardenburg ligada al grupo ABO en el cromosoma 9 (Arias y Mota, 1978) y un tipo de otoesclerosis.

Los trabajos de campo y los estudios clínicos revelaron que la sordera de los Monge presenta un tipo de herencia mendeliana de transmisión dominante autosómica (León et al, 1981). La mutación se distribuye aleatoriamente entre los dos sexos, con valores muy significativos en las pruebas de Chi-cuadrado. La mutación génica es de penetrancia completa. Penetrancia es un concepto estadístico que mide la proporción de individuos que portando una mutación manifiesta el fenotipo esperado, en este caso la sordera. La penetrancia en la sordera de los Monge es de aproximadamente 100% y no de un 20% como por ejemplo ocurre en el síndrome de Waardenburg (DiGeorge et al, 1960). No se conocen casos de hijos oyentes que transmitan la sordera a su descendencia, y la proporción de sordos a oyentes (1:1) se cumple, según las pruebas estadísticas (León et al, 1981a).

La Fig. 1 presenta la genealogía actualizada de la familia Monge, obtenida de entrevistas personales y estudios de archivos civiles y eclesiásticos. Los datos parecen indicar que uno de los cuatro ancestros nacidos alrededor de 1770 introdujo el gen mutado a la población. Los estudios señalan que todos los sordos incluidos son heterocigotos ya que no se han realizado matrimonios entre dos afectados con este mismo tipo de sordera.

B. Estudios clínicos.

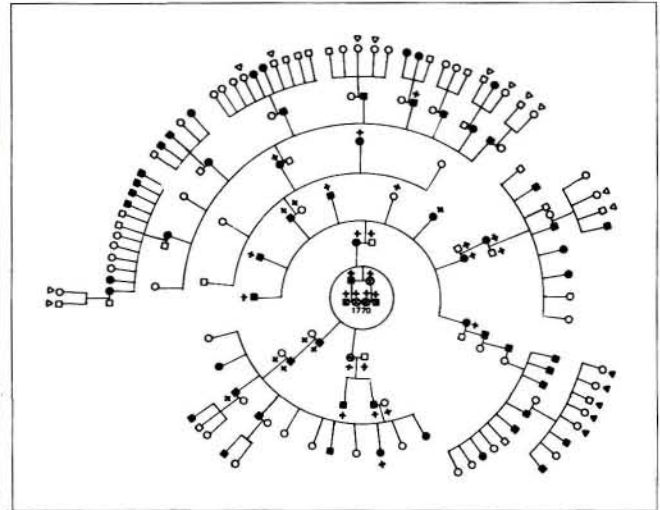
La sordera heredada puede estar asociada a otras anomalías en diversos órganos y sistemas (14). Cuando todos los desórdenes tienen un origen común se denominan sindrómicas. La variación en el grado de severidad fenotípica se define como la expresividad génica (5). Los desórdenes autosómicos dominantes con frecuencia presentan expresividad variable (4).

En el caso de la sordera de los Monge, la expresividad del gen puede variar en cuanto a la edad de aparición y en cuanto al grado de severidad de la pérdida auditiva. Sin embargo la sordera de los Monge es una sordera no-sindrómica (12) pues no se le conocen anomalías asociadas.

La ausencia de anomalías asociadas se dedujo de los análisis de historias clínicas, electrocardiogramas y electroforetogramas de proteínas séricas, aminoácidos en la orina, y análisis sanguíneo-

Figura 1

Genealogía de la población estudiada donde se observa el patrón de segregación de la sordera de una forma autosómica dominante, genealogía ampliada de León et al (1981b).



- Hombre sordo
- Mujer sorda
- + Individuos fallecidos
- △ Situación audiológica desconocida
- x Situación audiológica conocida.

os para evaluar función renal y hepática. También se analizaron los niveles de las hormonas tiroideas en la circulación (8) y se efectuaron pruebas de función vestibular. Lógicamente, la presunción de la sordera como asindrómica podría variar con estudios posteriores, que demuestren la existencia de alguna otra alteración consistentemente asociada con la sordera.

C. Estudios audiológicos.

Para el trabajo audiológico se efectuaron pruebas de tonos puros por vía aérea y ósea, pruebas supraliminales e impedanciometría. Los hallazgos iniciales nos permitieron observar que se trataba de una sordera que avanzaba con la edad. La mayoría de los pacientes sostenían que su padecimiento se había manifestado cuando se encontraban finalizando la escuela primaria (entre los 10 y

12 años de edad) y el resto sostenía que la pérdida se había iniciado en la adolescencia. Este tipo de sorderas se denominan "post-lingüísticas", ya que evidentemente los sordos adquieren el lenguaje, aunque en edad avanzada cuando la hipoacusia es profunda hablan con dificultad notoria.

Al observar que en los pacientes de menor edad la pérdida auditiva era menor, pero con una marcada disminución de los tonos graves, se despertó la sospecha de que el inicio de la sordera era más temprano de lo reportado. Los estudios audiológicos de niños menores de 10 años demostraron con toda claridad que la hipoacusia en algunos casos se detectaba entre los 4 y 5 años de edad, con una importante disminución en las frecuencias de 250 y 500 Hz. Sin embargo, debido a que la evolución de la hipoacusia es relativamente lenta, el paciente no se percata de su problema hasta llegar a los 10 o 12 años de edad, que es cuando se afectan en forma significativa las frecuencias fundamentales para la percepción del lenguaje hablado y la comunicación oral (Fig. 2).

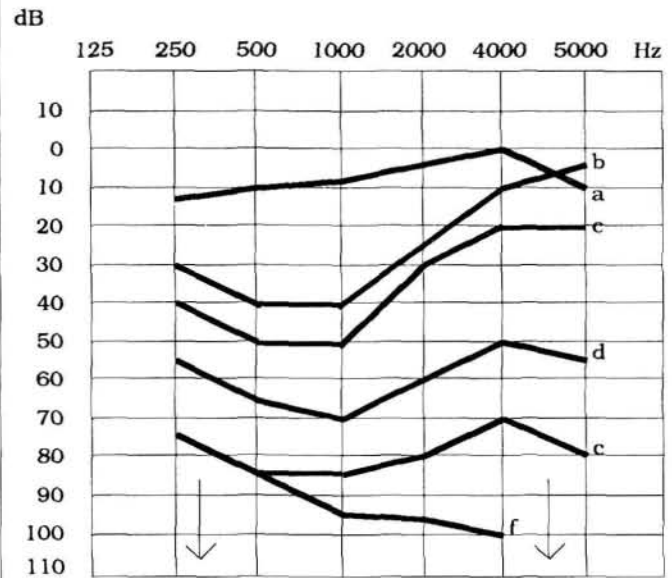
Las pruebas de impedanciometría revelaron timpanogramas normales (tipo A). El volumen del canal estaba dentro del rango normal así como la presión y la movilidad del oído medio. Las pruebas del reflejo acústico, en los casos en que aún era posible efectuarlas, fueron indicativas de patología coclear. La presencia de reclutamiento (crecimiento anormal de la sensación de volumen al aumentar la intensidad) fue bastante clara en la mayoría de los casos. Algunas de estas pruebas fueron repetidas por los Drs. J. Maurer y J. Hicks (Portland State University, EE.UU.) y por Moulton (1983), quienes corroboraron nuestros resultados.

Los resultados de las pruebas de logoaudiometría guardaron estrecha relación con el grado de pérdida auditiva para los tonos puros. Las voces consonantes son reconocidas, consistentemente, con mayor exactitud que las vocales (11).

Las pruebas de electronistagmografía hechas a una muestra pequeña por Maurer (comunicación personal) no dan indicios de alteraciones vestibulares. Hacemos notar además, que algunos pacientes han referido que recuerdan haber sufrido de episodios de acúfenos y sensación de aturdi-

Figura 2

Evolución audiométrica de la sordera de la Familia Monge para sólo oído en parientes de diversas edades (según J.R. Sánchez).



- a- Audición normal
- b- Hipoacusia inicial (tonos graves)
- c- Hipoacusia con avance a tonos medios
- d- Hipoacusia pantonal
- e- Hipoacusia pantonal avanzada
- f- Sordera muy avanzada

miento antes de experimentar propiamente la sordera.

La presunción de que esta sordera se acentúa durante los embarazos, nos hizo evaluar periódicamente a algunas de las mujeres sordas embarazadas, antes y después de la gestación. La información obtenida en esta secuencia de audiogramas no nos permite asegurar que esta presunción sea cierta, ya que la edad de las mujeres embarazadas coincide con la época en que esta sordera ha demostrado un avance importante.

En resumen, podemos afirmar que audiológicamente se trata de una sordera neurosensorial bilateral, post-lingüística, que se inicia con pérdida de la sensación auditiva para las frecuencias graves, y que avanza hasta convertirse en una sorde-

Figura 3

Cariotipo de un individuo sordo bandeado mediante la técnica GTG (bandas G producto de la digestión con tripsina y teñido con Giemsa) según Vargas C., 1985.



ra pantonal con escasos restos auditivos. Se desconoce aún la histología del órgano auditivo en esta sordera, contribución que sería de gran importancia para completar el cuadro clínico y audiológico que hemos presentado.

D. Estudios citogenéticos y moleculares.

Hemos estudiado los cromosomas de estos pacientes, obtenidos por microcultivo de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina y teñidos por la técnica de bandeo G. Este análisis indica que el cariotipo, al nivel de resolución que permite esta metodología, es normal. Tanto en número de cromosomas, morfología de los mismos, como también en el patrón de bandas, no detectamos alteraciones (Fig. 3) (16). Este hallazgo no es sorprendente, tratándose en este caso de una mutación mendeliana sencilla que no muestra efectos pleiotrópicos.

Los estudios de ligamiento consistieron en buscar marcadores cuya localización cromosómica es conocida, para determinar si algún alelo se segrega preferencialmente a través de los individuos sordos en las familias. Los marcadores infor-

mativos son sólo aquellos en que el padre sordo es heterocigoto y el oyente es homocigoto para alelos del marcador. Por ejemplo, un hombre sordo con el tipo sanguíneo AB con hijos de una madre oyente con tipo sanguíneo O ofrecen una configuración informativa, opues en la descendencia la sordera se segregaría con A o B si estuviera ligada a este marcador. Es evidente que la configuración recíproca no sería informativa. Es también evidente que la recombinación entre genes tiende a alterar el patrón de segregación y que la probabilidad de recombinación es una función de la distancia entre los genes (5). Por lo cual los resultados son analizados estadísticamente con la prueba de "lod scores" para tomar en cuenta el efecto de la recombinación (9,13).

De los 30 marcadores estudiados (Vargas, 1985), solamente 13 presentaron configuraciones informativas, incluyendo el grupo ABO, donde fue posible demostrar el no-ligamiento a este marcador. Sin embargo dos marcadores presentaron valores estadísticos que sugieren ligamiento con el haplotipo de histocompatibilidad y con el marcador sanguíneo P1. El haplotipo de histocompatibilidad ha sido firmemente localizado en el brazo corto del cromosoma #6, mientras que P1 se ha localizado tentativamente en el cromosoma #22. La propiedad que tienen los "scores lod" de ser aditivos permitirá por medio de análisis adicionales, hacer una localización definitiva.

Los estudios de ligamiento han permitido eliminar a los cromosomas 1, 4 y 9 como portadores de la mutación, y del par sexual que ya había sido eliminado con base en el patrón de segregación de la sordera entre los dos sexos. Además los cromosomas #6 y #22 podrían ser portadores de la mutación. Con estos datos, hemos concentrado el análisis citogenético en estos dos cromosomas, observándolos en diferentes miembros de la familia, para buscar alteraciones visibles. Tal como se indicó anteriormente, no detectamos alteraciones evidentes en el patrón de bandeo provenientes de diferentes cariotipos de los individuos sordos.

CONCLUSIONES

Es difícil especular sobre la naturaleza de esta mutación y sobre las estructuras que se alteran en la cóclea de los individuos sordos. En otros or-

ganismos en que se ha estudiado la naturaleza de la herencia dominante éstas frecuentemente involucran genes regularores difusibles que por diversos mecanismos no son complementados por las secuencias normales o silvestres. En el caso de la sordera de los Monge, que se inicia tardíamente en el desarrollo, podría tratarse de un desorden que

afecta el mantenimiento del estado diferenciado del oído. La localización genética de la sordera permitiría iniciar estudios moleculares con el ADN de los sordos para poder abordar, a nivel de la secuencia génica misma, la naturaleza de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Debemos agradecer la conclusión de este trabajo a la Bióloga Ileana Salazar Soto quien colaboró en el entrenamiento de la técnica de cultivo y tinción de linfocitos para la obtención de cromosomas. A la profesora Grace Jara Directora de la Escuela de Niños Sordos de Cartago quien siempre nos ha brindado las condiciones para reunirnos con ellos.

Un agradecimiento muy especial a la enfermera Marielos Loría Ramírez de la Familia Monge por colaborar en los muestreos y a todos sus familiares.

Este trabajo se realizó en parte gracias a la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud quien a través del Proyecto APO O59 nos ha financiado en los dos últimos años en lo que ha sido un Convenio UCR-UNA.

BIBLIOGRAFIA

- Arias, S. & Mota, M. 1978. Current Status of the ABO-Waardenburg syndrome type I linkage. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 22:291-294.
- Bruneaud D. Gaillard de Collogny L., y Lafalle, M. J. Fr. *Otorrhinolaryngol.* 1975. 24:301.
- Di George, A.M., Olmsted, R.W. m Harley, R.D. Waardernburg's Syndrome. *The Journal of Pediatrics* 1960. 57:649-668.
- Fraser, G.P. Genetic approaches to the nosology of deafness. *Birth Defects.* 1971. 7:52-63.
- Goodenough, U. y Levine. *Genetics.* 1975. London Holt, Rinehart & Winston, 408 págs.
- Konigsmark, B.W. (1969) Hereditary deafness in man. I. *New England J. of Med.* 281: 713-720; 774-778 y 827-832.
- León, P.E., Vanegas, R., Sánchez, J.R., Bonilla, J.A., Brenes, J., Howell, A.L., Torres, L., Fernández, R., Loría, L., Mainieri, J., Laclé, A., Robles, J., Rodríguez, C., Rodríguez, O. Caracterización de una sordera hereditaria de transmisión autosómica y de expresión tardía. *Acta Méd. Cost.* 1981a. 24:51-58.
- León, P.E., Bonilla, J.A., Sánchez, J.R., Vanegas, R., Villalobos, M., Torres, L., León, F., Howell, A.L., Rodríguez, J.A. The frequency hereditary deafness in man childhood onset. *Am. J. Hum. Genet.* 1981b. 33:209-214.
- Levitan, M. *Text book of Human Genetic.* Oxford University Press. Second Edition. New York. 1977. 820 págs.
- Makishima K. y J.B. Snow Pathologic features of the inner ear in congenital deafness. *Arch. Otolaryngol.* 1975. 101:600-605.
- Moulton, C. Audiological characteristics of the Monge Family of Costa Rica. 1983. 80 págs. Tesis de Maestría.
- Nance, W.E. Nonsyndromic Deafness. *Birth Defects. Original Article Series.* 1980. Volumen XVI, Number 7. 35-46.
- Renwick, J.H. Assignment and map positioning of human loci using chromosomal variation. *Am. Hum. Genet.* 1971. 35:79-97.
- Shuknechth. *Patology of the ear.* Boston, Harvard University Press. 1974. 520 págs.
- Suga, B.F., R.F. Naunton, S.K. Maitland y K.E. Hedberg. Hereditary progressive sensorineural deafness. *J. Laryngol Otol.* 1976. 90:667-685.
- Vargas, C. Un estudio de ligamiento génico en una sordera hereditaria autosómica dominante y de expresión tardía. Universidad de Costa Rica. 1985. 73 págs. Tesis de Maestría.