

# *Diagnóstico Etiológico de la Sordera en el 2016*

## *Avances Actuales & Retos en el Diagnóstico*

### *Genético y Viral*

*Sharon L. Cushing y Blake C. Papsin*

#### **Introducción**

La sordera es uno de los déficits congénitos más comunes, 1 de cada 500 recién nacidos son diagnosticados con pérdida auditiva<sup>1</sup>. Como Otorrinolaringólogos Pediátricos somos de los primeros clínicos que los familiares ven luego del diagnóstico. Como tales, tenemos un rol muy importante en ayudar a estas familias a navegar en este reciente diagnóstico y a la vez aconsejarlos respecto a las opciones diagnósticas y de tratamiento para su hijo.

En nuestra experiencia, todas las familias que se presentan con un niño con hipoacusia sensorineural (HSN) invariablemente preguntaran:

#### **¿Por que mi hijo es sordo?**

En el periodo de tiempo que sigue posterior al diagnóstico de HSN en un niño, la familia lucha por la aceptación de este diagnóstico y su entendimiento puede estar nublado por las etapas del duelo. Como resultado, presentar ambas opciones de diagnóstico y tratamiento en una manera simple y digerible es imperativo, esto con el fin de mejorar la comprensión y de facilitar el proceso de toma de decisiones. Esto no es siempre una tarea fácil, requiere que el clínico tenga comprensión así como conocimiento del paradigma evolutivo del diagnóstico, aunque en ocasiones este pueda salirse de nuestra área de experiencia. Este creciente caso ocurre debido a las nuevas consideraciones que superan el entendimiento y nuestra capacidad diagnóstica en la hipoacusia pediátrica.

A pesar de los diagnósticos modernos, la etiología de la HSN permanece oculta en una gran cantidad de niños. Sin embargo tenemos muchas armas que ayudan en la determinación de la etiología de la hipoacusia. Es importante aconsejar a las familias que en ocasiones, a pesar de que de todas las herramientas con que contamos, la causa de la misma puede ser desconocida en una proporción substancial de niños.

De las nuevas técnicas de diagnóstico disponibles, las imágenes del sistema auditivo han avanzado significativamente en la última década. Sin embargo este tema está fuera del alcance de este artículo, el cual se enfocará el diagnóstico médico. El presente capítulo se concentrará en el nuevo y evolutivo conocimiento sobre la HSN secundaria al origen genético y a la producida por la infección por el citomegalovirus congénito (CMVc).

#### **EVALUACION GENETICA DE LA HIPOACUSIA EN NIÑOS**

Así como en otros campos de la medicina ha existido un avance significativo de las capacidades diagnósticas en el dominio del diagnóstico genético. A inicios de los dos mils mejoramos de manera importante nuestras capacidades diagnósticas en la sordera no sindrómica, esto debido a la habilidad de realizar pruebas para el GJB2 y el GJB6. Muchos centros iniciaron el uso de análisis enfo-

cados en la obtención de algoritmos en esta etapa. En estos, genes comunes eran analizados y detectados secuencialmente. Previo a esta, la evaluación genética de un niño con sordera se limitaba a las causas de origen genético y a aquellos niños con otras características fenotípicas (clínicas o radiológicas). Lo que ha impulsado el campo en la última década es el desarrollo paralelo de las técnicas de secuencia, estas son más eficientes y económicas para aplicar a los niños que se presenten por hipoacusia. Nos referiremos a estos métodos exhaustivos genéticos y a otros test clínicos comercialmente disponibles (más de 12 actualmente) con variaciones en el número de genes evaluados y que es lo que buscan (ej.: variaciones simples de nucleótidos, variaciones del número de copias, etc.).

Existen revisiones publicadas que pueden ayudar en como estas pruebas difieren y como es mejor escoger lo que se necesita para su población clínica <sup>2</sup>. Independientemente de la prueba que se escoja o este disponible institucionalmente, es importante hacer que las familias entiendan los límites de las mismas. Nuestra mejorada habilidad para mapear el genoma y determinar las variantes genéticas responsables de la enfermedad no presenta limitaciones y retos. De manera sencilla, el ordenar y correr las pruebas genéticas se vuelve lo cómodo y económico, mientras que los mayores retos y gastos se dan en la interpretación y la investigación clínica que es requerida para tal fin. Existen varios protocolos bioinformáticos automatizados en desarrollo pero al presente ninguno es lo suficientemente sensible ni específico para permitir el análisis independiente de todos los resultados.

Revisaremos lo último en diagnóstico genético de la hipoacusia en el marco de las preguntas que mayormente realizan los padres.

A través del tamizaje neonatal auditivo estamos diagnosticando y rehabilitando la sordera idealmente antes de los 6 meses de edad. Por lo mismo nos encontraremos en el consultorio con padres y niños pequeños en quienes por su edad no han podido expresar todas las características clínicas sindrómicas. En muchas instancias, la pérdida auditiva puede ser la única característica detectada. Existen muchos imitadores de la sordera no sindrómica. Este término se refiere a la presentación tal como la que acabo de describir en donde existe una causa sindrómica genética como causa de la hipoacusia pero que no ha presentado aun todas sus características clínicas. Mientras que existen muchas causas de hipoacusia que caen en esta categoría, el Síndrome de Usher es probablemente uno de los más importantes, dado su eventual déficit multisensorial que incluye la sordera, la alteración vestibular y el daño visual secundario a la retinitis pigmentosa. Estas causas de hipoacusia pueden ser identificadas a través de exámenes genéticos. En el caso particular del Síndrome de Usher, un resumen del desarrollo motor y una evaluación del balance y la función de los órganos vestibulares puede facilitarnos la interpretación de los resultados genéticos <sup>3</sup>. El Síndrome de Jervell Lange Neilson, aunque raramente es visto, puede resultar en muerte cardíaca súbita debido a la prolongación del intervalo Q-T, y por lo tanto debe de ser diagnosticado en un niño en el cual la única característica sea la hipoacusia.

### **“La sordera de mi hijo no puede ser genética, no hay historia familiar”**

Dada la naturaleza recesiva de la mayoría de las causas no sindrómicas de hipoacusia la mayoría de las familias no van a presentar una historia familiar significativa de HSN. Cuando la discusión acerca de las causas genéticas de HSN inicia

muchas de las familias sugieren que no puede ser genética debido a que no hay nadie en la familia con este problema. La mayoría de las discusiones en relación a las causas genéticas deben de iniciar con una explicación de la herencia recesiva y la frecuente asociación con la falta de historia familiar, con excepción de las familias y poblaciones en las cuales existe una alta consanguinidad. Es importante iniciar la discusión con esta explicación puesto que si no las familias pueden sentir que el tema genético no es pertinente para ellos.

**“¿Que cambiaria para mi hijo si es debido una causa genética?”**

Una vez que los familiares entienden que su hijo puede o es probable que pueda tener una causa genética de su hipoacusia en ausencia de historia familiar, la mayoría típicamente hará esta pregunta.

En respuesta, los beneficios obvios de alcanzar un diagnóstico genético de hipoacusia incluyen 1) la capacidad de reconocer y buscar características fenotípicas ocultas, 2) tener un impacto familiar con respecto a embarazos futuros y 3) saber como se comporta este tipo de hipoacusia ‘en promedio’. Actualmente con algunas excepciones esto no cambia en como tratamos a nuestros pacientes con hipoacusia. Este punto final no es insignificante, en Canadá, las pruebas genéticas no tienen un costo asociado para los padres, por esta razón muchas familias deciden no proceder con la evaluación genética.

**“¿Que tan probable es que sordera de mi hijo sea genética?”**

Existe variabilidad en las tasas de reporte de diagnóstico de exámenes genéticos, aunque en el mayor estudio (n=1119 pacientes con pérdida auditiva) se identifico causa genética en alrededor del 40%<sup>4</sup>. Esto esta dentro del rango de lo que es reportado en otras series menores y es por lo tanto un numero a utilizar en la discusión con los padres. Sin embargo llegar a rango de diagnóstico no es solo debido a solicitar exámenes de sangre. Este alto numero solo se alcanza luego de una revisión cuidadosa de la historia familiar del niño, así como el fenotipo, y luego de tomar en consideración la etnia, y frecuentemente de test familiares adicionales. Las familias deben de comprender de entrada lo que sea requerido para interpretar estos exámenes en orden para obtener un resultado preciso, debe estar muy de acuerdo en realizar estudios genéticos y en presentarse en varias ocasiones según sea requerido.

En algunas instancias el significado de los resultados requiere que los padres sean analizados genéticamente para determinar como los genes en cuestión se han segregado (ej., en presencia de una causa recesiva de hipoacusia, si ambas variantes provienen de un padre y este no presenta hipoacusia, las variantes son poco probables de ser patológicas y las responsables de la pérdida auditiva del niño). También puede ser necesario traer a la clínica a los hermanos para una evaluación clínica y para exámenes genéticos.

Algunos de los retos de determinar si hay historia familiar de HSN son las posibilidad de que existan miembros que no estén al tanto que presenten pérdida auditiva. Como resultado, padres y hermanos deben de realizarse un audiograma para determinar si ellos presentar una pérdida auditiva que aun no se haya diagnosticado, lo cual podría ser importante en proveer un contexto apropiado para la interpretación de los exámenes genéticos.

Frecuentemente, los familiares que tienen un pobre entendimiento de lo que puede involucrar una interpretación adecuada de sus pruebas genéticas, pueden fallar en el seguimiento que es requerido para la interpretación en el contexto clínico.

**“¿La sordera de mi hijo es genética o no?”**

No es infrecuente para la familia de un niño que no tenga anomalías detectadas en el examen de GJB2/GJB6 entender que la hipoacusia sea no genética. Este claramente no es el caso pero habla de lo complejo de una conversación que suele suceder en luz de los exámenes genéticos.

Antes de ordenar los exámenes genéticos, una explicación a la familia de que las pruebas exhaustivas genéticas pueden no producir un resultado claro es importante, ya que frecuentemente la falsa impresión que se genera con los exámenes de sangre es que serán normales o anormales. Así mismo deberán de entender que ellos, su hijo con HSN y sus demás hijos pueden ser sometidos a exámenes para ayudar a clarificar los resultados,

Uno de los mayores retos de los exámenes exhaustivos incluye el gran número de variantes insignificantes que se pueden obtener. Aun con resultados que sugieran que la variante genética es probablemente patogénica esta puede ser difícil de interpretar para el clínico como para la familia.

Actualmente el rendimiento y la certeza del diagnóstico en el lecho de pruebas exhaustivas proviene de una revisión intensa y multidisciplinaria de las pruebas relevantes clínicamente y de la información relacionada a la familia del niño. Este tipo de acercamiento es particularmente importante en relación a los resultados que incluyan las variantes previamente mencionadas de significancia incierta o aquellas que sean probablemente patológicas. Existen muchas instituciones expertas que son capaces de hacer lo que acabo de describir y se encuentran liderando el campo del diagnóstico genético de la hipoacusia. Sin embargo este escenario ideal es un reto para muchos de nosotros incluso en grandes centros hospitalarios terciarios en el sentido que nuestra capacidad de realizar pruebas es mayor que nuestra habilidad para interpretar los resultados. En esta instancia, es de suma importancia desarrollar un paradigma de interpretación y de comunicación de resultados genéticos que sean accesibles dentro de los campos disponibles para usted.

Las limitaciones actuales de las pruebas deben de ser reconocidas y comunicadas a las familias. En un futuro, nuevas vías bioinformáticas automatizadas serán desarrolladas, lo cual hará posible estratificar el riesgo asociado con las variables de significancia incierta basado en la locación de los genes y la información genética acumulada.

Un reto adicional a las pruebas exhaustivas se basa en que las pruebas que utilizamos evolucionan a incluir más genes y que nuestro conocimiento de la patogenicidad de estas variantes de genes también aumenta con el paso del tiempo. Sabemos más de las causas genéticas hoy en día que lo que sabíamos hace más de una década. La familias deben estar atentas de que mientras hoy no seamos capaces de determinar la base genética de la hipoacusia, puede existir en el futuro la capacidad de distinguir y reconocer claramente la causa.

A la luz de esto, podríamos estar tentados a preguntarnos o de transmitir a nuestros pacientes que quizás deberíamos esperar hasta que sepamos más. Los

líderes en el campo podrían discutir que no podemos saber más a menos que continuemos con las pruebas y que iterativamente definamos la importancia de todas las variables de significancia incierta que actualmente detectamos y que seguiremos detectando en nuestra población con sordera. Con esto en mente, es importante considerar nuestras posibilidades de aplicar esta evolución en los exámenes y el conocimiento de las pruebas previamente realizadas. Para hacer esto requeriríamos de una infraestructura informática significativa como mínimo.

En resumen, mientras que los exámenes genéticos exhaustivos se encuentran claramente dentro del campo del genetista y el consejero genético, esto puede parecer mucho para el otorrinolaringólogo, y en donde nos hemos sentido cómodos con la interpretación y consejería alrededor de las pruebas para GJB2/6, o de SL-C26A4, puede que no sintamos esa comodidad con las pruebas exhaustivas. Dicho esto, como mínimo deberíamos de tener el suficiente conocimiento para entender y guiar a nuestros pacientes, deseablemente a través del proceso y de las características fenotípicas al equipo de diagnóstico.

### **Hipoacusia inducida por virus: Citomegalovirus Congénito (CMV)**

El Citomegalovirus congénito (CMVc) ha sido conocido y entendido agente causal de HSN. Todos nosotros hemos tenido niños que se han presentado a la consulta con pérdida auditiva con este diagnóstico. Típicamente estos niños son sintomáticos y han sido afectados de varias maneras que pueden ser evidentes desde el nacimiento y por lo general corresponden a una población relativamente pequeña de nuestros pacientes con hipoacusia. Lo que ha sido reconocido durante la última década es que estos niños que han sido marcados con el diagnóstico de CMVc realmente corresponden a un número pequeño, pero relativamente en una proporción aparente de CMVc relacionado a la HSN. De manera importante, aproximadamente un 6-25% de estos niños con CMVc e hipoacusia no presentan otros signos ni síntomas de la enfermedad subyacente<sup>5</sup>. Estos niños son referidos como asintomáticos lo cual es equivocado. Por lo tanto hemos sobrestimado la prevalencia de el CMVc en nuestra población de pacientes con hipoacusia y puede representar hasta un 20% de los casos de HSN no sindrómica<sup>5</sup>.

La HSN producto del CMVc presenta características distintivas pero también variables que incluyen la propensión a presentar pérdidas en alta frecuencia (32% exclusivamente de alta frecuencia), unilateral (38-50%) o asimétrica y progresiva (11-50%) y por lo tanto puede ser pasada por alto en el tamizaje neonatal auditivo. Se estima que el 50% de los niños con HSN producto de CMVc demostraran progresión<sup>5</sup>. La trayectoria a esta es altamente variable y puede suceder en el periodo neonatal, la infancia, la adolescencia o incluso en la segunda década de vida. Por lo tanto estos niños requieren de un seguimiento clínico como audiológico. Dadas sus características no es sorprendente que con excepción de la ausencia del nervio coclear, el CMVc se una de las causas más frecuentes de HSN unilateral y que estos niños correspondan a una gran proporción de aquellos que se presenten con HSN asimétrica.

La confirmación del diagnóstico de CMVc puede ser un reto, dado que los exámenes de una muestra obtenida en el periodo neonatal (ej.: las primeras 2 – 3 semanas de vida) se requiere para estar seguros de que la exposición ocurrió de manera antenatal versus postnatal. El virus se encuentra en sus mayores concentraciones en la orina

y la saliva, por lo que estas muestras son ideales para el cultivo o más comúnmente para la detección del virus por PCR. Luego de las 2 – 3 semanas de vida, podemos realizar la prueba de PCR de la muestra de sangre del tamizaje obtenida al nacimiento aunque la sensibilidad es pobre (34%) y puede subestimar la prevalencia<sup>5</sup>. En muchas jurisdicciones la muestra de sangre se mantiene por cierto número de años y puede ser útil saber como poder acceder a la misma para realizar la prueba. Dada la necesidad de obtener muestras tempranas, el diagnóstico de CMVc es idealmente adecuado para un tamizaje neonatal en masa, el cual será visto en futuro pero no sin limitantes.

La detección del CMVc debería figurar dentro de todos los paradigmas diagnósticos de un niño que se presente con HSN, y debería ser uno de los pasos iniciales cuando se valore a un infante con HSN con origen idiopático. En algunos algoritmos, la prueba para el CMVc previo a la evaluación genética. La capacidad específica del clínico para diagnosticar el CMVc dependerá de la edad a la que se presente el recién nacido así como de si existe la capacidad de obtener una muestra para el diagnóstico dependiendo de las capacidades locales<sup>6</sup>.

La identificación del CMV como la causa etiológica de la hipoacusia tiene varias ventajas. El diagnóstico temprano abre una ventana a la posibilidad de tratar con antiretrovirales. El valganciclovir oral desde las seis semanas hasta los seis meses ha sido utilizado como el tratamiento en recién nacidos menores de 30 días con CMVc sintomático, esto ha demostrado mejorar el resultado audiológico a corto plazo<sup>7-8</sup>. Existen preguntas respecto a la duración del tratamiento así como la longevidad de los beneficios. Adicionalmente el impacto del tratamiento en los resultados audiológicos de los niños que se presentan solo con pérdida auditiva (ej.: asintomáticos) esta un por ser definido, por lo que próximos estudios nos podrán clarificar si existe beneficio en estos pacientes. Mientras que existen ciertos riesgos asociados al tratamiento (ej.: neutropenia) es emocionante considerar el tratamiento potencial de una causa de hipoacusia.

Aún en la ausencia de tratamiento, la identificación del CMVc en pacientes de lo contrario asintomáticos provee una oportunidad de valorar otras potenciales secuelas como lo son los problemas en la visión y retrasos en el desarrollo. Desde el punto de vista auditivo la vigilancia debe de valorarse la frecuencia de los exámenes debido a que como sabemos la hipoacusia producto del CMV puede progresar rápidamente, ser uni o bilateral incluso muchos años luego de que se ha cursado con umbrales estables.

En la era en que los estudios de eficacia en la rehabilitación de las pérdidas auditivas unilaterales o asimétricas con implante coclear se encuentran activos, es razonable considerar que la etiología puede influenciar el resultado a largo plazo de los beneficios del implante unilateral en presencia de CMVc, esto debido a la propensión que presentan estos pacientes de progresar a un problema bilateral aun incluso luego de una década de diferencia con el otro oído.

El reconocimiento temprano del CMVc es la clave para permitir un seguimiento audiológico apropiado, para abrir posibles opciones de tratamiento y para ayudar a caracterizar la presentación y los resultados de estos niños. El futuro ciertamente nos dará las respuestas a las preguntas que actualmente tenemos acerca del diagnóstico y el tratamiento del CMVc. La esperanza de poder prevenir a

través de la educación de las madres embarazadas (ej.: evitar el contacto de saliva con el niño) y la eventual posibilidad de vacunación. El incremento astronómico en nuestro conocimiento acerca del CMVc en la última década nos recuerda que existen otras etiologías de hipoacusia debidas a virus (ej.: zika) y que en los próximos años podrán tener un rol en nuestras poblaciones que se presenten con HSN.

### Resumen

Como clínicos que vemos a los niños con hipoacusia estamos viendo un aumento de niños que pueden salir de nuestras oficinas con un diagnóstico etiológico.

La identificación de la etiología es imperativa para el avance de nuestro conocimiento, particularmente a la relación que existe entre los resultados y nuestra intervención. Actualmente, la etiología no predice el resultado de la rehabilitación auditiva que puede incluir el implante coclear. Siendo una de las razones que la mayoría de los resultados reportados, ya sean de comportamiento, electrofisiológicos u otros, no conllevan un análisis específico de la etiología debido a la alta heterogeneidad o de una gran proporción de etiologías desconocidas en estos cohortes.

Las familias continuarán necesitando nuestra ayuda para navegar en los paradigmas que evolucionan en la valoración de la etiología de sus niños con hipoacusia. Como tales debemos de apreciar el estado actual del arte del diagnóstico, así como de atraer la experiencia alrededor nuestro y tener presente que la complejidad de este dominio continúa en aumento.

### Referencias bibliográficas

1. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001 Sep 8;323(7312):536-40.
2. Sloan-Heggen CM, Smith RJ. Navigating genetic diagnostics in patients with hearing loss. *Current opinion in pediatrics*. 2016 Aug 20.
3. Oyewumi M, Wolter NE, Heon E, Gordon KA, Papsin BC, Cushing SL. Using Balance Function to Screen for Vestibular Impairment in Children With Sensorineural Hearing Loss and Cochlear Implants. *Otol Neurotol*. 2016 May 25.
4. Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, *et al*. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Human genetics*. 2016 Apr;135(4):441-50.
5. Duval M, Park AH. Congenital cytomegalovirus: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Dec;22(6):495-500.
6. Park AH, Duval M, McVicar S, Bale JF, Hohler N, Carey JC. A diagnostic paradigm including cytomegalovirus testing for idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2014 Nov;124(11):2624-9.
7. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43.
8. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Feb;28(1):81-5