



Cromosomas, genes y enfermedad.

Chromosomes, genes and illness

ELISA GIL-CARCEDO SAÑUDO

Hospital Río Hortega de Valladolid (C/ Dulzaina, 2, 47012, Valladolid)

EGILCARCEDO@GMAIL.COM

<https://orcid.org/0000-0002-8586-8882>

LUIS MARÍA GIL CARCEDO GARCÍA

Hospital Río Hortega de Valladolid (C/ Dulzaina, 2, 47012, Valladolid)

GILCARSA@TELEFONICA.NET

Gil Carcedo Sañudo, Elisa; Gil Carcedo García; Luis María (2024). *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, volumen:58: 231-269. DOI: <https://doi.org/10.24197/a3arvx91>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: El trabajo se desarrolla en dos secciones bien diferenciadas: enfermedades ocasionadas por anomalías cromosómicas y enfermedades originadas por anomalías en los genes. Ambas partes van precedidas por la exposición de los conceptos básicos de biología molecular que son oportunos para comprender mejor la etiopatogenia de las enfermedades que se describen. Las anomalías que afectan a los cromosomas o a los genes pueden producir muy numerosas entidades patológicas; hemos escogido para narrar aquí las que creemos más importantes, las que -dentro de su rareza- cabe la posibilidad de que sean reconocidas a lo largo de una extensa experiencia clínica y las que tienen una mayor relación con la otorrinolaringología.

Palabras clave: Cromosomas, genes, enfermedades, Otorrinolaringología.

Abstract: The paper is divided into two distinct sections: diseases caused by chromosomal abnormalities and diseases caused by gene abnormalities. Both parts are preceded by a presentation of basic molecular biology concepts that are useful for better understanding the etiopathogenesis of the diseases described. Abnormalities affecting chromosomes or genes can produce numerous pathological entities; we have chosen to describe here those we believe to be the most important, those that—despite their rarity—are likely to be recognized through extensive clinical experience, and those most closely related to otorhinolaryngology.

Keywords: Chromosomes, genes, Illness, otorhinolaryngology

INTRODUCTION

Denominamos genoma humano (genotipo) a la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) incluida en los cromosomas de las células eucariotas de nuestra especie. Los gametos o células sexuales masculinas y femeninas -espermatozoides y óvulos- son células haploides, es decir cada una porta una sola copia de cada cromosoma, de tal manera que tienen 23 de ellos. Los gametos tienden a fusionarse ocurriendo la fecundación, que da lugar a la formación del cigoto, sus células al unir los 23 cromosomas de cada gameto, completan ya los 46 cromosomas, el número definitivo. Cuando el óvulo fertilizado evoluciona hacia la formación del embrión sus células siguen siendo diploides, es decir con dos conjuntos de cromosomas (como decimos un total de 46), cada uno con sus respectivas secuencias de ADN. (1)

Una enfermedad genética es una situación patológica causada por una alteración en el genoma. Si el gen o genes alterados están en los gametos de la línea germinal la enfermedad subsiguiente va a ser hereditaria. Si el gen o los genes alterados afectan a las células somáticas de un organismo ya conformado, la enfermedad que se ocasiona no es hereditaria, ha ocurrido por una mutación sobrevenida que circunstancialmente ha causado enfermedad (aunque muchas mutaciones aparecidas durante la vida no producen enfermedad, pasan desapercibidas). Los progenitores transmiten el material genético, normal o patológico, el 50% proviene del padre y el otro 50% de la madre.

Antes de nada, debemos aclarar que los autores somos especialistas médico-quirúrgicos, concretamente otorrinolaringólogos, los conocimientos de biología molecular que narramos, que son elementales, no pretenden la exhaustividad con que los trataría un especialista en genética clínica. Por otra parte, al ser nuestra especialidad la antedicha, cuando presentamos las enfermedades implicadas hacemos especial mención a aquellas que se encuentran dentro de la esfera de la otorrinolaringología. Aclarando que las que se clasifican como sindrómicas están en el rango de “enfermedades raras”, el más veterano de los autores ha tenido ocasión de reconocer a diecisiete de ellas; por el contrario, las que conllevan únicamente hipoacusia son frecuentes. (2, 3).

2.CONCEPTOS BÁSICOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR (CROMOSOMAS).

Llamamos célula eucariota a la que tiene un núcleo bien definido para guardar el ADN, un citoesqueleto bien desarrollado y organelas que la mantienen viva. Dentro de la anatomo-fisiología celular, para los efectos de este trabajo interesan: núcleo, citoplasma, mitocondrias y ribosomas (los fijos al retículo endoplásmico granular y los libres).

El núcleo celular en interfase contiene cromatina, cuyos componentes son: ADN, proteínas histónicas, proteínas no histónicas y ácido ribonucleico (ARN). Para que el material genético pueda “cabrer” dentro del núcleo, es necesario que la molécula de ADN se compacte unas 10.000 veces, esto se produce por la interacción con las histonas.

Para comprender a los cromosomas debemos retrotraernos a una visión de lo que es el transcurso de la vida de la célula: el ciclo celular. El ciclo tiene dos tiempos bien diferenciados, el primero, la interfase, es la situación celular comprendida en el lapso existente entre dos divisiones celulares o mitosis. En el comienzo de la interfase la célula experimenta un crecimiento general (fase G1), que va seguido de una fase de síntesis de ADN (fase S), continuada por una fase de crecimiento en la que la célula se prepara para su división (fase G2). El segundo tiempo comienza cuando la célula está ya decidida a dividirse y entra en mitosis (fase M).

La cromatina va a dar origen a los cromosomas, que son moléculas muy largas de ADN, compuestas por dos hebras o cintas dispuestas en doble hélice. En la interfase, los cromosomas están poco compactados dentro de los núcleos, son difíciles de precisar, no tienen la forma típica. En la metafase de la mitosis los cromosomas están altamente compactados, tienen ya la morfología por la que son más conocidos.

La célula justo antes de comenzar la mitosis está en fase G2 tardía, ya ha copiado su ADN, así que los cromosomas en el núcleo constan de dos copias conectadas entre sí, llamadas cromátidas hermanas (fig. 1). Como decíamos, en este punto no se ven los cromosomas claramente porque todavía están en su forma larga, fibrosa, forma no condensada.

Al comienzo de la mitosis (prometafase) la membrana nuclear empieza a descomponerse y los cromosomas aparecen ya perfectamente condensados. En la metafase cada cromosoma está ya duplicado y condensado, presenta su conformación típica. Dentro de esta forma llamamos cromátida a cada una de las partes idénticas de un cromosoma luego de la duplicación del ADN y denominamos centrómero al lugar del cromosoma en el cual contactan ambas cromátidas. El centrómero divide al cromosoma en dos segmentos denominados brazo corto y brazo largo.

El telómero es una concentración de ADN situada en los extremos de los brazos, tiene como misión impedir que el cromosoma se rompa o se dañe (fig. 2).

Continuando con su función, la célula en la metafase crea una estructura de microtúbulos que por su forma se conoce como huso mitótico. Ya en plena metafase el huso mitótico ha capturado todos los cromosomas y los ha alineado en el centro de la célula, listos para dividirse. Como decímos los cromosomas se alinean formando la placa metafásica (que no es una estructura física, solo una manera de denominar el plano donde se alinean los cromosomas). En esta fase aparecen los cinetocoros, estructuras proteicas localizadas en los centrómeros de los cromosomas; en los cinetocoros se anclan microtúbulos del huso mitótico. Los dos cinetocoros de cada cromosoma, uno en cada cromátida, se unen a microtúbulos de los polos opuestos del huso.

Al entrar en anafase las cromátidas hermanas se separan una de la otra al ser traccionadas hacia los polos opuestos de la célula por la contracción de los microtúbulos anclados en los cinetocoros. La sustancia proteica que mantiene unidas a las cromátidas hermanas se ha fundido, lo que permite que se separen, siendo ahora cada una su propio cromosoma. Por este mecanismo de tracción cada cromosoma de cada par es empujado hacia un extremo opuesto de la célula (fig. 1).

Otros microtúbulos del huso, no unidos a los cromosomas, se alargan y “empujan” para separar los polos y hacer más alargada la célula (fig. 1). Todos estos procesos son impulsados por proteínas motoras, máquinas moleculares que pueden “caminar” a lo largo de circuitos de microtúbulos y llevar la energía necesaria. En la mitosis, las proteínas motoras llevan los microtúbulos de los cromosomas (los anclados en los cinetocoros) y los microtúbulos de elongación hacia sus cometidos finales.

Durante y al final de la anafase, los cromosomas se descondensan y su cromatina se distribuye por el núcleo; pero no de forma anárquica sino de forma organizada ocupando cada cromosoma un territorio definido, formando “parcelas” que no suelen entremezclarse.

En la telofase la célula casi ha terminado de dividirse y comienza a restablecer sus estructuras normales mientras llega la citocinesis (división del contenido de la célula): el huso mitótico se descompone en sus componentes básicos, se forman dos nuevos núcleos, las membranas nucleares y los nucléolos reaparecen (uno para cada conjunto de

cromosomas). Como decimos, los cromosomas aparecen ya descondensados, vuelven a su forma "fibrosa".

Cuando la citocinesis acaba resultan dos nuevas células, cada una con un juego completo de cromosomas idénticos a los de la célula madre. Estas células hijas pueden ahora comenzar sus propias vidas celulares y, según lo que deban ser cuando evolucionen pueden experimentar mitosis ellas mismas y repetir el ciclo celular completo.

En resumen, cada cromosoma está formado por ADN fuertemente enrollado muchas veces alrededor de proteínas llamadas histonas, que son las que sostienen la estructura. En la interfase los cromosomas no son claramente visibles en el núcleo, al comienzo de la mitosis (metafase) el ADN que forma los cromosomas se vuelve más compacto, ya son visibles los cromosomas en su forma clásica.

Los seres humanos poseemos 23 pares de cromosomas, veintidós llamados autosomas y un par de cromosomas sexuales (XX para la mujer y XY para el hombre), lo que da un total de 46 cromosomas por individuo (fig. 3). Decimos que cada par contiene dos cromosomas, uno proveniente de cada progenitor, así los hijos heredan la mitad de los cromosomas de la madre y la otra mitad del padre.

3. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS. ENFERMEDADES QUE OCASIONAN.

Llamamos anomalía cromosómica a la inexistencia, la duplicación o a la formación anormal de una parte de un cromosoma. Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas (cuantitativas) o estructurales. Decimos que ocurre una anomalía numérica cuando se pierde o se gana uno o varios cromosomas; estas alteraciones en el número pueden afectar tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales.

En las anomalías estructurales aparece una conformación anormal en un cromosoma determinado; la anormalidad puede ser por delección, duplicación, inversión, translocación o anillación, ampliaremos más adelante estos conceptos. (4)

Anomalías cromosómicas numéricas.

Como decimos las anomalías cromosómicas numéricas se denotan por aneuploidia: cantidad de cromosomas superior o inferior a lo normal. Monosomía es la pérdida de un cromosoma, solo queda una copia del par de cromosomas cuando en una situación normal habría dos, es decir el paciente tiene 45 cromosomas en lugar de 46. En la trisomía uno de los

cromosomas cuenta con tres copias en lugar de dos, de tal manera que el paciente tiene 47 cromosomas en lugar de 46; son el caso más común de alteración numérica o cuantitativa de los cromosomas, sobre todo las trisomías del par 21 y las del sexual. Exponemos a continuación las anomalías cromosómicas numéricas que consideramos de interés. (5)

3.3. Trisomía en el par 21 (Síndrome de Down).

Se presenta por la existencia de un cromosoma adicional en el par 21. Es el síndrome numérico más frecuente, con una prevalencia mundial de 0,1%, que aumenta cuando la madre tiene cuarenta años o más.

La posible presencia del síndrome se puede detectar mediante la prueba de amniocentesis, maniobra rutinaria hoy en día. La discapacidad cognitiva es la característica principal, con coeficientes intelectuales que oscilan entre 25 y 50%. En ORL tiene trascendencia la conformación anómala de cabeza y cuello. El rostro se caracteriza por nariz achatada y descenso del borde interior del ojo. El paladar y el maxilar no presentan el desarrollo que se requiere para la contención de la lengua dentro de la cavidad oral. Es frecuente la insuficiencia respiratoria nasal, con insuficiencia tubárica, lo que facilita la aparición de otitis agudas u otitis medias crónicas que pueden conducir a hipoacusia. De un 2 al 10% de las personas que portan este síndrome soportan sordera, bien hipoacusia de transmisión o hipoacusia neurosensorial.

Los hombres son estériles en su totalidad, aunque no las mujeres. Frecuentemente el paciente convive con problemas congénitos: cardíacos, respiratorios e intestinales; estas circunstancias que podían limitar dramáticamente la esperanza de vida, hoy generalmente pueden ser paliadas en una mayoría de casos. (6)

3.4. Trisomía en el par 18. Síndrome de Edwards.

Se caracteriza por la constatación de peso muy bajo al nacer. Las alteraciones muy graves que comentamos a continuación implican generalmente la muerte en los primeros meses de vida. La supervivencia hasta adolescencia o la edad adulta es muy poco frecuente.

Desde un punto de vista ORL llama la atención una más o menos marcada microcefalia, la ubicación baja de las orejas y un labio leporino completo que se continúa con un paladar hendido.

Existen deformidades muy notables en las extremidades, con alteraciones funcionales graves del aparato locomotor: manos deformes con dedos demasiado largos y desarrollo deficitario del pulgar, pies de longitud reducida y extremadamente planos, alteraciones en las movilidades articulares.

Puede haber exófatos, parte del intestino se implanta en un saco externo al abdomen. Son frecuentes las alteraciones cardíacas, renales y respiratorias. Ocasionalmente ocurren infecciones recurrentes de las vías urinarias. La baja esperanza de vida dificulta conocer la afectación de la cognición, aunque las pocas evidencias de las que se dispone apuntan a un grave compromiso intelectual.

3.1. Trisomía en el par 13. Síndrome de Patau.

El 95% de los niños fallecen durante la gestación, los que sobreviven no llegan a superar las primeras semanas.

En ORL comprobamos en el neonato: ausencia del esqueleto nasal, labio leporino y paladar hendido. Suelen existir otras importantes malformaciones en la cara: distancia muy corta entre los ojos, que suelen ser pequeños y deformes. En algunos casos solo existe un globo ocular (ciclopia) o puede suceder que el niño no tenga ninguno de los dos.

En el cerebro es donde se detectan los problemas más notables. Pueden presentarse holoprosencefalia, total inexistencia de lóbulo frontal y fusión de ambos hemisferios.

A nivel motriz destaca la total pérdida del tono muscular, y una ausencia de respuesta ante la estimulación ambiental. Si el niño sobrevive más allá de la primera semana, se observa retraso psicomotor y muy grandes obstáculos para alcanzar los hitos básicos del desarrollo. Otras alteraciones frecuentes son: polidactilia postaxial (dedo supernumerario detrás del quinto), graves problemas cardíacos y alteraciones a nivel del sistema urogenital.

3.2. Monosomía de cromosoma X. Síndrome de Turner.

Este síndrome se desarrolla en mujeres por ausencia parcial o total de uno de los cromosomas X. (cuando es parcial se trata de un isocromosoma X, el cromosoma solo ha perdido los brazos largos). Cuando estas pacientes quedan grávidas el 90% de las afectadas abortan en el tercer trimestre del

embarazo, esto supone el 10% de los abortos espontáneos. Una de cada 3000 nacidas vive con este síndrome, a veces sin saberlo durante años. En esta afección desde el punto de vista de la otorrinolaringología interesa: existencia de paladar ojival, predisposición a otitis media recurrente que puede conducir a hipoacusia de transmisión u otras complicaciones, orejas desfiguradas y rotadas. Las mujeres afectas muestran otras expresiones físicas: línea posterior del pelo elevada, pliegues palmeados en el cuello, dientes apiñados.

Es común el retraso puberal o la amenorrea. La capacidad de ser fértil está disminuida, es frecuente que la paciente necesite reproducción asistida. No es infrecuente el estrabismo convergente. Pueden apreciarse alteraciones importantes en la columna vertebral (escoliosis) y en la cadera, con dificultad para la deambulación. Otras anomalías posibles son: cubitus valgus (desviación hacia fuera del ángulo de los codos), distancia excesiva entre los pezones y baja estatura. En algunos casos se observan disturbios del drenaje del sistema linfático (linfedema congénito). Las mujeres afectas tienen riesgo de padecer enfermedades congénitas graves: malformaciones renales y cardíacas (alteraciones en la aorta y válvula aórtica bicúspide), tiroiditis autoinmune...

3.5. Disomía X en el varón. Síndrome de Klinefelter.

Duplicación del cromosoma X en varones, es decir su cromosoma sexual es XXY (47XXY).

Tiene poco impacto ORL, a nivel cognitivo se observan alteraciones que pueden ser importantes, la discapacidad intelectual oscila entre leve y moderada, puede existir retraso en la consecución del lenguaje hablado y dificultades de aprendizaje.

Durante la adolescencia es patente una masculinización deficiente por alteración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal que ocasiona que presenten muy bajos niveles de testosterona y un insuficiente desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios (testículos pequeños, azoospermia, ausencia de barba, perímetro craneal pequeño, cadera ancha, espalda estrecha, escasa musculación ...)

El crecimiento es irregular, enlentecido en los primeros años y acelerado a partir del sexto u octavo año de vida. Los pacientes alcanzan después una talla normal o incluso elevada debida al desarrollo extraordinario de los miembros inferiores.

A nivel somático puede observarse tono muscular reducido, cifosis, escoliosis, deformidad en las costillas, alteraciones en las vértebras lumbosacras, presencia de pectus carinatum (tórax en quilla) y pies planos.

3.6. Disomía Y en el varón. Síndrome del doble Y.

Ocurre en el varón por la presencia de un cromosoma Y extra (47XYY); un porcentaje alto de los varones que lo padecen viven sin problemas. Pueden ocurrir retrasos en la adquisición del habla y dificultades para el aprendizaje. También se retrasa la motricidad, con gateo y bipedestación tardíos. Son frecuentes importantes tics motores en los músculos faciales. Casi todos los pacientes tienen una inteligencia en el umbral estadístico de la normalidad. Frecuentemente padecen dificultades afectivas, ansiedad, depresión, déficit de atención e hiperactividad. Ocasionalmente pueden ser propensos a agresividad, mal carácter, prepotencia, lo que en su día se describió como síndrome del supermacho.

En la edad adulta suelen alcanzar una estatura por encima del promedio, es común la presencia de acné hasta etapas muy avanzadas de sus vidas. En un porcentaje bajo padecen microcefalia, hipertelorismo, malformaciones en el aparato urogenital (testículos grandes, criptorquidia e hipospadias). Se ha descrito riesgo superior a la media para padecer asma, infertilidad, autismo e hidrocefalia.

3.7. Trisomía del par 12. Síndrome de Pallister Killian.

Anomalía caracterizada por existir un cromosoma extra en el par 12. Puede condicionar la muerte durante los días sucesivos al parto. A veces, logran una supervivencia de algunos años, si así ocurre implica el padecimiento de numerosos problemas físicos y mentales variados y graves.

Si cierta supervivencia permite observarlo se comprueba un nivel intelectual extremadamente bajo que no permite adquirir el lenguaje. Estos pacientes muestran una proyección escasa de la pirámide nasal y narinas orientadas hacia arriba. Los pliegues laterales de la boca tienen trayectorias verticales, el labio superior es de grosor excesivo. Suele ocurrir hipertelorismo.

Existen alteraciones neurológicas (atonía muscular, crisis convulsivas tónicas y clónicas), malformaciones del septo ventricular (25%). Son característicos el acortamiento muy notable de las extremidades y el tamaño reducido de manos y pies con formación deficiente de las uñas.

Anomalías cromosómicas estructurales.

Las alteraciones estructurales de los cromosomas pueden ocasionar pérdida o ganancia de material genético. Adelantábamos la denominación de las posibles alteraciones en la estructura de los cromosomas: delección, translocación, inversión, duplicación o anillación.

Llamamos delección a la anomalía en la que se pierde una parte del cromosoma, con la consiguiente desaparición de material genético. Ocurre translocación si la porción separada no se pierde, sino que se une a otro cromosoma distinto al que le correspondía. Denominamos inversión a la anomalía en que la porción separada de cromosoma -situada entre dos fracturas-, permanece en su posición original pero orientada en sentido opuesto al original. En la duplicación, el mismo segmento -situado entre dos fracturas- se replica a sí mismo en dos. En la anillación ocurren dos rupturas en ambos brazos de un cromosoma y se unen las partes seccionadas formando un anillo. Como comentábamos, en estos procesos se puede perder material genético.

3.8. Síndrome Cri du Chat (5p) o “Síndrome de Lejeune”.

Delección de material genético ubicado en el brazo corto del cromosoma 5. Incidencia muy superior en mujeres que en hombres (3:1). Lo padece uno por 20.000/50.000 nacidos. Es una enfermedad muy interesante para el otorrinolaringólogo. Se caracteriza por la aparición de anomalías en la laringe y en el sistema nervioso central. El neonato emite un llanto agudo que recuerda al maullido del gato.

Los primeros meses están marcados por dificultades en la succión y la alimentación, con graves crisis cianóticas por dificultad respiratoria de origen laringotraqueal). Aparece precozmente ictericia generalizada. La discapacidad intelectual es de gran intensidad, limita el aprendizaje de las funciones elementales.

La mandíbula es poco prominente (micrognatia), los pabellones auriculares se sitúan en posición baja; son comunes el estrabismo divergente, la cara redondeada con mejillas planas y los pliegues epicánticos en el extremo interno de los ojos.

Convive con comorbilidades orgánicas y cognitivas notables. El peso tiende a ser bajo en el momento del parto, en el cual suele evidenciarse microcefalia. El tono muscular es laxo y evidente el retraso en el desarrollo psicomotor. Los dedos de manos y pies son más cortos de lo habitual y

muestran ligeras deformidades. Suelen aparecer canas en un momento temprano del desarrollo. La presencia de alteraciones en el corazón puede poner en riesgo grave la vida del paciente.

3.9. Síndrome de Wolf Hirschhorn

Deleción parcial del brazo corto del cromosoma 4.

Las alteraciones relacionadas con la ORL son numerosas: dorso nasal plano y ancho, distancia corta entre la nariz y el labio superior, paladar hendido, mandíbula de pequeño tamaño, anormalidad en la estructura de las orejas y el conducto auditivo externo (cara en forma de "yelmo de guerrero griego"). La discapacidad intelectual es entre moderada y grave, con notable menoscabo de las capacidades verbales. Suelen apreciarse asimetrías muy pronunciadas de los ojos e hipertelorismo, en contadas ocasiones ocurre microcefalia y alteración en la alineación de los dientes. En el transcurso de la enfermedad se comprueba predisposición del niño a convulsiones. Se aprecia un gran retraso del crecimiento físico y baja estatura, relacionados con dificultad para la alimentación en los primeros años. La musculación es precaria, el peso está muy por debajo del que sería previsible para la edad, el desarrollo motor es tardío, suele aparecer cifosis o escoliosis. La piel suele ser muy seca y con manchas pigmentadas.

3.10. Síndrome de Deleción en el cromosoma 22.

Deleción de la región 22q11.2, en el cromosoma 22. Esta región contribuye al desarrollo del timo, glándulas paratiroides, corazón, paladar y múltiples regiones del cerebro. Afecta a uno de cada 4.000 nacidos.

Son signos y síntomas habituales el paladar hendido (60%), hipocalcemia por mala regulación del calcio (50%), anomalías cardíacas (50-75%), predisposición a procesos autoinmunes.

Suelen existir dificultades motoras. Se aprecian graves retrasos en aprendizaje, adquisición del lenguaje (80%) y déficit en memoria de trabajo, velocidad para el procesamiento de la información sensorial y razonamiento abstracto. Son frecuentes los trastornos psiquiátricos en mayor o menor rango: ansiedad, déficit de atención, hiperactividad y trastorno obsesivo compulsivo. En el 20% de los casos sufren esquizofrenia.

3.12. Síndrome de William.

Microdelecciones en el cromosoma 7 (microborraduras con pérdida de nucleótidos en un segmento de ADN).

Es casi exclusivo en el género femenino, se presenta en uno de cada 7.500 nacimientos.

Un porcentaje muy alto (95%) padece hiperacusia, respuesta muy exagerada a los ruidos. Muestran una frente amplia, nariz aplanada, mentón débil, labios prominentes, iris con silueta de estrella y engrosamiento de la región periorbitaria. Los dientes en posición inadecuada ocasionan dislalia. El rostro de las afectadas se ha definido como “cara de duende”. El grado de discapacidad cognitiva es de ligero a moderado. Suelen padecer trastornos del sueño durante la infancia y la adolescencia.

Son frecuentes insuficiencia cardíaca (80%), afectación pulmonar (80%), trastornos endocrinos y crisis hipertensivas en el adulto (50%). El peso en el momento del nacimiento suele ser bajo, y no es extraño que durante la infancia se aprecie en la analítica una elevación del calcio. Padecen trastornos digestivos, tendencia al vómito y estreñimiento recurrente. El tono muscular es pobre, lo que contribuye a deformidades articulares en el paso de la niñez a la adolescencia.

4. ENFERMEDADES ORIGINADAS POR ANOMALÍAS EN LOS GENES.

Hemos descrito las anomalías que pueden aparecer en los cromosomas y las enfermedades que ocasionan, continuamos exponiendo las enfermedades que ocurren cuando uno o varios genes sufren alteraciones. Comenzamos con una breve introducción de la biología molecular relacionada.

5. CONCEPTOS BÁSICOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR (GENES).

Conocemos que en el núcleo de la célula se ubican 23 pares de cromosomas. Si desenvolvemos un cromosoma apreciamos que está formado por el conjunto de dos hebras helicoidales muy largas de ADN, esta estructura contiene miles de genes. Cada molécula de ADN,

extremadamente larga, está enrollada en el interior de uno de los cromosomas (fig. 4).

Detallamos que, esta muy larga molécula de ADN, tiene una estructura en la que se imbrican dos formaciones a modo de cintas helicoidales unidas entre sí por unos puentes o pares de bases (nucleótidos). Un gen es un fragmento de esa larga estructura helicoidal, entre gen y gen se dispone un tramo llamado espacio intergénico. Los genes de cada cromosoma se organizan en una secuencia particular, cada gen tiene una localización concreta en el cromosoma denominada locus. El gen que ocupa el mismo locus en cada cromosoma de un par (uno heredado de la madre y el otro del padre) se denomina alelo.

El ADN es la molécula que contiene la información genética (molécula de la herencia), un gen es un segmento de la molécula de ADN. Los genes codifican distintos tipos de ARN que a su vez codifican proteínas. Cada gen contiene información para producir una proteína que llevará a cabo una función creadora específica. El humano posee unos 20.000 genes; más concretamente, el genoma, según los últimos datos de John Hopkins University, consta de 21.306 genes codificantes de proteínas. En definitiva, el ADN contiene el código, las instrucciones, para sintetizar las proteínas que crearán los rasgos de nuestro organismo (sus formas y funciones). Los genes poseen tamaños variables, en función de la dimensión de las proteínas que codifican.

Los nucleótidos están en pares de bases, situados uno frente al otro entre las dos cintas helicoidales que forman el ADN (fig. 5). Los nucleótidos del ADN, pares de bases nitrogenadas, se conocen por la primera letra de su nombre en mayúscula, son: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Adenina se dispone siempre con timina y citosina con guanina.

Los cuatro nucleótidos se disponen en grupos de tres formando lo que se denomina un codón, existen sesenta y cuatro codones posibles (ATA...ATT...CGC...). La secuencia de nucleótidos es una sucesión aleatoria de ellos. Cualquier cambio en la secuencia del ADN de una célula constituye lo que llamamos una mutación.

Uracilo (U) se encuentra casi exclusivamente en el ARN, es el nucleótido que sustituye a la timina (T) en el ARN. Al igual que la timina (T), el uracilo (U) siempre se empareja con la adenina (A).

Algunas mutaciones son lesivas pudiendo condicionar anomalías genéticas, enfermedades genéticas. Pero muchas mutaciones pueden ser favorables, una fundamental como ejemplo, durante la evolución, distintas

mutaciones cambiaron y multiplicaron las conexiones neuronales del cerebro de los *H. sapiens*, creando mejoras evolutivas y condicionando la revolución cognitiva.

Como decimos, en la secuencia de ARN mensajero (ARNm) los nucleótidos se leen de tres en tres, formando un codón, que se va a traducir en un aminoácido específico. Esas “señales” o codones codifican los aminoácidos que formarán las proteínas. Entre los sesenta y cuatro codones posibles hay cuatro especiales: AUG (adenina, uracilo, guanina) que marca el inicio de la traducción, y UAA, UAG, UGA que son los codones de parada de la traducción, que señalan el final de ella.

Transcripción y traducción genéticas son dos conceptos fundamentales. En la transcripción se produce la transferencia de ADN a ARN, en el núcleo de la célula el ADN se transcribe a ARNm, el ARNm determina el orden en que se unirán los aminoácidos. Como ya anticipábamos, en este proceso, en el ARNm que sale del núcleo se sustituye el nucleótido T (timina) por U (uracilo).

En la traducción se produce el paso desde ARN a una proteína. Existen distintas clases de ARN. El ARN de transferencia (ARNr) lleva los aminoácidos que forman las proteínas hacia los ribosomas. El ARN ribosómico (ARNr) colabora a leer el ARNm y a catalizar -facilitar- la síntesis de proteínas.

La traducción tiene lugar en los ribosomas, el ARNm se traduce a proteína, formada por una secuencia de aminoácidos. En el humano son veinte los aminoácidos capaces de crear proteínas, las cuales están formadas por la combinación de 20 aminoácidos diferentes (alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, fenilalanina, glicina, glutamato, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, serina, tirosina, treonina, triptófano y valina). Las proteínas así formadas van a crear los distintos rasgos que componen el organismo.

En resumen: en el núcleo reside la cadena de ADN que se transcribe a ARNm, en el citoplasma ocurre una síntesis de proteínas, en los ribosomas el ARNm se traduce en una proteína formada por una secuencia de aminoácidos, cada proteína da origen a un determinado rasgo del organismo.

6. ANOMALÍAS EN LOS GENES.

Las alteraciones genéticas son cambios en la secuencia del ADN. En ellas se modifica el código genético y, por tanto, puede que se altere la síntesis de la proteína para la que codifica. Ejemplos: En la tabla del código genético, el codón CAA (citosina, adenina, adenina) se traduce en el aminoácido glutamina, mientras que AAA (adenina, adenina, adenina) se traduce en lisina; si ocurre el cambio de un nucleótido por otro (C por A) cambian los aminoácidos y por ende la composición de la proteína y puede que su correcto funcionamiento. Si el cambio es de CAA (que como decimos se traduce al aminoácido glutamina) a UAA (uracilo, adenina, adenina), este codón en vez de dar lugar a glutamina, es un codón de parada que detiene la síntesis de la proteína. Por tanto, la implicación clínica de una alteración genética dependerá de dónde se produce, es decir, si tiene lugar en la región codificante (exoma) o no y también si la alteración causa un cambio drástico en la síntesis de la proteína y por lo tanto en la función que esta lleva a cabo en el organismo.

Como hemos dicho, un rasgo es una característica del organismo determinada genéticamente. Algunos rasgos son decididos por un solo gen, muchos rasgos son determinados por más de un gen; por ejemplo, el peso corporal es decidido por muchos genes: los que afectan a apetito, nivel de actividad, aptitud deportiva, masa muscular, crecimiento... También decíamos que un trastorno genético es un rasgo alterado causado por un gen anormal. El gen anormal puede heredarse o bien surgir espontáneamente como resultado de una nueva mutación (lo veremos al hablar de epigenética).

Las anomalías genéticas son frecuentes, se ha calculado que cada ser humano porta un promedio de 100 a 400 genes anómalos (diferentes en las distintas personas). En gran parte de los casos, el gen correspondiente en el otro par del cromosoma es normal y evita los efectos nocivos del gen anormal.

7.ENFERMEDADES ORIGINADAS POR ANOMALÍAS EN LOS GENES.

Insistíamos que la enfermedad genética se origina por alteración de la secuencia en el ADN de uno o más genes por una mutación. Son miles las enfermedades genéticas, se descubren nuevas cada día. Si se produce la alteración de la secuencia de ADN hay un cambio en un gen o en varios genes. Esta mutación cambia las instrucciones para fabricar las proteínas;

esto hace que las proteínas -que debían producir una parte de un órgano, un rasgo- no funcionen correctamente o falten, originando una enfermedad genética. Puede heredarse una mutación genética de uno o de ambos progenitores (mutación genotípica), también puede suceder durante la vida del paciente (mutación fenotípica).

Llamamos genotipo humano al conjunto de genes que van a conformar a una persona con sus características individuales, el genotipo se transmite de generación en generación. El fenotipo es la representación del genotipo en el ya nacido, la posterior interpretación física del material genético de un individuo. Por ejemplo: la estatura corporal se encuentra predeterminada en el ADN, en la información genética, en el genotipo de cada individuo; la estatura final es la representación corporal definitiva originada por ese gen.

En general podemos considerar tres tipos de enfermedad genética: Trastornos cromosómicos, son los tratados en la primera parte de la conferencia, en estas situaciones patológicas los cromosomas -o parte de ellos- faltan o cambian en su estructura.

Defectos monogenéticos, cuando la alteración afecta a un solo gen; es lo que llamamos trastorno hereditario mendeliano, que puede ser dominante, si solo uno de los progenitores tiene el trastorno del gen (el descendiente tiene 50% de posibilidades de heredarlo), o recesivo solo se produce la anomalía si ambos padres son portadores del gen anómalo.

Defectos multifactoriales: existen mutaciones en dos o más genes. En este tipo encajamos también los cambios en los genes producidos por nuestro estilo de vida y por las circunstancias del medio ambiente que puedan influir (combinación gen / ambiente). El cáncer de colon es un ejemplo: puede existir en el paciente un gen anómalo heredado que predisponga a padecerlo y además facilitar el desarrollo de la enfermedad la existencia de una mutación producida por obesidad, alimentación excesiva en carnes rojas o con frecuentes alimentos ultraprocesados, sedentarismo...

Desde el punto de vista ORL, las enfermedades originadas por anomalías en los genes pueden dar lugar a distintos síndromes que cursan con alteraciones muy diversas, generalmente la sordera entre ellas (hipoacusias genéticas asociadas). Una ocasional sordera, siendo esta disfunción lo único constatable en el paciente (la posible sordomudez se considera un epifenómeno de la hipoacusia profunda). ⁽⁷⁾ Algunos ejemplos de enfermedades originadas por anomalías en los genes.

8.HIPOACUSIAS NEUROSENSORIALES GENÉTICAS SINDROMICAS O ASOCIADAS (DA+). (8)

8.1.Síndrome de Waardenburg.

Tiene lugar debido a mutaciones en los genes EDNRB, EDN3 y SOX10; que se asocian con la producción de melanocitos y células nerviosas en los intestinos. Entra en la condición DA+ (discapacidad asociada a hipoacusia). Las alteraciones del SOX10 son las que se relacionan con las formas más severas.

Cursa con sordera neurosensorial (generalmente bilateral, heterocromía del iris, anosmia, malformaciones en los huesos temporales, alteraciones pigmentarias (mechón blanco en el cuero cabelludo, cejas y pestañas pálidas y "manchas" claras distribuidas por toda la superficie de la piel) (fig. 6). Puede acontecer obstrucción persistente del intestino junto a distensión del abdomen.

8.2.Síndrome de Klippel-Feil.

Producido por mutaciones en al menos 3 genes: GDF6, GDF·, MEOX1. Es un síndrome muy relacionado con la ORL. Estos pacientes sufren hipoacusia neurosensorial en un 30% por malformación del oído interno (condición DA+). Es muy llamativa la alteración cervical ocasionada por fusión congénita de 2 a 7 de las vértebras cervicales, esto condiciona un cuello corto y la inserción alta del trapecio (hasta en la mastoides) (fig. 7). Es frecuente la constatación de un paladar hendido. Es típica la implantación baja del cabello en la parte anterior y posterior de la cabeza. Con menor frecuencia ocurren escoliosis, alteración Arnold Chiari tipo I, anomalías de los órganos sexuales, malformaciones cardíacas y renales.

8.3. Síndrome de Treacher-Collins-Franceschetti.

Se presenta por cambios en uno de estos genes: TCOF1, POLR1C, POLR1D.

Acuden al ORL por hipoacusia neurosensorial (condición DA+), microotia o anotia, paladar hendido, micrognatia y boca grande. En todos los casos

aparece hipertricosis, en los casos extremos el pelo del cuero cabelludo se extiende hasta las mejillas. Suele aparecer coloboma del parpado inferior.

8.4 Síndrome de Crouzon.

Mutación del gen FGFR2 (factor de crecimiento fibroblástico) que ocupa la posición cromosómica 10q25-10q26. Ocurre en uno de cada 60.000 nacidos.

Los que acuden a ORL los hacen por hipoacusia neurosensorial progresiva (35 a 40%) (condición DA+). La capacidad cognitiva es perfectamente normal, los pacientes pueden acceder a una ocupación que exija el máximo coeficiente intelectual.

Son muy llamativas las alteraciones producidas por el cierre prematuro de las suturas del cráneo, originándose dismorfias faciales por craneosinostosis: hipoplasia medio facial con prognatismo relativo, protrusión frontal, proptosis ocular y estrabismo divergente.

Síndrome de Noonan.

Ocurre por anomalías en más de 20 genes (2022): PTPN11, SOS1, RAF1, BRAF, MAP2K1, KRAS, RIT1, SHOC2, PPP1CB, SOS2, RRAS, RASA2...

El síndrome se muestra en uno de cada 1500 nacidos, es decir es relativamente frecuente, en los cuadros paucisintomáticos suele ser infradiagnosticado.

Los tres pacientes que hemos visto en consulta acudían por hipoacusia neurosensorial (condición DA+). Se aprecia además una implantación baja del pabellón auricular y un hélix hipertrofiado, junto a hipertelorismo, posición antimongoloide de los ojos y ptosis palpebral. Prácticamente siempre los pacientes alcanzan escasa estatura. En el varón puede ocurrir criotorquidia y escaso desarrollo del pene, la mujer suele padecer retraso de la pubertad. Si existe trastorno cognitivo suele ser leve. El síndrome puede contener distintas alteraciones viscerales.

8.5. Síndrome de Rubinstein-Taiby.

Su génesis es variable, está relacionada a mutación en el gen CREBBP o en el EP300 o a microdeleción (pérdida muy pequeña de ADN por delección del brazo corto del cromosoma 16, pueden constatarse otras anomalías genéticas).

En la sintomatología ORL no es típica la hipoacusia neurosensorial, pero acuden a nuestra especialidad por infecciones respiratorias en la infancia y tendencia a padecer otitis recurrentes. En la exploración pueden apreciarse orejas malformadas y de implantación baja, nistagmo congénito, obstrucción del conducto lacrimonasal, nariz prominente, paladar ojival con malformaciones en la implantación dentaria, micrognatia, ptosis palpebral, estrabismo, cejas pobladas y muy arqueadas y pestañas largas (fig. 8). La discapacidad intelectual oscila de leve a moderada.

Los pacientes tienen una baja estatura, pulgares y dedos gordos de los pies anchos y pueden padecer disturbios renales, cardíacos y criotorquidía

8.6. Síndrome del X frágil.

Se debe a mutaciones en el gen FMR1. Este gen tiene la misión de "instruir" la producción de proteínas FMRP, a partir de las cuales es posible construir una conexión entre neuronas (sinapsis). Además, una porción del ADN conocida como CGG se replica en estos casos de una manera "aberrante", superando las 200 iteraciones (cuando lo habitual estaría entre las 5 y las 40).

Es más común en varones (uno de cada 4.000) que en niñas (una de cada 6.000-8.000).

Aunque puede ocurrir no es típico que los portadores de la enfermedad padecan hipoacusia; si ocurre, el lenguaje es de comienzo muy retrasado y de ejecución defectuosa. En la exploración se aprecia una cara estrecha y larga, orejas grandes, mandíbula prominente y frente amplia. Existe una discapacidad intelectual entre moderada y ligera que condicionan limitaciones a la hora de aprender. Puede aparecer ataxia de mayor o menor intensidad. Suelen padecer los déficits sociales incluidos en el espectro autista, así como ansiedad, trastorno por déficit de atención, hiperactividad e impulsividad.

En un porcentaje alto de casos los pies son totalmente planos, sin arco plantar, los dedos presentan una extraordinaria flexibilidad. Puede ocurrir macroorquidismo de base endocrina (testículos de tamaño grande). El 10% del total de los casos padece crisis epilépticas que requieren un abordaje independiente.

8.7. Síndrome de Robinow.

Se sufre por mutación en el gen ROR2 o en el FGFR3 (localizado este en el brazo corto de cromosoma 4).

Es la causa más común de enanismo genético (acondroplasia). Afecta a uno de cada 25.000 nacidos. La talla es de menos de 140 cm, los brazos y piernas son de corta longitud, aparecen con frecuencia distintos grados de sindactilia.

Suelen acudir a ORL por tendencia a otitis media. Suelen mostrar anquiloglosia, paladar ojival y dientes ocupando el paladar duro, alteraciones relacionadas con eventual insuficiencia tubárica.

El aspecto facial es muy típico con pirámide nasal muy pequeña, marcado hipertelorismo, ojos proyectados por malformación del párpado inferior (exoftalmia falsa), frente amplia y prominente, labios en forma de V invertida que suelen descubrir al exterior las encías y los dientes superiores.

La columna y caja torácica pueden estar desfiguradas, lo que origina dolor, alteraciones en la bipedestación y la deambulación y dificultades para una correcta motricidad. A veces, es muy marcada la indiferenciación de los órganos sexuales siendo difícil asignar el sexo al recién nacido. Aunque la esperanza de vida de estos pacientes es similar a la de la población, en un 15% de los afectos por el síndrome ocurre compromiso renal o cardíaco, que en algunos casos motiva exitus letal.

8.9. Síndrome de Prader-Willi.

Carencia de un gen del cromosoma 15, puede ocurrir por mutación, por ausencia de la aportación paterna del gen o presencia de dos genes exclusivamente de la madre.

Aunque es una enfermedad rara y cuando aparece la atención clínica suele ser por alteraciones nutricionales, metabólicas u hormonales, es un cuadro que debe ser reconocido por el otorrinolaringólogo. Produce graves apneas obstructivas en el sueño (SAOS), microdespertares con somnolencia diurna, retraso en la adquisición del lenguaje y articulación deficiente de los fonemas.

Lo más significativo es una sensación persistente y voraz de hambre, con hiperfagia (grandes ingestas), ausencia de sensación de saciedad, sobrepeso extremo con obesidad mórbida; el fallo en la acción del SNC que provoca la percepción de saciedad o hambre es la causa de este disturbio.

En distinta intensidad y frecuencia aparecen cansancio, atonía muscular, llanto suave, apenas audible en la infancia, miopía, hipopigmentación congénita con color grisáceo en los ojos, el cabello y la piel, escoliosis, manos y pies de pequeño tamaño, defectos en los genitales en ambos sexos, cabeza estrecha en las sienes, boca proyectada caudalmente.

El deterioro cognitivo oscila entre leve y moderado. Suelen padecer trastornos de la conducta, accesos irresistibles de mal humor, berrinches y dificultad para tolerar los cambios en el ambiente, hábitos obsesivo-compulsivos, ansiedad y depresión. Es frecuente el rascado persistente del cuerpo con producción de escoriaciones persistentes.

9. SORDOCEGUERAS GENÉTICAS.

Son cuadros de importante trascendencia social y de actual y notable notoriedad, tanto por que comienzan a verse esperanzas para una terapia génica como por el importante paso que supone el tratamiento de la hipoacusia mediante implantes cocleares.

9.1. Síndrome de Usher.

Se han concretado tres tipos de este síndrome, cada tipo cursa con una combinación diferente de sus componentes: pérdida de audición, problemas de equilibrio y alteraciones de la visión. Los tipos 1 y 2 son los más comunes.

En el tipo Usher 1 padecen pérdida profunda de la audición (cofosis bilateral) que puede ocurrir desde nacimiento: pérdida de la visión nocturna que aparece alrededor de los 10 años con pérdida muy grave de la visión hacia la mediana edad. Los problemas graves del equilibrio completan la triada.

En el Usher tipo 2 se presenta pérdida de la audición de moderada a grave desde la primera infancia, pérdida de la visión nocturna hacia la adolescencia con pérdida grave de la visión hacia la mediana edad. El equilibrio es normal.

En el Usher tipo 3 la audición es normal al nacer con pérdida que comienza en la niñez (esto condiciona falta de diagnóstico precoz por los medios habituales de cribado neonatal de la sordera), la pérdida de la visión

nocturna se hace patente en la adolescencia con pérdida grave de la visión hacia la mediana edad. El equilibrio es normal

Se han encontrado nueve genes para los diferentes tipos de síndrome de Usher, genes relacionados con la audición, el equilibrio y la visión. Para el Usher tipo 1: cinco genes MY07A, USH1C, CDH23, PCHD15 y USH1G. Para el Usher tipo 2 tres genes USH2A, GPR98 y WHRN. En el Usher tipo 3 el alterado es el gen CLRN1 que se transmite por herencia autosómica recesiva.

El síndrome, dependiendo de su entidad, se diagnostica durante la niñez o la adolescencia. Como es fácil de comprender crea una situación de terrible incomunicación en el que lo padece, en los cuadros perfectamente caracterizados la hipoacusia neurosensorial, los problemas graves de equilibrio y vértigo y la ceguera originada por retinosis pigmentaria, proporciona una profunda incapacidad. (9,10,11)

Un tipo de terapia génica (CRISPR-cas9), cuyo objetivo puede ser una de las mutaciones más comunes que causa el síndrome de Usher (USH2A) podría dar paso a un nuevo tratamiento que mejore la situación de las personas con síndrome de Usher. El avance en el estudio del ADN de tres hebras es así mismo un motivo de esperanza.

Síndrome CHARGE.

Ocurre por mutación en el gen CHD7 (región cromosómica 8q12.2). Aparece en uno de cada 12.000 nacidos vivos.

CHARGE es el acrónimo de Coloboma, Heart, Atresia, Retardation, Genital hypoplasia, Ear anomalies.

Aunque infrecuente, es una enfermedad genética del máximo interés para el ORL, el cuadro completo consta de hipoacusia neurosensorial profunda (38-70%), reducción del campo visual y pérdida de visión por coloboma retiniano (80%), afectación de oído medio (otitis media secretoria, otitis media crónica, colesteatoma). Este conjunto nosológico conduce a los pacientes hacia sordoceguera.

El síndrome puede completarse con atresia de coanas (70%), Disnea por laringo-traqueomalacia, discapacidad intelectual (50%), disfunción de los pares craneales I, VII, VIII, IX, X y XI, cardiopatía cianótica (80%) e hipoplasia genital.

9.2. Síndrome de Alstrom-Hallgren.

Se desarrolla en personas con mutación en el gen ALMS1 (situado en el cromosoma 2).

Cursa con hipoacusia neurosensorial y distrofia de conos y bastones (ceguera), es decir en los pacientes bien caracterizados produce sordoceguera. Estos enfermos padecen también miocardiopatía dilatada, diabetes tipo 2 y obesidad. (12)

9.3. Enfermedad de Norrie.

Ocurre por mutaciones en el gen NPD, localizado en Xp11.4. (enfermedad ligada al cromosoma X).

Sufren hipoacusia neurosensorial y ceguera congénita. Son notables la discapacidad intelectual y los trastornos de la conducta.

Terminamos este apartado, dedicado a las sordocegueras genéticas, aclarando que otras tienen una etiopatogenia no genética, son ocasionadas por: meningitis (el caso de Helen Keller), síndrome de Cogan (autoinmunidad), síndrome de Susac, otras infecciones, traumatismos, accidentes vasculares cerebrales, tumores del SNC, etc.

10. HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL GENÉTICA NO SINDROMICA (No DA+)

Se calcula que el 50% de las hipoacusias congénitas severas no son sindrómicas, es decir, la sordera es el único déficit constatable en el paciente. Estos cuadros conducen a sordomudez. Es la forma más frecuente de déficit congénito sensorial severo; hoy se cuenta con el implante coclear, intervención quirúrgica que es muy eficaz cuando se aplica precozmente, proporciona una buena audición, evitando así la sordomudez.

Estas sorderas no sindrómicas pueden ser autosómicas recesivas (aproximadamente el 82%), autosómicas dominantes (15%), recesivas ligadas al sexo (2%) o mitocondriales (1%).

Relatamos a continuación los genes implicados en estas hipoacusias genéticas no sindrómicas. El gen GJB2 es el causante más frecuente de las hipoacusias neurosensoriales no sindrómicas. Este gen codifica la proteína conexina 26, implicada en la unión y comunicación entre células del oído interno. Es responsable del 40% de las hipoacusias severas a profundas.

La mutación del 35 G que es la más frecuente (33% de las HNS causadas por gen GJB), tiene excelente pronóstico para el implante coclear.

El gen GJB6 codifica la proteína conexina 30, también implicada en la unión y comunicación entre células del oído interno. Los genes SLC26A4 y OTOF son responsables de las HNS autosómica recesivas. El gen POU3F4 es el causante de las hipoacusias ligadas al cromosoma X. Las mutaciones en el gen PDS son responsables del 7% de los casos de sordera infantil. Esta sordera se caracteriza por hipoacusia de inicio precoz, generalmente bilateral (pero a veces asimétrica), es de transmisión autosómica recesiva. Esta forma de sordera siempre se asocia con malformaciones del oído interno que pueden detectarse mediante TC (fig. 9).

Recientemente, la autora de este trabajo, ha tenido la posibilidad de tratar a un lactante sordo por implicación de Gen TECTA, localizado en 11q23.3. (denominaciones anteriores: DFNA12, DNA8, DFNB21). Esta alteración del TECTA, produce sordera no sindrómica, que es rara, es autosómica dominante. En este caso reciente, tratado en el Hospital Universitario Rio Hortega, se realizó implante coclear con éxito funcional pleno.

11. GENES Y LENGUAJE.

En el 2001 Simon Fisher, director del Centro Wellcome de Genética Humana de la Universidad de Oxford, localizó el gen FOXP2. Desde su identificación, el gen FOXP2 se ha relacionado con la capacidad del lenguaje. Las personas que contienen una única copia funcional del factor de transcripción codificado por este gen presentan diferentes problemas asociados al lenguaje, con alteraciones en el aprendizaje y control de los movimientos orofaciales necesarios para el habla y dificultades en la producción y recepción del lenguaje oral y escrito.

Como escribíamos en un anterior artículo, la evolución del gen FOXP2 resulta muy interesante en relación con la evolución humana. En la progresión desde el chimpancé y los prehomínidos hacia el *H. sapiens*, se produjeron dos sustituciones de aminoácido en la proteína codificada por el gen FOXP2 (se fijaron en las poblaciones humanas dos mutaciones en la región codificante, una tasa de evolución más acelerada de lo normal). Estas mutaciones del gen FOXP2 ocurrieron en las épocas en que apareció el lenguaje hablado como forma de comunicación de la especie humana.

Svante Pääbo (1955), es doctor en Medicina por la Universidad de Upsala (1986) y director del Departamento de Genética del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva, en Leipzig, Alemania, desde 1997. Pääbo estudia el genoma de las especies de homínidos extintos (*H. neanderthalensis* y *H. denisova*), estableciendo la relación entre los genomas de homínidos y enfermedades actuales, es el creador de la Paleogenética. (13,14)

El año 2006, expone su Proyecto del Genoma del Neandertal y con su equipo reconstruye el genoma del *H. neanderthalensis*. En el 2010, publica el Análisis de ADN de la falange de un dedo de *H. denisova*, hallada en las Cuevas Denisovas de Siberia. Por estas aportaciones se le concede el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica (2018). En agosto de 2022 publica sus descubrimientos sobre el gen del lenguaje (FoxP2) en *H. neanderthalensis* y *H. denisova*, lo que permite estudiar cambios en la secuencia de ADN entre estos y *H. sapiens*. Por sus descubrimientos sobre el genoma de homínidos extintos y sobre la evolución humana recibe el Premio Nobel de Medicina en 2022.

Terminamos nuestra exposición con una breve referencia a las anomalías en el ADN mitocondrial (ADNm) y una citación a alteraciones auriculares debidas a trastornos epigenéticos.

12. ANOMALIAS DEL ADN MITOCONDRIAL (ADNm).

Las mitocondrias son organelas situadas en el citoplasma de la célula. Sintetizan moléculas que se utilizan para obtener la energía que necesita la célula para realizar sus procesos funcionales. Cada célula posee entre 1000 y 2500 mitocondrias. A diferencia de otras estructuras celulares, cada mitocondria contiene su propio cromosoma circular. Este cromosoma contiene ADN (ADNm) que porta a su vez 37 genes que codifican 13 proteínas, ARN y varias enzimas.

El ADNm procede solo de la madre, porque, en general, cuando un óvulo es fertilizado, solo las mitocondrias del óvulo pasan a formar parte del embrión en desarrollo. Las mitocondrias del espermatozoide, generalmente no llegan a formar parte del embrión (salvo excepciones). Hipoacusias neurosensoriales producidas por anomalías del genoma mitocondrial

Son muy numerosas las alteraciones de genes mitocondriales que producen sordera, generalmente son cuadros sindrómicos, pues se acompañan de

otras diferentes patologías. Podemos destacar el Gen rRNA12S localizado en el DNA mitocondrial, se encuentra mutado en pacientes portadores de sordera. Gen ARNtleu. tRNA-Lys (AAA/G)-MT-TK. Cuyas alteraciones producen sordera y miopatía asociadas a ADNm. Genes ARNtleu, ARN tlys, ARNtglu, ARNtVal y otros, su anomalía causa sordera y diabetes. Gen ARNtser, responsable de sordera e hiperqueratosis palmo plantar. Gen ARNtleu causa, además de sordera, diabetes, hidronefrosis, enanismo, proptosis. Gen ARNtPro, origina sordera, ataxia, retinitis pigmentaria, leucoencefalopatía y en casos graves sordoceguera. Gen ARN tser ligado a sordera y epilepsia. Gen 125 ARNr relacionado con hipoacusia por hipersensibilidad a antibióticos aminoglucosidos. Gen ARNtser, alterado produce hipoacusia progresiva que aparece entre 3 y 18 años. Otros varios genes mitocondriales producen distintos cuadros con sordera, ataxia y mioclonia; síndrome de Kerns Sayre con sordera y oftalmoplejía progresiva; Síndrome de Wolfran que reúne sordera diabetes y diabetes insípida. Se podrían citar muchas otras enfermedades en las que aparecen responsables genes del ADNm. (15, 16, 17, 18, 19, 20)

13. EPIGENÉTICA.

Las alteraciones genéticas pueden tener dos factores causales: factores genéticos ligados a modificaciones existentes en la secuencia del ADN, y factores externos sobrevenidos durante la vida de un individuo. Ambos, para crear enfermedad, pueden actuar independientemente o en conjunto. Casi todas las células de nuestro organismo se renuevan periódicamente (con excepciones, por ejemplo: las células ciliadas del órgano de Corti), para ello las células se dividen por mitosis dando lugar a dos células hijas. Durante este proceso de división pueden producirse errores que dan lugar a la aparición de alteraciones en los genes de esas células.

La epigenética estudia los cambios que activan o inactivan los genes sin que existan alteraciones en la secuencia del ADN. En su etiopatogenia tienen importancia factores sobrevenidos: edad, exposición a factores ambientales (contaminación, rayos UVA, sustancias químicas...), hábitos (alimentación, ejercicio físico, medicamentos, tabaquismo, alcohol...) y otras circunstancias. Estos cambios en los genes de una persona modifican su riesgo a padecer enfermedades, predisposición que puede pasar de padres a hijos.

Las marcas epigenéticas actúan como una memoria para la célula, estos cambios son reversibles, una de las características del epigenoma es que no es estático, puede modificarse.

Es decir, la epigenética estudia los cambios en la función de los genes, cambios que son hereditarios y que no se pueden atribuir a alteraciones de la secuencia de ADN. El término epi es un prefijo griego que significa “por encima de”, se incluye en la titulación del fenómeno debido a que la epigenética también se define como compromiso situado por encima de la secuencia base de ADN.

A lo largo de toda nuestra vida, el epigenoma registra las experiencias de las células, la influencia del ambiente sobre ellas. En otología estudiamos una alteración epigenética concreta, la poliotia, que más bien debe conocerse como aparición de apéndices auriculares (fig. 10). El desarrollo neonatal de mamelones periauriculares, aunque, generalmente se debe a modificaciones epigenéticas heredadas (es decir, ocurren por modificaciones del ADN que no cambian su secuencia de nucleótidos), excepcionalmente pueden ser de origen genético.

BIBLIOGRAFÍA

Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. El Fenómeno genético. Las etapas generales del desarrollo. En: Otología. 3^a edición. Ed. Médica Panamericana. ISBN 978-84-9835-373-0. 2011; 10-17.

Häkli S, Luotonen M, Bloigu R, Majamaa K, Sorri M. Childhood hearing impairment in northern Finland, etiology and additional disabilities. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014; 78: 1852-6.

Jackson RLWA, Amerman SB, Trautwein BA. Deafness and diversity. Am Ann Deaf. 2015; 160: 356-67.

Cejas I, Hoffman MF, Quittner AL. Outcomes and benefits of pediatric cochlear implantation in children with additional disabilities. *Pediatric Health Med Ther.* 2015; 6: 45-63.

Nuñez-Batalla F, Jaudenes-Casaubón C, Sequí-Canel JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J. Sordera infantil con discapacidad asociada (DA+): Recomendaciones CODEPEH. *Acta ORL Esp.* 2023; 74: 386-395.

Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001; 61: 199-205.

Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Sordomudez. En: *Otología.* 3^a edición. Ed. Médica Panamericana. ISBN 978-84-9835-373-0. 2011; 291-293.

Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Hipoacusias genéticas asociadas. En: *Otología.* 3^a edición. Ed. Médica Panamericana. ISBN 978-84-9835-373-0. 2011; 294-296.

Mets MB, Young NM, Paas A, Lasky JB. Early diagnosis of Usher syndrome in children. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000; 98: 237-42.

Liu XZ, Angeli SI, Rajput K, Yan D, Hodges AV, Eshraghi A, et al. Cochlear Implantation in individuals with Usher type I syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72: 841-7.

Dammeyer J. Children with Usher syndrome: Mental and behavioral disorders. *Behav Brain Funct.* 2012; 8: 16.

Braite N, Da Cruz L, Rissatto MR, Oliveira CL, Dantas CA. Subclinical neural hearing alterations in school children with diabetes mellitus. *Acta ORL Esp.* 2023; 74: 365-371.

Pääbo S. Ancient DNA. *Scientific American.* 1993; 269 (5) 60-66.

Pääbo S. Neanderthal Man. Search of Lost Genomes. ISBN 978-0-465-02083-6.

Aldo Yanco RA, Alles J. Hipoacusia ligada a ARN mitocondrial, Revista FASO 18, 4, 2011.

Gayo Teran J., Morales Angulo G, Del Castillo I. Incidencia de las mutaciones en el ADNmt, gen gjb2 con HNS postloc utiva no sindrómica en Cantabria. Acta Orl Esp 2002; 53, 8, 563-57.

Relación entre los haplogrupos del ADNmt y la sordera por Cis platino. Graterol DJ, Lorente J: <https://ddd.uab.cat>

Carrancho A. Características de la hipoacusia en pacientes con mutación A1555 del gen MTRNR1. Trabajo de fin de grado. Fac Med. Univ Cantabria.

Mosquera M. Universidad de Valladolid. TFG-M-m1081.
pdf. <https://uvadoc.uva.es>

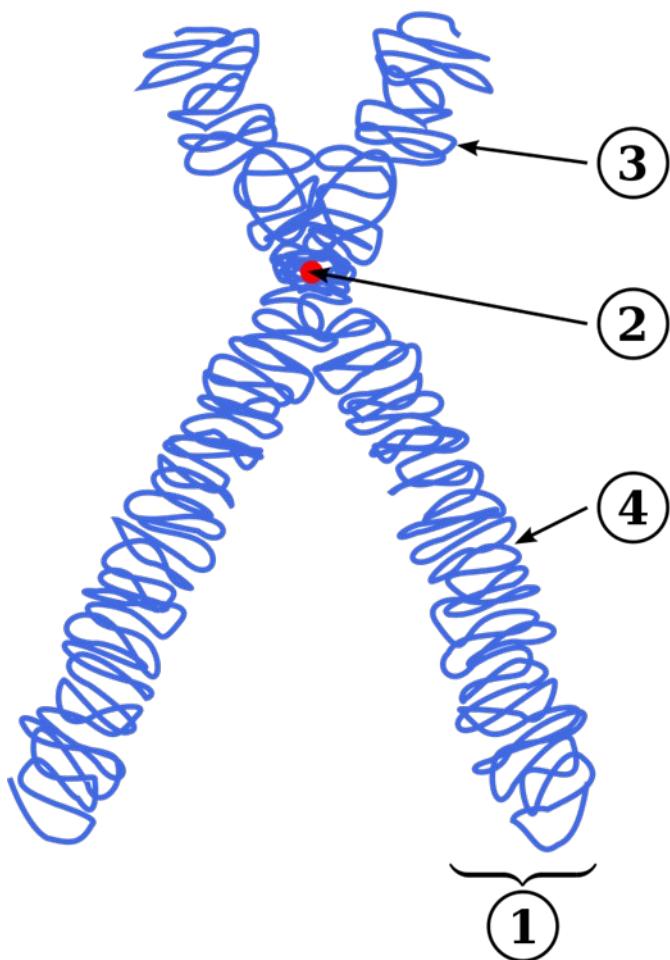
FIGURAS

Fig. 1. Esquema de un cromosoma con su forma en metafase. 1) Cromátida. 2) Centrómero. 3) Brazo corto. 4) Brazo largo. 5) Telómero

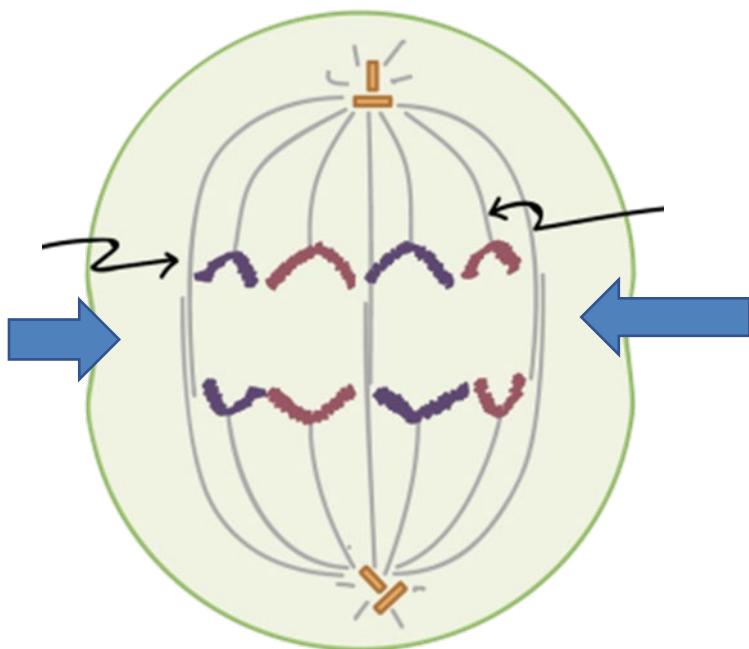


Fig 2. Al entrar la célula en anafase las cromátidas hermanas se separan una de la otra al ser traccionadas hacia los polos opuestos de la célula por la acción de los microtúbulos anclados en los cinetocoros. Otros microtúbulos periféricos del huso se elongan y “empujan” para separar los polos y hacer más alargada la célula.

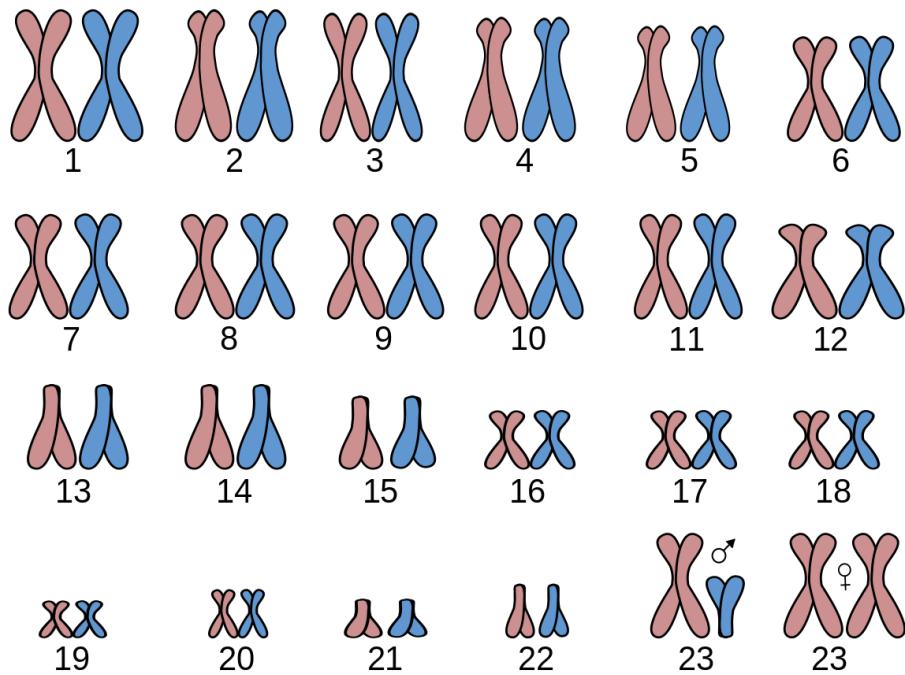


Fig. 3. Esquema de los veintitrés pares de cromosomas ordenados por tamaño y forma.



Fig. 4. Doble hélice de la molécula de ADN.

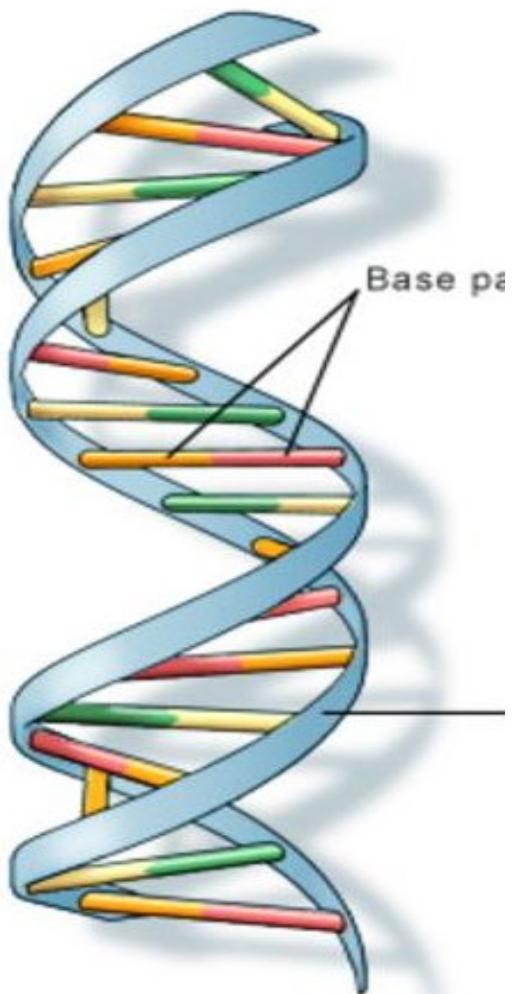


Fig. 5. Esquema de la doble hélice del ADN. Se aprecian los nucleótidos ordenados en pares que se sitúan entre ambas hebras helicoidales a modo de puentes de unión.



Fig. 6. Síndrome de Waardenburg. Son muy patentes la heterocromía del iris, la hipertricosis y el mechón frontal de canas.



Fig. 7. Cuello corto por fusión de vértebras cervicales e hipertricosis en un síndrome de Klippel-Feil.

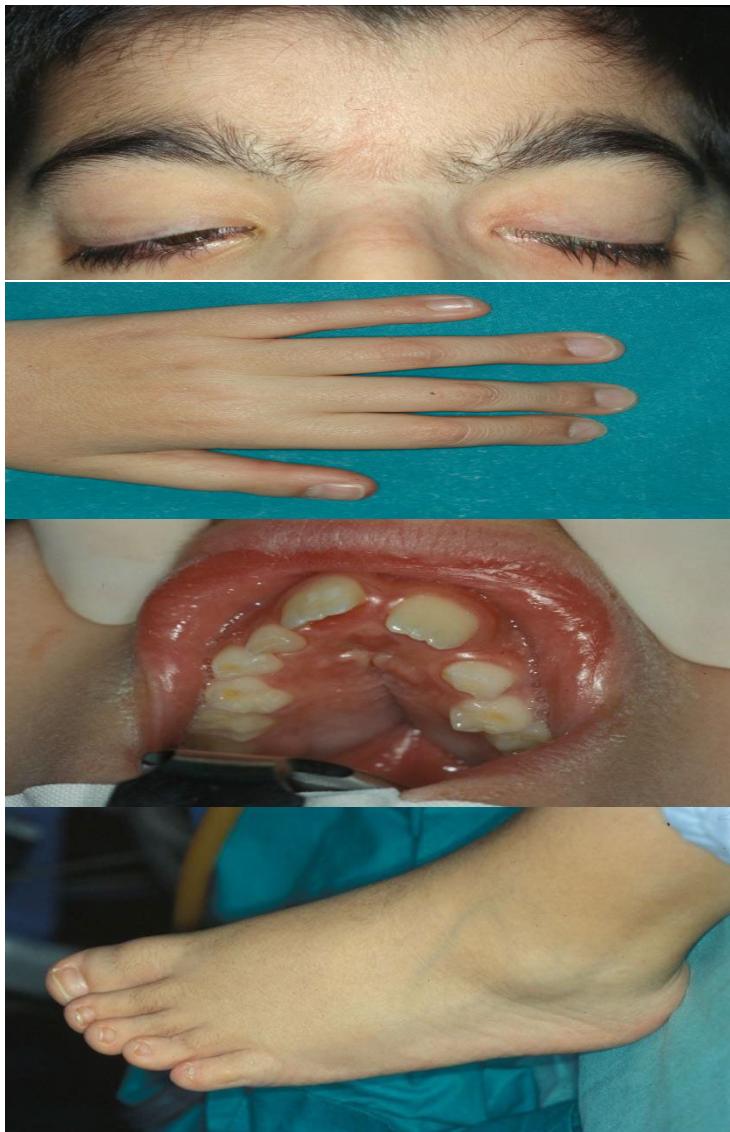


Fig.8. Síndrome de Rubinstein-Taiby. A) Hipertricosis. B) Paladar ojival e implantación dentaria anómala. (C, D) Deformidad de manos y pies.

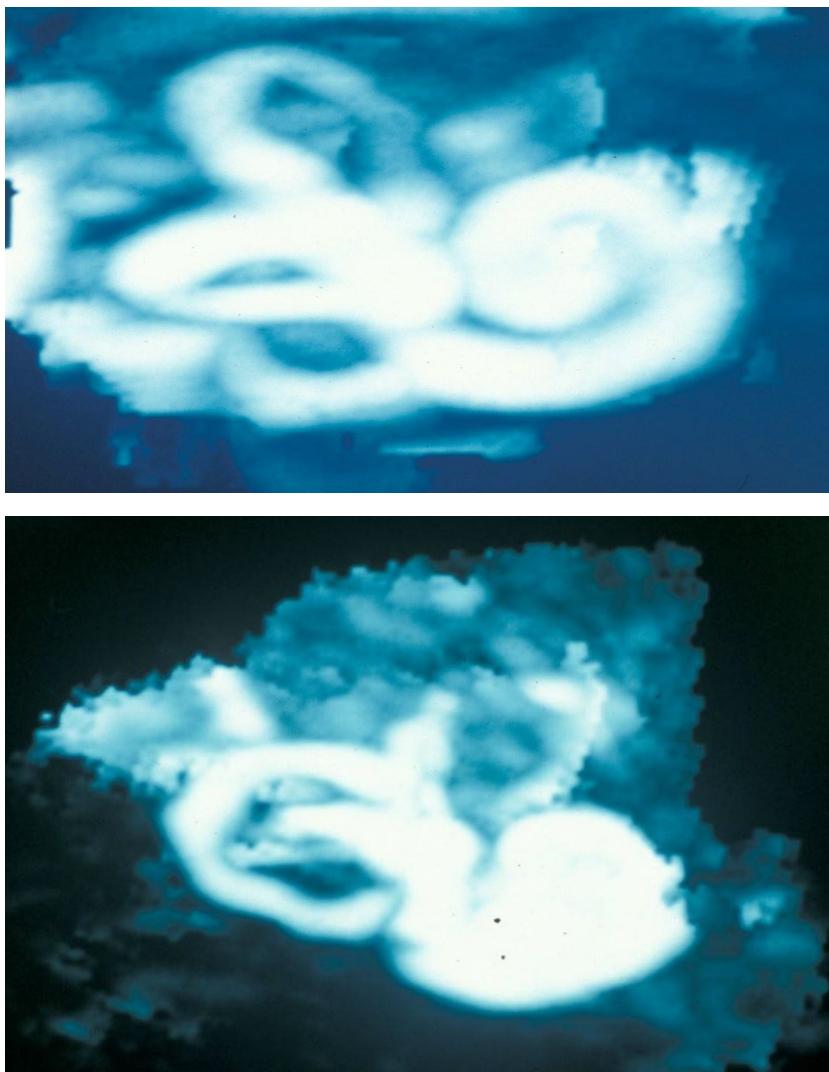


Fig. 9. Las mutaciones en el gen *PDS* se asocian con malformaciones del oído interno que pueden detectarse mediante tomografía computarizada. A) TC de un oído interno normal. B) TC en el que se aprecian muy claras malformaciones congénitas.



Fig.10. El desarrollo neonatal de mamelones periauriculares generalmente se debe a modificaciones epigenéticas heredadas.