



MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS

Versión ISO 9001:2015

DIRECCIÓN MÉDICA

**SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA,
FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE**



Código:
MG-SAF-01



Fecha:
DIC 20

Rev. 04

Hoja: 1 de 25

GUÍA CLÍNICA DE SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A HIPOACUSIA

	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Puesto	Jefatura del Servicio de Audiología	Jefatura de la División de Audiología y Otoneurología	Subdirección de Audiología, Foniatría y Patología de Lenguaje
Firma			

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 2 de 25

1. Propósito

Establecer los lineamientos que permitan realizar en forma adecuada la prevención, diagnóstico, tratamiento oportuno y rehabilitación de las personas con hipoacusia; cubriendo los estándares de calidad del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

2. Alcance

El objetivo es para todos los médicos adscritos a la División de Audiología y Otoneurología para homogeneizar criterios y otorgar servicios de calidad, que repercutan en el adecuado abordaje de los pacientes que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación LGII y con ello llegar al más alto grado de humanismo, calidad y eficiencia.

3. Responsabilidades

Todos los médicos del servicio de Audiología y Otoneurología serán responsables de consultar y ejecutar la guía.

Subdirector:

- Implementar y verificar el cumplimiento de éste procedimiento
- Brindar los recursos necesarios.

Jefe de Servicio:



- Elaborar la guía del padecimiento
- Supervisar el cumplimiento de la misma
- Procurar el cumplimiento de la misma

Médico Adscrito:

- Ejecutar la guía
- Participar en la revisión

4. Políticas de operación y normas.

Revisión será cada dos años o antes si fuera necesario.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 3 de 25

SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A HIPOACUSIA

5. Definición

Grupo de padecimientos genéticamente determinados y asociados a cuadros clínicos sindrómicos, que cursan con algún grado de hipoacusia.^{1,3}

1.1 Definición del padecimiento

La hipoacusia sindrómica es aquella pérdida auditiva que se asocia a malformaciones en otros órganos.³

6. Diagnóstico

Se estima que la hipoacusia tiene una base genética en alrededor del 80% de los nuevos casos diagnosticados, ya sea de causa directa o bien influido por factores genéticos de predisposición.

Las hipoacusias genéticas puede presentarse en forma congénita o tardías; y estas pueden ser sindrómicas (30%) y no sindrómicas (70%).



Se han descrito más de 400 síndromes con hipoacusia; las cuales pueden ser conductivas, perceptivas o mixtas.

Para el diagnóstico se debe de contar con las características del tipo de transmisión de herencia que corresponda, a través del árbol genealógico, todo esto apoyado en estudios de biología molecular, metabólicos, bioquímicos entre otros indicados en el servicio de genética.

La sospecha de la hipoacusia generalmente es reportada por lo padres, familiares cercanos o en el ambiente escolar, para lo cual se deben realizar estudios audiológicos (audiometría, logaudiometría, impedanciometría, potenciales auditivos de tallo cerebral y emisiones otoacústicas). De acuerdo a cada caso en particular.^{1,3,4, 5,31}

1.2 Cuadro Clínico

A continuación se describen cuadros clínicos y características generales de algunos de los síndromes más comunes asociados a hipoacusia, en el Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 4 de 25

NEUROFIBROMATOSIS

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Es un trastorno neurocutáneo de herencia autosómica dominante. La mutación se encuentra en el gen que codifica la proteína de neurofibrina en el cromosoma 17q11, con extrema variabilidad clínica. Tiene una incidencia de 1/2500-3000.



Las manchas café con leche son el hallazgo clínico más común, éstas tienen que ser ≥ 6 manchas, en pacientes menores a 10 años tienen que medir ≥ 0.5 cm y en mayores de 10 años tiene que medir ≥ 1.5 cm. También se pueden encontrar neurofibromas subcutáneos, neurofibromatosis plexiformes, pecas axilares e inguinales, nódulos de Lisch, displasia esquelética (talla baja, pseudo-artrosis tibial, escoliosis distrófica, displasia esfenoidal), gliomas de la vía óptica. No es raro encontrar alteraciones cardiovasculares: estenosis arteria pulmonar, malformaciones arteriovenosas, estenosis de la arteria renal, aneurismas e hipertensión. En cuanto al aspecto audiológico, se podrá encontrar una hipoacusia neurosensorial de media a severa de forma bilateral; afectándose más frecuente las frecuencias graves.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2

También es conocido como neurofibromatosis acústica bilateral o schwannoma vestibular. Es el tumor, que deriva de las células de schwann, más frecuente de hueso temporal y del ángulo ponto-cerebelopontino, presentándose en el 91%, siendo el 6% de todos los tumores intracraneales. Éste tumor benigno surge de la zona de transición entre la mielina central y periférica, conocida como la "Zona de Redlich" del VIII par craneal. Es más frecuente en mujeres. Tiene una incidencia de 1 de cada 25.000 personas, prevalencia de 1 de cada 60,000 y una penetración de casi el 100% a la edad de 60 años. 80% son mutaciones nuevas; se ha sugerido una asociación materna con mayor transmisión Al sexo femenino. Su etiopatogenia se debe a la mutación del gen que codifica para la proteína merlina, gen de supresión tumoral, en el brazo largo del cromosoma 22 (22q12.2). Macroscópicamente, los schwannomas son de masas suaves bien encapsuladas de color gris o amarillo. Microscópicamente, se pueden encontrar 2 patrones morfológicos: "Antoni A" que consiste en paquetes densos de husos celulares (conocidos como cuerpo de Verocay) y "Antoni B" que consiste en un patrón más difuso con alto pleomorfismo y suele relacionarse con tumores más grandes.

La mayoría de los tumores son benignos y de lento crecimiento con una tasa de crecimiento de hasta 0.1-0.2 cm de diámetro/año. Los crecimientos de los neuromas acústicos se pueden dividir en 4 estadios: intracanalicular, cisternal, compresivo e hidrocefálico.

La presentación clínica refleja el patrón del crecimiento tumoral, que suele tener una edad de inicio de 18 a 24 años. Casi todos los pacientes presentan shwannomas de

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 5 de 25

forma bilateral a los 30 años. Los síntomas iniciales son hipoacusia unilateral (35%), debilidad focal (12%), acufeno (10%), hipoacusia bilateral (9%), disfunción vestibular (8%), crisis convulsivas (8%), pérdida sensorial focal (6%), ceguera (1%), asintomático pero detectado por padre afectado (11%). El cuadro clínico se debe al compromiso vascular y efecto de compresión del tumor.

Para el diagnóstico nos tenemos que basar en la clínica. Al realizar el estudio audiométrico encontraremos una hipoacusia neurosensorial asimétrica con caídas en las frecuencias agudas. En la logaudiometría habrá mala discriminación fonémica (50%), llegando a observarse regresión fonémica en algunas ocasiones. El reflejo estapediales podrá estar ausente en la impedanciometría y/o la prueba de tone decay positivo. En los potenciales auditivos de tallo cerebral habrá retardo de las latencias, llegándose a encontrar la onda I pero estarán ausentes la onda III-V (>95%), con diferencia de latencia de la onda V en ambos oídos 0-4 – 3.2 mseg. En cuanto a los estudios de imagen, por medio de la resonancia magnética se considera el gold estándar, ya que puede detectar tumores desde 1 mm de tamaño.



En la historia natural del tumor, hasta el 75% no crecen, por lo que requieren solo de seguimiento. El tratamiento se reserva para los tumores que aumentan de tamaño ≥ 2 cm de dimensión. El tipo de abordaje quirúrgico dependerá del tamaño del mismo:

1. Fosa media: tumores <1.5 cm, es la mejor opción para preservar la audición.
2. Retrosigmoideo: tumor >1.5 cm
3. Translaberíntico: cualquier tamaño tumoral. ^{4,5 25,31}

SÍNDROME DE WAARDENBURG

Descrito por primera vez por Waardenburg en 1951. El síndrome de Waardenburg (WS) es el tipo más común de pérdida auditiva sindrómica autosómica dominante con penetrancia reducida, expresividad variable y con heterogeneidad genética. Se caracteriza principalmente por la asociación de hipoacusia y anomalías de la pigmentación, incluyendo parches despigmentados de la piel y el cabello, ojos azules brillantes o irides heterocromáticos. La incidencia del tipo 1 es 1 / 212,000, pero debido a la variabilidad clínica del síndrome se especula que la incidencia real de la población es 1/42,000. Las estimaciones sugieren que el síndrome se encuentra en aproximadamente 2-5% de todas las personas con hipoacusia hereditaria, y en 0.9-2.8% de la población con hipoacusia. Afecta por igual ambos sexos.

Se ha clasificado en cuatro fenotipos principales basados en características físicas. El tipo 1 se caracteriza por presentar distopia cantorum, hipoacusia neurosensorial, poliosis (20-40%), hipertelorismo (10%), telecanto, base ancha de la nariz, sinofris (50%), heterocromía del iris (20%). En el tipo 2 es más frecuente la hipoacusia neurosensorial, sin embargo, en el 42% se encuentra sinofris, base ancha de la nariz y heterocromía del iris, no hay distopia cantorum. Hay compromiso neurológico en el tipo

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 6 de 25		

3, también malformaciones musculares y esqueléticas, poliosis, heterocromía del iris o isocromía, hipopigmentación de la piel, hipoacusia y mutismo. El tipo 4 se asocia con la enfermedad de Hirschsprung, asimetría facial (3%), malformaciones óseas, ambliopía mielomeningocele, estrabismo, glaucoma, catarata congénita y retraso motor.

La hipoacusia se encuentra en el 60-75% en el tipo 1 y hasta en el 78-91% en el tipo 2, esta suele ser neurosensorial y de forma bilateral y se debe a la ausencia del órgano de Corti y estría vascular con ausencia de los melanocitos. Son varios los patrones audiométricos que se pueden encontrar:

1. Restos auditivos de forma uni o bilateral en las frecuencias graves (más frecuente en el tipo 1)
2. Pérdida auditiva de forma uniforme de perfil plano en las frecuencias graves y medias, con mejora en las frecuencias agudas (más frecuente en el tipo 2)
3. Perfil en cubeta o forma de "U" entre las frecuencias de 1000-4000 Hz.

Tipo 1 y tipo 3 WS son causados exclusivamente por mutaciones del gen PAX3. El tipo 2 está asociado con mutaciones de los genes MITF (84,6%), SOX10 (14,0%) y SNAI2 (1,5%). Tipo 4 es causada por mutaciones de los genes SOX10 (70,9%), EDNRB (19,0%) y EDN3 (10,1%). El gen PAX está principalmente involucrado en el desarrollo de las células de la cresta neural en el oído interno. También las células que expresan el gen PAX3 contribuyen ampliamente a múltiples estructuras del oído interno, algunas de las cuales se consideran derivadas del epitelio ótico. El gen MITF es el segundo gen más común (28%). La hipoacusia sensorineural se encuentra en aproximadamente el 90% de los pacientes con esta mutación, siendo más prevalente y más grave que en PAX3. El gen MITF participa y regula el proceso de crecimiento de las células de la cresta neural, especialmente la supervivencia, la proliferación y la diferenciación del melanocito. El gen SOX10 es un factor clave de transcripción del desarrollo de la cresta neural, desempeñando un papel crucial en el desarrollo de los melanocitos y los ganglios intestinales.



Para el diagnóstico existen criterios mayores y menores; el cual se realiza con 1 criterio mayor ó 2 menores.

- Criterios mayores:

Hipoacusia neurosensorial congénita
 Alteración de pigmentación de pelo/cejas.
 Alteraciones de pigmentación del iris
 Antecedente heredo-familiar de primer grado afectado

- Criterios menores:

Puente nasal ancho
 Lesiones cutáneas hipopigmentadas
 Sinofris ^{4,5,26,31}

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 7 de 25		

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

El síndrome de Cornelia de Lange es una anomalía congénita múltiple que se caracteriza por retraso mental, una apariencia facial distintiva, retraso del crecimiento pre y postnatal, hirsutismo, pies y manos pequeños o raramente anomalías severas en las extremidades. Otros hallazgos incluyen enfermedades congénitas cardíacas, malformaciones renales, hipoplasia genital, problemas ortopédicos, paladar hendido, reflujo gastroesofágico, miopía, varios grados de retardo en el lenguaje, problemas de conducta o psiquiátricos.



La prevalencia es variable según los estudios publicados, oscilando entre 1:62.000, 1:45.000 nacimientos. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, existen casos familiares con un patrón de herencia dominante, incluyendo casos con mosaicismo germinal. Se describió el primer gen asociado al Síndrome de Cornelia de Lange, denominado NIPBL, posteriormente se identificaron dos genes más el SMC1A9-11 y el SMC310. Todos ellos tienen en común el codificar proteínas implicadas en el Complejo de Cohesinas, y han dado lugar a un nuevo tipo de enfermedades denominadas "Cohesinopatías" que por el momento incluyen al Síndrome de Cornelia de Lange y al Síndrome de Roberts.

La mayoría de los pacientes cursan con alteraciones audiológicas debido a hipoacusia neurosensorial, hipoacusia conductiva secundaria a la persistencia de otitis media con efusión o ambas. La combinación de todas estas características clínicas y síntomas llevan a clasificarla en 3 rangos fenotípicos de leve a severa.^{4,5,27,28,29}

SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

El síndrome de delección 22q11.2 (22q11DS), incluyendo Di George y el síndrome velocardiofacial, es el síndrome más frecuente de microdelección humana, que ocurre entre 1: 6000 y 1: 2000 nacidos vivos. La supresión produce hipoplasia de los arcos branquiales en el útero, dando lugar a anomalías en las estructuras derivadas de ellos. Por lo tanto, 22q11DS se caracteriza como un síndrome altamente variable de hallazgos, incluyendo pero no limitados a cardiopatía congénita, hipoparatiroidismo, inmunodeficiencia, trastornos neurocognitivos, paladar hendido e insuficiencia velofaríngea.

La disfunción de la trompa de Eustaquio debido a la mala función del paladar y la inmunodeficiencia debida al deterioro del desarrollo tímico predispone a otitis media crónica, lo que conlleva una pérdida auditiva conductiva en estos pacientes.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 8 de 25

La pérdida auditiva neurosensorial también se ha reportado en estos pacientes, pero la etiología es menos clara. Funke y cols. Demostraron en un modelo murino que el factor de transcripción T-box 1 (TBX1), cuya expresión está alterada en 22q11DS, es necesario para el desarrollo normal del oído interno y medio. Independientemente del tipo, la pérdida auditiva no reconocida puede conllevar demora en el lenguaje y el desarrollo cognitivo en paciente con 22q11DS. Hay una gran discrepancia en la literatura con respecto al porcentaje de pacientes de 22q11DS que sufren de pérdida de audición, que van desde el 40% hasta el 75%. El principal hallazgo es que la pérdida auditiva ocurre en el 38% de pacientes pediátricos con 22q11DS, la pérdida auditiva conductiva es el tipo más común (68%). Estudios sobre 22q11DS reportaron tasas de prevalencia mucho más altas en población pediátrica de alrededor del 75%, pero estudios más recientes informaron tasas entre alrededor de 40 y 50%.^{2,4,5,31}



ESPECTRO FACIO-AURÍCULO-VERTEBRAL.

El espectro facio-aurículo-vertebral (FAV), también denominado síndrome de Goldenhar o síndrome del primer y segundo arcos branquiales, es un complejo de anomalías craneofaciales y vertebrales principalmente. Fue descrito originalmente por Von Arlt, pero no fue considerado hasta 1952, cuando Goldenhar reportó 3 nuevos casos de este complejo que fue referido posteriormente con su nombre.

En 1990, Gorlin et al. Extendieron las especificaciones a un complejo que incluía un síndrome FAV, con microsomía hemifacial, disostosis otomandibular, así como al síndrome de Goldenhar y otras anomalías del primero y el segundo arcos branquiales. La malformación eje de este complejo es la microtia, e incluso puede ser la única manifestación, sin embargo, habitualmente se puede encontrar asociada a hipoplasia mandibular, malformaciones vertebrales y a otras manifestaciones sistémicas.

Su incidencia es variable en diferentes regiones, y se considera de 1:500 hasta 1:3000 recién nacidos vivos (RNV). En México se ha reportado de 1:1500 RNV. Es más frecuente en los varones, con una relación 2:1.

Dentro de las malformaciones craneofaciales encontramos: microcefalia, asimetría facial, paladar hendido, paladar hendido submucoso, labio y paladar hendido, parálisis facial, ptosis palpebral y hemangioma capilar en piel de la región occipital. Las malformaciones costovertebrales encontradas fueron vértebras en cuña, en mariposa, hemivértebras y fusiones costales. En el sistema urinario fueron: hipoplasia renal, agenesia renal, quiste renal, vejiga lobulada, megaureter y doble sistema colector; y en genitales hipospadias y criptorquidia. En las extremidades fueron la polidactilia y la camptodactilia, y las oftalmológicas: microoftalmía y coloboma del párpado. Con respecto a las malformaciones cardíacas encontramos: comunicación intraatrial y aneurisma del septum intraatrial, un paciente presentó ano imperforado y otro hemiparesia espástica. El 75% de los pacientes tenían un adecuado desarrollo intelectual y del lenguaje, el 16,8% presentaron retraso del lenguaje, y el 8,2% discapacidad intelectual.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 9 de 25		



Algunos factores prenatales han sido implicados como factores de riesgo, embarazos múltiples, anemia, edad materna avanzada, amenaza de aborto, influenza en el primer trimestre, DM tipo 1 o 2, y algunos medicamentos como la isotretinoína. Con respecto a la presencia de antecedentes familiares de microtia, la prevalencia es alta, ya que fue cercana al 25%.

Experimentos con inactivación de genes han identificado algunos que son necesarios para la formación de los componentes del oído medio, como la son la ET-1 y el FGF-8, que probablemente median interacciones mesenquimales epiteliales; otros genes, Eya1, Prx1, Hoxa1, Hoxa2, Dlx1, Dlx2, Dlx5 y el Gsc, han estado implicados en los procesos de modelado y morfogénesis de los derivados mesenquimatosos. La expresión génica de Tbx1 tiene un papel fundamental en la formación del oído externo y medio en los ratones. El hecho de que el resto de sistemas involucrados en el espectro FAV también dependan del tejido mesenquimatoso nos hace pensar que sí es probable que estos mismos genes estén involucrados en la presentación de malformaciones diferentes a la microtia, sin embargo, tampoco se puede descartar la posibilidad que otros genes tengan relación con las mismas.^{4,5,6,31}

MUCOPOLISACARIDOSIS

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de más de 40 trastornos heredados originadas en errores innatos del metabolismo de los glucosaminoglicanos, también llamados mucopolisacáridos, que producen acumulación progresiva de estas moléculas en los lisosomas de las células del tejido conectivo, incluido cartílago y hueso. Son causadas por la deficiencia de las enzimas lisosomales que los degradan, ya que rompen las largas cadenas de polisacáridos en unidades menores dentro del lisosoma. Los fragmentos resultantes son nuevamente degradados por hidrólisis secuenciales de sus terminaciones; las hidrolasas que intervienen en este proceso son diez y su deficiencia produce depósito intralisosomal de glicosaminoglicanos incompletamente degradados, los cuales son almacenados en el citoplasma alterando la fisiología celular. Entre los más frecuentes están dermatán sulfato, queratán sulfato, heparán sulfato y condroitin sulfato. Actualmente se han descrito 7 subtipos de MPS con diferente prevalencia.

Desafortunadamente en muchos países del continente, es difícil el cálculo de la frecuencia de estas enfermedades, porque generalmente solo se diagnostican algunos casos que usualmente corresponden a los casos más graves, siendo poco diagnosticados los casos leves. La bibliografía reporta una incidencia variable de 1 en 100 000 neonatos vivos, y de 1 en 10 000 a 25 000 recién nacidos vivos para Estados Unidos y Europa, siendo el más frecuente el tipo III (Sanfilippo). La ocurrencia en Australia es 1 en 107 000 nacidos vivos para síndrome de Hurler, 1 en 320 000 para síndrome de Hunter, 1 en 58 000 para síndrome de Sanfilippo, 1 en 640 000 para síndrome de Morquio y 1 en 320 000 para síndrome de Marotiaux-Lamy.^{4,10,11,12,31}

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 10 de 25		



En cuanto al punto de vista audiológico, casi todos estos pacientes sufren de hipoacusia (conductiva o neurosensorial) en algún grado de severidad, por lo que es importante ofrecer tanto diagnóstico como tratamiento oportuno. Ambos tipos de pérdida pueden darse por diferentes factores, ya sea por otitis medias (serosas, crónicas o de repetición) o por deformidades óseas maxilares en el caso de que la hipoacusia sea conductiva; o por acumulación de glucosaminoglicanos a nivel coclear, nervio auditivo y tallo cerebral en caso de que sea neurosensorial. Se sugiere la implementación de un examen audiológico de rutina desde los primeros 6-12 meses.

SÍNDROME DE HURLER-SCHEIE (MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I)

Resultante de deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa y diferentes mutaciones (que conllevan a variaciones en la severidad de la enfermedad) por herencia autosómica recesiva.

Es el fenotipo más severo de las mucopolisacaridosis. Incluye retraso del crecimiento apreciable entre los 6 y 18 meses de edad, junto con regresión psicomotora y llamativos cambios dismórficos: Cráneo y cara: macrocefalia (escafocefalia). A veces hidrocefalia, posiblemente por acumulación de metabolitos en las meninges. Ocasionalmente quistes aracnoideos. Silla turca deforme en bota o J. Facies tosca con deformidad progresiva, destacando los labios gruesos, la nariz ancha y aplastada, las alas de la nariz separadas, las narinas grandes, hipertelorismo, pliegues epicánticos internos y opacidad corneal. Frecuente exoftalmos, retinitis pigmentarias, sordera y rinitis mucosa rebelde. En la boca se comprueba macroglosia, rebordes alveolares, gruesos, hipertrofia gingival, mala implantación y excesiva separación de los dientes. Cuello: corto. Tórax: costillas ensanchadas, en espátula, hipertriosis en espalda. Cifosis toracolumbar. Soplo cardíaco de aparición más tardía por infiltración de las válvulas, lo que puede conducir a insuficiencia cardíaca. Abdomen grande con diástasis de rectos, hernia umbilical y hepatoesplenomegalia. Frecuente hernia inguinal, con posible recidiva después del tratamiento quirúrgico. Extremidades: en especial a partir de los 2 años de edad es llamativa la limitación de movilidad en las articulaciones, más de la extensión que la flexión, sobretodo en manos (aspecto tosco y flexionados en garra), codos, hombros y caderas. El sustrato anatómico-radiológico es una disostosis múltiple, ensanchamiento diafisario de los huesos tubulares, irregular en la metáfisis y metacarpianos característicos en botella. Pies anchos y toscos. Raquis y pelvis: vértebras pequeñas, ovas, con prominencia de su parte anterior, que les confiere silueta de cuña, a buscar sobre todo en la radiografía lateral de zona lumbar. Nervioso: regresión progresiva, con dificultad creciente para los movimientos hasta hacer imposible la deambulacion. Deterior psíquico evidente a partir de los 2 años de edad.

En el aspecto audiológico, generalmente cursan con hipoacusia conductiva progresiva como resultado de otitis media crónica. La nasofaringe deforme y la aumentada

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 11 de 25		

susceptibilidad a enfermedad de vías aéreas altas llevan a una infección de oído medio. Algunos pacientes tienen una hipoacusia neurosensorial. Los huesos temporales muestran desarrollo inadecuado con neumatización incompleta. Las celdillas del tegmen y epitimpano se encuentran llenas de tejido reticular mesenquimatoso. La membrana mucosa del oído medio es alta y papilomatosa lo que bloquea el nicho de la ventana oval y redonda. También se ha visto implicada una disfunción de las células ciliadas.

Es posible la detección prenatal valorando el déficit enzimático en las células amnióticas y lo mismo para los portadores heterocigóticos (leucocitos y cultivo de fibroblastos). El cuadro clínico debe confirmarse con la determinación de mucopolisacáridos en orina y de forma más definitiva al cuantificar la deficiencia de alfa-L-iduronidasa en leucocitos y fibroblastos.

El tratamiento incluye consejo genético, trasplante de médula ósea, cuidados ortopédicos y quirúrgicos.

SÍNDROME DE HUNTER (MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II)



Es causado por la deficiencia de iduronato-2-sulfatasa ligado a alteraciones en el depósito lisosomal, ligado a cromosoma X, que conllevan a depósitos de sulfatos de dermatán y de heparán, generando disfunción orgánica tisular. Destaca la transmisión recesiva ligada al X, con afectación de un gen localizado en Xq27.3-q28, que produce una anormal acumulación de los glicosaminoglicanos heparán sulfato y dermatán sulfato.

Las características típicas incluyen baja estatura, deformidades craneales, cuello corto, rasgos faciales toscos, anomalías vertebrales y cardíacas, hepatoesplenomegalia, hernia umbilical, alteraciones de la vía aérea.

Según la gravedad hay dos tipos: mucopolisacaridosis IIA: que es precoz, con afectación nerviosa e insuficiencia cardíaca fatal antes de los 20 años de edad; y la mucopolisacaridosis IIB: de comienzo tardío, poca o nula afectación neuropsíquica y posible supervivencia hasta los 60 años; la talla final oscila entre 160 y 150cm.

Se ha visto que se acompaña de hipoacusia (conductiva o neurosensorial, de severidad variable) en 25 a 50% de los pacientes, además las otitis medias recurrentes, pueden provocar o agravar el grado de hipoacusia. Este tipo de MPS es el único en el que se han realizado estudios en donde se describe que la función vestibular se encuentra disminuida de forma bilateral.

Para el diagnóstico, los datos clínicos y radiológicos se confirmarán con el aumento de heparán sulfato y dermatán sulfato en orina.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 12 de 25		

Sobre las consideraciones de rehabilitación generales, se cuenta con la adaptación de auxiliares auditivos y en los casos indicados, la prescripción de un implante coclear. Anteriormente el único tratamiento era mediante el trasplante de médula ósea. Recientemente el uso de terapia de reemplazo enzimático con genes humanos recombinantes de iduronato-2-sulfatasa humana (12S); mediante el fármaco sueco ElaprasedTM [idursulfasa]) ha sido efectivo para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo II. En un estudio con experimentación animal demostró una mejoría en el umbral de audición, corroborada mediante potenciales auditivos de tallo cerebral en ratones después de 5 y 10 semanas de tratamiento enzimático; así como una mejoría (en lo que respecta a ocupación de oído medio) en estudios tomográficos. 4,5,7,8,9,31

SÍNDROME DE TURNER



El síndrome de Turner (ST) es causado por una delección parcial o total de un cromosoma X, que ocurre en 1:2000 a 1:5000 mujeres nacidas vivas. La pérdida de audición es una de sus principales manifestaciones clínicas. Aproximadamente la mitad de los sujetos tienen un cariotipo 45X; y de un 20% al 30% tienen mosaicismo, el resto tiene anomalías estructurales. Sin embargo, hay pocos estudios que investigan este problema.

La pérdida total o parcial del cromosoma X hace las manifestaciones fenotípicas del ST, que incluye baja estatura, cuello membranoso, baja línea del pelo posterior, cúbito valgo, malformaciones cardíacas (coartación de la aorta, dilatación de la raíz de la aorta), malformaciones renales (riñón en herradura), y disgenesia ovárica.

Recientemente algunos estudios, han descrito el papel del SHOX (homeobox que contiene el gen para estatura corta) en la fisiopatología de los problemas de estatura y de la audición en el ST.

El gen SHOX pertenece a una familia de genes homeobox, reguladores de la transcripción, y los controladores clave del proceso de desarrollo. Se expresa dentro de la faringe que implica el primer y segundo arcos del embrión a partir de las seis semanas de embarazo. Estos arcos se convierten en el maxilar, mandibular y los huesecillos del oído medio; los músculos que intervienen en la apertura de la trompa de Eustaquio, amortiguación de sonidos, la masticación, la modulación de la tensión del paladar blando, el cambio de las expresiones faciales y la mayor parte de la lengua y oído externo. Por lo tanto, en pacientes con ST, la haploinsuficiencia de la expresión de SHOX es una posible explicación de las características tales como un paladar alto, orejas prominentes, otitis media crónica, apnea obstructiva del sueño, aumento de la sensibilidad al ruido y problemas tales como aprender a succionar, soplar, comer, y articular.

De la asociación de la otitis media, la pérdida de audición y ST se tuvo conocimiento a principios de los 60, siendo confirmado por estudios posteriores.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 13 de 25

La hipoacusia en el síndrome de Turner puede ser conductiva, sensorineural, o mixta. Al menos el 25% de los adultos han cursado con pérdida que requiere auxiliares auditivos. La otitis media recurrente es común, presumiblemente como resultado de la estructura y función anormal de la trompa de Eustaquio. Las infecciones recurrentes llevan a la cicatrización de la membrana timpánica y la pérdida de audición conductiva, que puede ocurrir incluso en la primera infancia. A medida que las mujeres afectadas crecen, se vuelven susceptibles a la hipoacusia sensorineural progresiva que puede estar relacionado con el envejecimiento prematuro.

La presencia de hipoacusia conductiva se ha estimado en un 80% de los casos, con disfunción de trompa de Eustaquio y otitis media que afecta hasta al 88% de los pacientes. Además de eso, el síndrome de Turner también se asocia con anomalía del estribo.

Los trastornos del oído medio en el ST son por lo tanto, secundarias a anomalías en la anatomía del oído, tales como: (1) hipoplasia linfática causando derrame linfático persistente en el oído medio con alteración en la aireación y drenaje; (2) anomalía en la trompa de Eustaquio; (3) hipotonía del músculo tensor del velo palatino; y (4) braquicefalia con un paladar ojival causando trompas de Eustaquio anormalmente horizontales, y la posible disfunción del paladar.

Además de las consideraciones anteriores, la incidencia de colesteatoma es más alta que en la población general, siendo bilateral en el 90% de los casos y se diagnostica en la edad media de 15,5 años.



La hipoacusia sensorineural por lo general comienza en la edad adulta tardía, en la infancia temprana se presenta de modo gradual, progresiva y es una de las principales características del síndrome de Turner. En la literatura especializada, la incidencia de la pérdida de audición neurosensorial para las poblaciones de pacientes de hasta 42 años de edad, llega a un rango del 11% al 67%. No obstante, en un estudio, el 90% de 44% de adultos con síndrome de Turner tenía pérdida auditiva neurosensorial. La pérdida fue clínicamente significativa en las dos terceras partes de los individuos, y el 27% de ellos requirieron auxiliares auditivos.

La incidencia de hipoacusia neurosensorial varía entre el 16% -60% de las pérdidas de frecuencias medias al 11% -40% de las pérdidas de altas frecuencias. Aunque el patrón de audiometría clásica en el TS es la hipoacusia en frecuencias medias, algunos autores han reportado mayor incidencia de patrón de alta frecuencia.^{4,5,13,31}

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta (OI) es una de las enfermedades óseas hereditarias más comunes, con una prevalencia estimada de 1 de cada 10.000 a 20.000 nacimientos.

Se caracteriza por una disfunción generalizada del tejido conjuntivo y tiene una presentación clínica variable, que incluye características como el incremento de la susceptibilidad a las fracturas óseas, deformidades esqueléticas, laxitud articular, esclerótica azul, dentinogénesis imperfecta e hipoacusia.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 14 de 25

Sillence y col. distinguieron inicialmente 4 tipos de OI, dependiendo de si el fenotipo de la enfermedad era leve, letal, severo o moderado. Posteriormente se definieron otros 4 tipos de enfermedad, de moderada a severa (tipos V a VIII). La OI deriva de las mutaciones que implican a los genes responsables de la síntesis del colágeno de tipo I, o procesamiento intracelular, conociéndose 7 genes hasta la fecha. Casi el 90% de los pacientes con diagnóstico clínico de OI tienen una mutación autosómica dominante transmitida e identificable en los genes COL1A1 o COL1A2, codificando las cadenas de colágeno de tipo I $\alpha 1$ y $\alpha 2$, respectivamente.

Aproximadamente el 3-5% de los casos de OI se transmiten como característica autosómica recesiva, y se asocian a las formas severa/letal de la enfermedad (tipos VII y VIII). Existen mutaciones asociadas en los genes que codifican la CRTAP (proteína asociada al cartílago), P3H1/LEPRE1 (3prolil-hidroxilasa 1), PPIB (citofilina B) y HSP-47 (proteína chaperona), responsables del procesamiento intracelular del colágeno de tipo I.

Actualmente el tratamiento se basa principalmente en la administración de bifosfonatos, que es eficaz para disminuir las fracturas y las crisis dolorosas e incrementar la movilidad.



La rehabilitación psiquiátrica y la cirugía ortopédica quedan reservadas a los tipos moderados/severos. La prevalencia se asociada a hipoacusia en estudios familiares oscila entre el 37 y el 64%, siendo la prevalencia reportada en los estudios de poblaciones internacionales del 45 al 58 %.

La hipoacusia asociada a la OI es generalmente bilateral y se desarrolla durante la segunda a la cuarta décadas de la vida. Normalmente comienza como una hipoacusia conductiva, con un desarrollo posterior de componente neurosensorial.

La hipoacusia neurosensorial aislada se observa únicamente en la minoría de los pacientes. Aunque a menudo se ha reportado asociado a las mutaciones de COL1A1 y a los tipos más leves de la OI, no se ha demostrado científicamente una asociación entre las características de la hipoacusia y la mutación, o con los genes implicados en la OI. La evaluación de la imagen mediante TC o resonancia magnética muestra una desmineralización de la cápsula ótica.

No se comprende plenamente la etiología de la hipoacusia en la OI, aunque puede deberse a una atrofia de las células ciliadas de la cóclea y de la estría vascular, así como a una formación ósea anormal de la cóclea y las estructuras adyacentes.

Además la hipoacusia conductiva puede asociarse tanto a una fijación de la platina, como a osificación deficiente de los osículos con atrofia o fracturas de los pilares estapédicos o del martillo, una hipervascularización de la mucosa, o a lesiones de tipo otospongioso en la platina de los estribos que originen una fijación o discontinuidad de la cadena osicular.^{4,5,14,31}

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 15 de 25		

TRISOMIA 21

El Síndrome de Down (SD), también llamado trisomía 21, es la causa más frecuente de deficiencia intelectual identificable de origen genético. Se trata de una anomalía cromosómica que tiene una incidencia de 1 de cada 800 nacidos, y se han identificado varias causas, entre estas la edad materna. Es la cromosomopatía más frecuente y mejor conocida.

En el 95% de casos, el SD se produce por una trisomía del cromosoma 21 debido generalmente a la no disyunción meiótica en el óvulo. Aproximadamente un 4% se debe a una traslocación robertsoniana entre el cromosoma 21 y otro cromosoma acrocéntrico que normalmente es el 14 o el 22. Ocasionalmente puede encontrarse una traslocación entre dos cromosomas 21. Por último, un 1% de los pacientes presentan un mosaico, con cariotipo normal y trisomía 21.

La expresividad de los rasgos propios del síndrome es sumamente amplia y difiere de un sujeto a otro por la interacción compleja entre factores genéticos intrínsecos y medioambientales



Un ejemplo sería la variabilidad del coeficiente intelectual, que depende no sólo de la presencia de la T21, sino también del coeficiente de los padres, su escolaridad, tipo de crianza (hogar/ institucionalización).

Generalmente, el SD se sospecha al nacimiento o en el período neonatal. Los neonatólogos, pediatras, obstetras y enfermeras deben conocer los rasgos físicos característicos de esta entidad, para notificar a los padres tan pronto sea posible, sin demorar el diagnóstico en espera del resultado del estudio cromosómico.

Hall describió 10 signos comunes en el recién nacido con SD: cara chata (90%), reflejo de Moro débil (85%), hipotonía, hiperlaxitud articular, excesiva piel en la nuca y hendiduras palpebrales hacia arriba (80%), displasia de cadera (70%), orejas pequeñas con hélices plegados y clinodactilia del quinto dedo (60%) y pliegue palmar único (45%). Al menos 4 de las características citadas existen en todos los neonatos con SD, mientras que 6 o más están presentes en un 89%.

Los niños con Trisomía 21 presentan unos rasgos craneofaciales típicos entre los que se incluyen pabellones auriculares micróticos y de implantación baja, conductos auditivos externos (CAEs) estenóticos, macroglosia relativa, estrechamiento de faringe e hipoplasia medifacial, caracterizada por la malformación de la trompa de Eustaquio y el paladar corto. Algunas de estas alteraciones son responsables de la frecuente asociación de patología otorrinolaringológica en estos pacientes

Los trastornos auditivos son muy frecuentes en los pacientes con SD con una prevalencia que oscila entre un 63-90% de los mismos, sobre todo una hipoacusia de

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 16 de 25

transmisión por otitis serosa o impactación de cerumen debido a la presencia de CAEs estrechos.

Alrededor del 50% de los niños con SD tiene hipoacusia conductiva, neurosensorial o mixta, con todos los grados, desde leve a grave.

La mayoría cursa con hipoacusia conductiva y sólo el 4% de los niños presenta sordera neurosensorial. La enfermedad del oído medio es la causa más común de hipoacusia y se vincula con una alta frecuencia de infecciones respiratorias de la vía aérea superior y la mayor viscosidad del cerumen que presentan los afectados.

Los signos y síntomas de la otitis media aguda pueden ser de difícil detección en los niños con SD, en parte debido a la estrechez del conducto auditivo externo

Estudios recientes muestran que niños de 2 meses a 3 años de edad presentan audición normal en el 34% de casos, el 28% tiene sordera unilateral y un 38% padece sordera bilateral

La relación entre la audición y los problemas de adquisición y elaboración del lenguaje en niños con SD indica la necesidad de afrontar este problema en forma inmediata, especialmente en lo relativo a la hipoacusia de conducción secundaria a otitis media serosa, colesteatoma, estenosis del conducto auditivo externo (CAE) o impactaciones ceruminosas en el CAE.



Las malformaciones de la cadena osicular y del oído interno, con la consiguiente hipoacusia mixta/neurosensorial son más frecuentes que en la población general.

En las pruebas de imagen mediante tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM) a los hallazgos habituales de estenosis del CAE, pobre neumatización mastoidea, se suma la presencia de malformaciones de oído interno de forma frecuente. Habitualmente las estructuras del oído interno son hipoplásicas, siendo las malformaciones vestibulares particularmente frecuentes, y una pequeña isla de hueso del canal semicircular lateral parece bastante típica.^{18,19,20,21,22,31}

SÍNDROME DE STICKLER

Se trata de un trastorno hereditario autosómico (la mayoría de las veces dominante) del tejido conectivo que pertenece a las llamadas colagenosis. Se estima que su incidencia aproximada es de 1 caso en cada 10,000 nacimientos y es considerada la enfermedad del colágeno más frecuente en Europa y América.

El síndrome de Stickler se ha descrito a causa de la mutación de 4 genes que controlan la síntesis de colágeno 2 (humor vítreo, cartílago y discos intervertebrales), 9 (cartílago articular, córnea y humor vítreo) y 11 (similar al cartílago tipo 2) y por consiguiente es fenotípicamente muy variable en su expresión. Estos tres tipos de colágeno están presentes en la cóclea. Mutaciones en colágenos 2 y 11 corresponden a herencia autosómica dominante, mientras que en el colágeno 9 es recesiva. Por lo anterior, es recomendable investigar a los familiares del paciente con diagnóstico de síndrome de Stickler.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 17 de 25

Se ha clasificado en 4 tipos en dependencia del gen mutado y las manifestaciones clínicas:

- Síndrome de Stickler tipo I: a causa de la mutación del gen COL2A1, es el tipo más frecuente (75%). Cursa con manifestaciones oculares, craneofaciales, audiológicas y articulares.
- Síndrome de Stickler tipo II: mutación del gen COL11A1, mucho menos frecuente que el anterior, cursa con un síndrome completo pero la artropatía no está necesariamente presente.
- Síndrome de Stickler tipo III: mutación del gen COL11A2, afecta articulaciones y oídos sin dañar los ojos. También conocido como displasia oto-espondilomegalepifisiaria.
- Síndrome de Stickler tipo IV: mutación del gen COL9A1, cursa con hipoacusia neurosensorial, miopía con vitreorretinopatía y displasia epifisial.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Stickler son muy variadas y los motivos de consulta suelen variar con la edad del paciente.

Manifestaciones craneofaciales: cara plana, puente nasal ancho o plano, mejillas planas por hipoplasia malar, filtrum largo, retrognatia y/o micrognatia, paladar hendido o hendido submucoso, úvula bifida, paladar corto, maloclusión dental, erupción dental precoz o dientes neonatales, anomalías del esmalte, adoncia u oligodoncia.

Manifestaciones oculares: cataratas precoces o incluso congénitas, miopía temprana generalmente alta, congénita y de -3 o más dioptrías, alto riesgo de desprendimiento de retina, pigmentación perivascular retiniana con adelgazamiento de la misma por degeneración, astigmatismo, buftalmia, subluxación del cristalino, glaucoma, estrabismo, epicanto, anomalía vítrea y ceguera.

Manifestaciones osteoarticulares: epífisis planas, ensanchamiento metafisiario y epifisiario, coxa valga, protrusión acetabular, epifisiolisis de la cabeza femoral, osteonecrosis avascular de la cabeza femoral, hipoplasia de los huesos pélvicos, genu valgo, acortamiento rizomélico, braquidactilia, escoliosis, cifosis, platiespondilia, placas terminales vertebrales irregulares, espondilolistesis, hendidura coronal vertebral, aspecto marfanoide, adelgazamiento de la cortical, osificación desarmónica de los huesos del carpo, pertus carinatum o excavatum, hiper movilidad articular, hipotonía, amiotrofia o agenesia muscular, artrosis de inicio precoz y crepitaciones articulares.

Manifestaciones audiológicas: hipoacusia conductiva debido a disfunción de la trompa de Eustaquio secundaria a paladar hendido o por displasia de la cadena osicular, hipoacusia neurosensorial progresiva que afecta frecuencias altas, hipoacusia mixta, otitis media.

Otras manifestaciones: prolapso mitral, retraso mental y delgadez.



Se ha sugerido que el diagnóstico debe considerarse en pacientes que presenten 2 o más hallazgos clínicos de las categorías mencionadas. Como se mencionó anteriormente, el subtipo más frecuente es el tipo 1, para el que Rose propuso criterios diagnósticos en el año 2005. Consta de criterios mayores (2 puntos) y menores (1 punto). Se exige un puntaje mínimo de 5 puntos.



El diagnóstico diferencial se establece con otras enfermedades del colágeno como el síndrome de Wagner, la miopía de alto grado, el desprendimiento congénito de retina, la degeneración vitreoretiniana, el síndrome de Binder y la secuencia de Pierre-Robin (micrognatia, paladar hendido, glosoptosis).

En ausencia de un tratamiento etiológico, el único tratamiento es sintomático. En los primeros 12 meses de vida ya se actúa sobre los defectos del paladar duro. Oftalmológicamente, la corrección de los defectos de refracción es importante, así como la profilaxis del desprendimiento de retina. Se aconsejan medidas para disminuir el impacto de la artrosis precoz y en algunos casos se recurre a la artroplastia. Es recomendable un control anual para detectar las posibles complicaciones que pudieran surgir. Se recomienda un manejo multidisciplinario, en el que debe estar incluida la valoración audiológica periódica, y donde en caso necesario se realizará la adaptación de auxiliares auditivos y se indicará terapia de lenguaje^{4,5,16,31}.

<p>Anormalidades orofaciales (máx. 2 puntos)</p> <p>2 puntos</p> <p>1 punto</p>	<p>Paladar hendido (abierto, submucoso o úvula bífida)</p> <p>Facies característica (hipoplasia malar, puente nasal ancho o bien plano, micro/retrognatia)</p>
<p>Anormalidades oculares (máx. 2 puntos)</p> <p>2 puntos</p>	<p>Cambios vítreos característicos o anomalías retinianas (degeneración reticular, perforación, desprendimiento, desgarro)</p>
<p>Anormalidades auditivas (máx. 2 puntos)</p> <p>2 puntos</p> <p>1 Punto</p>	<p>Hipoacusia neurosensorial</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad <20: umbral > 20 dB en 4-8 kHz. - Edad 20- 40: umbral > 30 dB en 4-8 kHz. - Edad > 40: umbral > 40 dB en 4-8 kHz. <p>Membrana timpánica hipermovible</p>
<p>Anormalidades esqueléticas (máx. 2 puntos)</p> <p>1 punto</p> <p>1 punto</p> <p>1 punto</p>	<p>Fracaso de la cabeza femoral (epifisiolisis, Legg-Calve-P.)</p> <p>Artrosis radiográfica antes de los 40 años</p> <p>Escoliosis, espondilolistesis, deformidad cifótica similar a la de la enfermedad de Scheuermann}</p>

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 19 de 25		

Historia familiar/ datos moleculares 1 punto	Familiares de primer grado afectados o presencia de mutaciones COL2A1, COL 1 A1, COL1A2, asociadas al síndrome de Stickler
Requisitos diagnósticos	5 o más puntos Al menos una manifestación mayor (2 puntos) Ausencia de manifestaciones sugestivas de una más grave displasia esquelética o de otro síndrome (p. ej. Estatura < percentil 5)

SÍNDROME DE USHER



El síndrome de Usher (USH) es una enfermedad autosómica recesiva, con una prevalencia de 5/100 000 se caracteriza por la asociación de hipoacusia neurosensorial (HNS) y discapacidad visual debido a retinitis pigmentosa (RP). USH es la forma más común de sordo-ceguera. Sin embargo, el hecho de que la edad promedio del diagnóstico de la RP sea a los 24 años en la forma USH 2 implica que un alto porcentaje por debajo de esta edad estén diagnosticados con hipoacusia pero no con síndrome de Usher. Prevalencia de 3 a 6% de las hipoacusias congénitas; 50% de la población sorda y ciega. 1 de 1000 de niños con hipoacusia profunda. Este síndrome es más común en Suecia, cuya población se ha visto asociada a enfermedades auto inmunes.

Hay tres subtipos clínicos (USH1, USH2 y USH3) se distinguen en función de la gravedad y progresión de la hipoacusia neurosensorial y la presencia o ausencia de arreflexia vestibular y esta distinción se utiliza generalmente para guiar el diagnóstico molecular. USH1 es la forma más severa con HNS profunda congénita y arreflexia vestibular. USH2 es la forma clínica más común de la enfermedad, lo que representa más de la mitad de los casos USH y se caracteriza por hipoacusia neurosensorial moderada a severa congénita, con la función vestibular normal. En USH3, la HNS es progresiva con la función vestibular variable.

- Tipo 1: Hipoacusia congénita sensorineural severa a profunda, desarrollan retinitis pigmentosa antes de los 10 años, ausencia de respuesta vestibular, retraso del desarrollo psicomotor y ataxia posterior.
- Tipo 2: Hipoacusia congénita estable, moderada a severa principalmente para frecuencias agudas, desarrollo de retinitis pigmentosa de los 10 a los 20 años, respuesta vestibular normal.
- Tipo 3: Hipoacusia progresiva con desarrollo de retinitis pigmentosa, ambas en periodo variables, respuesta vestibular variable.

El laberinto óseo es normal en los 3 tipos, se ha encontrado degeneración de las células cocleares, del ganglio espiral y atrofia de la estría vascular

Se transmite por herencia autosómica recesiva. (Generalmente por consanguinidad). Con gran correlación de antecedentes familiares de hipoacusia. El gen del tipo II se localiza en la región distal del brazo largo del cromosoma 1q32-q41. El gen del tipo I se

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 20 de 25		

localiza en el cromosoma 11q13. A la fecha se han identificado 16 loci asociados con síndrome de Usher: 9 implicados en Usher tipo 1 (genes MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G y CIB2), tres en Usher tipo 2 (genes USH2A, GPR 98 y DFNB31) y 2 en Usher tipo 3 (genes CLRN1 y HARS).

Los síntomas oculares tempranos inician en los preescolares como ceguera nocturna, en el tipo 1 y en el tipo I2 antes de los 10 años desarrollan hemeralopía, para los 30 años la visión es buena la cual va decreciendo progresivamente hasta llegar a la ceguera en un 40% en la quinta década, 60% en la sexta década y 75% en la séptima década para todos los tipos. La pérdida de la visión tiene una variabilidad intrafamiliar. La exploración oftalmoscópica demuestra una pigmentación progresiva comenzando con una acumulación granular de pigmentos que dan la apariencia de espículas óseas, se extienden de la parte central a la periferia del fondo ocular. La ceguera está causada por la degeneración de células fotorreceptoras, dada por una alteración microtubular, los discos ópticos se tornan pálidos, las arteriolas se estrechan, en 20% se observa nistagmus moderados espontáneo en el tipo 1. Se debe realizar electroretinografía, electrooculografía, agudeza visual, medición de la adaptación a la oscuridad.

La mayoría de los pacientes tiene inteligencia y funciones neurológicas normales, aunque en el tipo 1 se ha descrito ataxia manifestada por retraso del desarrollo psicomotor comenzando la marcha a los 18 meses, con torpeza motora gruesa, presentan base de sustentación amplia, la coordinación de brazos y tronco es normal, la causa es incierta, se ha propuesto que su origen es laberíntico. También se han descrito alteraciones de imagen que sugieren origen central como atrofia cerebelosa y alteraciones del cerebro medio. En el tipo 2 no se observan alteraciones en la marcha. En el tipo 1 los pacientes llegan a presentar retraso mental y psicosis principalmente, presentándose como esquizofrenia, alucinaciones, agitación, depresiones cíclicas.

Audiometría:

Tipo I – curvas descendentes con respuesta solo en las frecuencias graves.

Tipo II – curvas típicamente descendentes con hipoacusia severa en frecuencias agudas y moderadas en el rango del habla.

Pruebas vestibulares:



Tipo I – respuestas disminuidas en pruebas calóricas, rotatorias y posturografía.

Tipo II – respuesta normal.

No existe una cura para el síndrome de Usher. Los tratamientos actuales se basan en aminorar la pérdida auditiva y la degeneración retiniana.^{4,5,15,29,31}

1.3 Laboratorio y Gabinete

Para el estudio integral de los pacientes con hipoacusia sindrómica, se requieren estudios generales de laboratorio, tales como biometría, hemática, química sanguínea, examen

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 21 de 25		

general de orina, etc. Y estudios especiales como electroencefalograma, electrocardiogramas, imágenes de columna, ultrasonido renal, tomografía, resonancia magnética, etc.

Se deberán solicitar estudios acordes con cada manifestación en específico.

A todos los pacientes deberán realizarse estudios audiológicos tales como: Audiometría tonal (ósea-aérea), logaudiometría, impedanciometría (timpanometría y reflejos estapediales), emisiones otoacústicas, potenciales auditivos de estado estable, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, pruebas vestibulares en caso necesario y en recién nacidos el tamiz auditivo.

1.4 Estudios Especiales

Los estudios moleculares, bioquímicos, de cariotipo y metabólicos entre otros deberán ser solicitados por el Servicio de Genética

1.5 Clasificación en su caso

- La sordera sindrómica se subdivide de acuerdo con el tipo de alteraciones fenotípicas con las que se asocia, como:
- Sordera hereditaria con malformaciones del oído externo.
- Sordera hereditaria con enfermedades del sistema tegumentario.
- Sorderas hereditarias con enfermedades oculares.
- Sorderas hereditarias con enfermedades del sistema nervioso.
- Sorderas hereditarias con enfermedades esqueléticas.
- Sorderas hereditarias con enfermedades renales.
- Sorderas hereditarias con otras alteraciones.

De acuerdo al tipo de herencia



- 1) Mendeliana (autosómica y ligada al X)
- 2) Multifactorial o poligénica
- 3) Cromosómica
- 4) Mitocondrial

7. Tratamiento

El tratamiento debe ir dirigido de acuerdo a las alteraciones particulares que presente cada síndrome en específico. En el caso del paciente con hipoacusia sindrómica, el manejo estará a cargo de un equipo multidisciplinario (audiólogo, genetista, otorrinolaringólogo, pediatra, etc)

1.6 Médico

La detección de la hipoacusia debe realizarse lo más tempranamente posible y realizar una intervención puntual para mejorar el desarrollo personal y social del afectado Los estudios

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
			Hoja: 22 de 25

audiológicos periódicos, son indispensables para poder documentar si la hipoacusia se mantiene estable o es progresiva, ya sea por causa del mismo síndrome o por otras comorbilidades. La adaptación de auxiliares auditivos en los casos que se requiera, constituye una herramienta fundamental en el tratamiento. Y en casos con hipoacusia profunda considerar la candidatura para recibir implante coclear. Se debe advertir a los pacientes como parte preventiva del tratamiento, evitar la exposición a ruido, control efectivo de procesos inflamatorios o infecciosos de vías respiratorias entre otros.

El asesoramiento genético constituye la clave circunstancial para la prevención de la transmisión del síndrome, así también es de relevante importancia la detección de grupos susceptibles

1.6.1 Medicamentos

El uso de medicamentos estará indicado en cada patología en particular y según las necesidades de cada caso y por el especialista que corresponda.

1.6.2 Rehabilitación

La rehabilitación o habilitación de la audición y del lenguaje, debe de llevarse a cabo lo antes posible, para mejorar la integración del sujeto a su entorno social.

7.1.3 Otros

1.7 Quirúrgico

En los casos donde la adaptación con auxiliares auditivos no brinden la ganancia auditiva suficiente para una buena comunicación, se valorará si el paciente puede ser candidato a implante coclear. La hipoacusia conductiva causada por malformaciones osculares puede corregirse a menudo quirúrgicamente. Se está desarrollando actualmente el uso de implantes activos en el oído medio o también sistemas de transmisión por vía ósea.³⁰

8. Evaluación del resultado

1.8 Cuantitativo

Mejoría en el promedio de tonos puros en la audiometría.

Mejoría en el porcentaje de discriminación en logaudiometría

1.9 Cualitativo

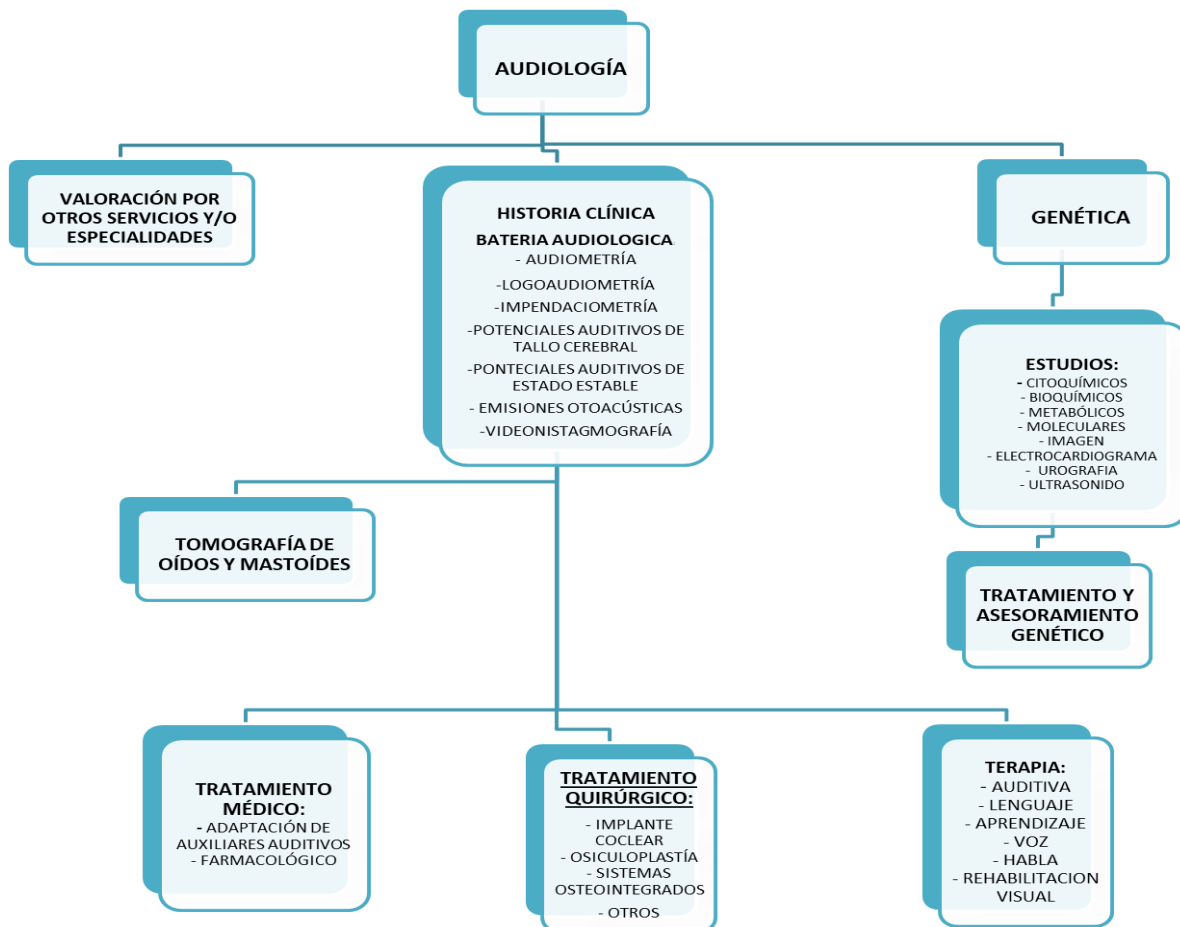
Mejoría en la calidad de vida y rehabilitación de la patología coclear.



9. Criterios de alta

Pacientes con habilitación auditiva adecuada y sin datos de progresión o modificación en su grado de hipoacusia. Pacientes que decidan su alta de manera voluntaria.

10. Anexos



1.10 Flujograma



	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 24 de 25		

1.11 Referencias bibliográficas y Guías clínicas específicas

1. Pablo Santos G, Fernando Sánchez, et al. Hospital Universitario de Salamanca. Capítulo 28 Hipoacusias de origen genético
2. P. Jiramongkolchai et al. /Prevalence of hearing loss in children with 22q11.2 deletion syndrome International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 87 (2016) 130e133.
3. B. Y. Huang, C. Zdzanki, M. Castillo. Hipoacusia Neurosensorial Adquirida en Pediatría: Causas Sindrómicas y Adquiridas (2012) AJNR Am J Neuroradiol 33:399–406.
4. Grundfast KM , Toriello H. Syndromic Hereditary Hearing Impairment. En: Pediatric Otology and Neurotology. Ed AK Lalwani and KM Grundfast. Lippincott-Raven. 1998.
5. Otolaryngol Clin North Am. 2015 December ; 48(6): 1041–1061. doi:10.1016/j.otc.2015.07.007. Genetics of Hearing Loss – Syndromic
6. L.A. Muñoz-Pedroza, M.L. Arenas-Sordo. Manifestaciones clínicas de 149 pacientes con espectro facio-aurículo-vertebral. Acta Otorrinolaringol Esp. 2013;64(5):359-362.
7. Saeed, H, Nichani, J., *et al.* Feasibility of cochlear implantation in Mucopolysaccharidosis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 77 (2013) 1255–1258. Elsevier, Irlanda.
8. Giugliani, R., Solano, M. *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America (2014), Genetics and Molecular Biology, 37, 2, 315-329, Sociedade Brasileira de Genética. Brazil.
9. Hong, S., Chu, H., *et al.* Auditory characteristics and therapeutic effects of enzyme replacement in mouse model of the Mucopolysaccharidosis (MPS) II (2012) American Journal of Medical Genetics Part A. Wiley Periodicals Inc, United States.
10. Kumar, P., Harit, P., Sarma, R. Audiological finding in morquio's disease. Indian Journal of Otology (2014) Vol. 20, Issue 2. India.
11. Gökdoğan, Ç., Altinyay S., Gökdoğan O, Tutar H, Gündüz B, Okur İ, *et al.* Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. CrossMark, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (2016); 82:281-4. Brazil.
12. Correa, N. Mucopolisacaridosis (2005) Programa de Educación Continua en Pediatría/ ASCOFAME (Asociación Colombiana de Facultades de Medicina). Sociedad Colombiana de Pediatría.
13. Cresio Alves y cols. Hearing loss among patients with Turner's syndrome: literature review. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80(3):257-263.
14. Pereira da Silva A, Feliciano T, Figueirinhas R, Almeida C. Osteogénesis imperfecta e hipoacusia. Descripción de 3 casos. Acta de otorrinolaringol Esp.2013; 64(6):423-427.
15. Jaijo, T. Estudio genético molecular del síndrome de Usher en España. Acta Otorrinolaringol Esp 2005; 56: 285-289
16. Riera, G. Riera, E. Síndrome de Stickler. Semin Fund Esp Reumatol. 2009; 10(3): 83-86
17. Flint P, Haughey B, Lund V. Cummings Cirugía otorrinolaringológica de cabeza y cuello. 5th edición. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010.
18. Morales-Angulo, S. Obeso Agüera, R. Servicio de ORL. Manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome de Down. C Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. Rev esp pediatr 2012; 68(6): 429-433

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SAF-01
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE		Rev. 04
	Hoja: 25 de 25		

19. Marder E, Dennis J. Medical management of children with Down's syndrome. *Curr Paediatr* 2001; 11:57d63.
20. Hall BM. Mongolism: A clinical and cytogenetic study. *Acta Paediatr Suppl* 1964; 154:1-95.
21. Källén B, Mastroiacovo P, Robert E, et al. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 65:160-166.
22. Hassmann E, Skotnicka B, Midro AT, Musiatowicz M. Distorsion products otoacoustic emissions in diagnosis of hearing in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 45(3):199-206.
23. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61(3):199-205.
24. Algarra MJ et al. Fisiología de la estimulación sonora por vía ósea y la importancia de la transmisión de las frecuencias agudas por vía ósea. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008;59 Supl. 1:3-6.
25. Otolaryngology– Head and Neck Surgery 2014, Vol. 151(1) 117–124. Audiovestibular Characteristics of Small Cochleovestibular Schwannomas in Neurofibromatosis Type 2.
26. Castro P. Ramos C. Revista de ciencias médicas. Vol 20 No 2. Caracterización de la hipoacusia en casos de síndrome de Waardenburg.
27. Deardoff MA, Adam MP. Conelia de Lange Syndrome Gene Reviews. Internet Seattle 2016.
28. Paola Marchisio , Angelo Selicorni b. Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange síndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 (2014) 1045–1048.
29. Mathur, P. Yang, J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochimica et Biophysica Act.* 1852 (2015) 406-420
30. S.J. Broomfield et al. Cochlear implantation in children with syndromic deafness. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77 (2013) 1312–1316
31. Gutiérrez T, Arenas S. Genética y Audiología. Ed Trillas. México. 2012. ISBN 9786071713742

Control de cambios

Revisión	Descripción del cambio	Fecha
02	Actualización de la imagen institucional, actualización del nombre del instituto, actualización del contenido	JUN 15
03	Transición del SGC de la Norma ISO 9001:2008 a la Norma ISO 9001:2015, actualización del contenido	MAY 18
04	Actualización de Imagen Institucional	DIC 20