

Otología y Neurotología

# Locus DFNB4 - acueducto vestibular dilatado - comportamiento audio-vestibular

*Locus DFNB4 - enlarged vestibular aqueduct - behavior audio vestibular*

*Locus DFNB4 - aqueduto vestibular dilatada - comportamiento audio-vestibular*

Dr. Carlos Curet <sup>(1-2)</sup>, Dra. Claudia Romani <sup>(1-2)</sup>, Dra. Jimena Castellano <sup>(1)</sup>,  
Dra. María Inés Salvadores <sup>(1)</sup>, Dr. Hugo Robledo <sup>(3)</sup>

## Resumen

**Introducción:** El acueducto vestibular dilatado, denominado en la literatura internacional EVA, por Enlarged Vestibular Aqueduct, ha sido reportado por afectar hasta el 15% de la población pediátrica con hipoacusia neurosensorial. En su génesis comparte con Pendred en el Locus DFNB4, el Gen SLC26A4 en el cromosoma 7q22-31.1. No se conoce bien el comportamiento y la evolución de esta entidad, debido a la gran variabilidad genotípica y fenotípica que presenta.

**Objetivo:** 1) Revisión de la literatura para determinar el origen y mecanismo de producción. Genotipo y fenotipo. Locus, genes y mutaciones involucradas más frecuentes. 2) Con nuestra población, analizar, establecer y estadificar en forma clara y concreta los síntomas audiovestibulares y el modo de comportamiento de esta patología en el tiempo. 3) Eventos esperables en cirugía de implante coclear y el curso clínico de manifestaciones audiovestibulares postquirúrgicas.

**Material y método:** Documentación bibliográfica e investigación etio-fisiopatogénica.

Analizar retrospectivamente y volcar en tablas los resultados de la investigación sobre la evolución del curso clínico de 17 niños con EVA observados a través de 3 a 20 años de seguimiento. En cuanto al sexo, se cuenta con 10 mujeres y 7 varones.

Edad del diagnóstico inicial de 1,4 a 7 años. La edad promedio del grupo etario a la fecha del implante coclear fue de 14,8 (5 – 27 años). Implantados cocleares 14/17.

**Resultado:** La etio-fisiopatogénica está marcada por las alteraciones en el locus DFNB4 y el gen SLC26A4. La carencia de pendrina lleva a alteraciones iónicas y del volumen de la endolinfa, con la consecuente pérdida del potencial endococlear y de la audición. La hipoacusia fue unilateral (25%) o bilateral (75%); puede presentarse como mixta (37%) o neurosensorial (63%) y demorar varios años (12,7) en hacerse profunda. Sordera súbita (17,6%). Los síntomas vestibulares preoperatorios se presentaron en el 38% de los casos. Fuertes manifestaciones vestibulares en el post-implante coclear en el 62%. Gusher en el 35%. Fueron a implante coclear 14/17. Discriminación en formato abierto 13/14.

**Conclusión:** Es la primera vez que se hace un análisis retrospectivo y de largo plazo (de 3 a 20 años) sobre el comportamiento de la hipoacusia y síntomas vestibulares en pacientes con EVA que fueron a implante coclear. EVA y Pendred comparten el locus DFNB4, los genes y las mutaciones de pendrina formando parte de un continuum de la enfermedad, debido a las diferentes combinaciones de mutaciones en el gen SLC26A4. Su variabilidad clínica es mostrada en los resultados.

**Palabras clave:** Acueducto vestibular dilatado, audiovestibular, DFNB4, gen SLC26A4, pendrina, implante coclear.

(1). COAT (Centro Otoaudiológico). (2). Cátedra ORL II<sup>o</sup> FCM-UNC. (3). Instituto Radiológico Conci-Carpinella. Provincia de Córdoba - Argentina.

Mail de contacto: c.curet@hotmail.com

Fecha de envío: 10 de julio de 2016. Fecha de aceptación: 12 de octubre de 2016.

## Abstract

**Introduction:** Dilated Vestibular Aqueduct, known in the international literature as Enlarged Vestibular Aqueduct (EVA) has been reported to affect up to 15% of the pediatric population with hearing loss Sensory Neuro. In its genesis shares with Pendred in the locus DFNB4 the SLC26A4 gene in the chromosome 7q22-31.1. It is not well understood and evolution behavior of this entity, due to the great variability genotypic and phenotypic presented.

**Objective:** 1) Review of the literature to determine the origin and mechanism of production. Phenotype and genotype. Locus, genes and mutation involved more frequent. 2) With our population, analyze, set and stage clearly and concretely audio-vestibular symptoms and mode of behavior of this disease in time. 3) Expectable events in cochlear implant surgery and the clinical course of post-surgical audio-vestibular manifestations.

**Methods:** Bibliographic documentation and research ethio-physiopathogenic.

Retrospectively analyze tables and dump the results of research on the evolution of the clinical course of 17 children with EVA observed through 3-20 years of follow-up. As for sex it has 10 women and 7 men. Age of initial diagnosis from 1.4 to 7 years. The average age of the age group at the time of the cochlear implant was 14.8 (5-27 years). Cochlear implanted 14/17.

**Result:** The ethio-physiopathogenesis is marked by changes in the locus DFNB4 and SLC26A4 gene. Pendrin deficiency leads to electrolyte changes and the volume of the endolymph with the consequent loss of potential endocochlear and hearing. It was unilateral hearing loss (25%) or bilateral (75%) may present as mixed (37%) or sensorineural (63%) and take several years (12.7) in taking deep. Sudden hearing loss (17.6%). The preoperative vestibular symptoms occurred in 38% of cases. Vestibular strong demonstrations in the post-cochlear implant in 62%. Gusher at 35%. They went to cochlear implant 14/17. Discrimination in open format 13/14.

**Conclusion:** This is the first time a retrospective analysis and long-term (3 to 20 years old) on the behavior of hearing loss and vestibular symptoms in patients with EVA went to cochlear implant is made. EVA and Pendred share the locus DFNB4, genes and mutations pendrin part as a continuum of disease, due to the different combinations of mutations in the SLC26A4 gene. Its clinical variability is shown in the results.

**Key words:** Enlarged vestibular aqueduct, audio-vestibular, DFNB4, SLC26A4 gene, pendrin, cochlear implant.

## Resumo

**Introdução:** Aqueduto vestibular dilatada conhecido na literatura internacional Enlarged Vestibular Aqueduct (EVA) tem sido relatada a afetar até 15% da população pediátrica com perda auditiva sensorial neuro. Em suas ações genesis com Pendred no Locus DFNB4 o gene SLC26A4 na 7q22-31.1 cromosoma. Elenão é bem compreendida e o comportamento de evolução dessa entidade, devido à grande variabilidade genotípica e fenotípica apresentada.

**Objetivo:** 1) revisão da literatura para determinar a origem e o mecanismo de produção. Fenótipo e genótipo. Locus, genes e mutações envolveu mais frequente. 2) Com a nossa população, analisar, definir e estágio clara e concretamente sintomas áudio-vestibular e modo de comportamento da doença no tempo. 3) Eventos expectáveis em cirurgia de implante coclear e o curso clínico das manifestações de áudio-vestibular pós-cirúrgicas.

**Métodos:** A documentação bibliográfica e pesquisa de ethio-fisiopatogênico.

Retrospectivamente analisar tabelas e despejar os resultados da investigação sobre a evolução do curso clínico de 17 crianças com EVA observado a través de 3-20 anos de follow-up. Quanto ao sexo tem 10 mulheres e 7 homens.

Idade do diagnóstico inicial de 1,4 a 7 anos. A idade média do grupo de idade no momento do implante coclear foi de 14,8 (5-27 anos). Implante coclear 14/17.

**Resultado:** O ethio-fisiopatogenia é marcado por mudanças no locus DFNB4 e gene SLC26A4. Deficiência pendrin leva ao eletrólito mudanças e o volume da endolinfa com a consequente perda de potencial endococlear e audição. Foi perda unilateral de audição (25%) ou bilateral (75%) pode se apresentar como misto (37%) ou u neurosensorial (63%) e levar vários anos (12,7) na tomada de profundidade. A surdez súbita (17,6%). Os sintomas vestibulares pré-operatórios ocorreu em 38% dos casos. Fortes manifestações vestibulares no pós-IC em 62%. Gusher em 35%. Eles foram para implante coclear 14/17. Discriminação no formato aberto 13/14.

**Conclusão:** Este é a primeira vez que uma análise retrospectiva e a longo prazo (3 a 20 anos de idade) no comportamento de perda e sintomas vestibulares audição em pacientes com EVA foi implante coclear é feita. EVA e pendred dividir o locus DFNB4,

genes e mutações pendrina parte de um “processo contínuo de doença” por causa das diferentes combinações de mutações no gene SLC26A4. A sua variabilidade clínica é mostrado nos resultados.

**Palavras-chave:** Aqueduto vestibular dilatada, áudio-vestibular, gene SLC26A4, DFNB 4, pendrina, implante coclear.

## Introducción

Primeramente descrito por Valvasori y Clemis en 1978, EVA (Enlarged Vestibular Aqueduct) es la más común malformación de oído interno asociado con un comienzo temprano de pérdida auditiva neurosensorial (Valvasori y Clemis 1978; Steinbach y Brockmeler 2006).

En adición a los déficit auditivos, EVA ha sido asociado con síntomas y signos vestibulares y con el síndrome de Pendred, que presenta una hipoacusia con similar característica a la del EVA + bocio eutiroideo. Ambos presentan orígenes comunes que veremos más adelante.

Se supone que éste es la forma más común de sordera síndrómica, con una frecuencia de 7,5-10 x 100.000 nacidos, siendo responsable de alrededor del 10% de los déficit auditivos. <sup>(1,2)</sup>

La presencia de EVA ha sido reportada por afectar hasta al 15% de la población pediátrica con Hipoacusia Neuro Sensorial (HNS) <sup>(3, 4)</sup> (teniendo en cuenta síndrome de Pendred, EVA y displasia de Mondini). Actualmente puede ser identificado adecuada y tempranamente en la vida del niño. El otorrinolaringólogo (ORL) y disciplinas afines tienen la posibilidad de detectarlo y manejar ambos déficit, auditivo y vestibular.

## Objetivos:

- 1) Revisión de la literatura para determinar el origen y mecanismo de presentación. Por qué se produce. Genotipo y fenotipo. Locus, genes y mutaciones involucradas más frecuentes.
- 2) Con nuestra población, analizar y establecer en forma clara y concreta los síntomas audio-vestibulares y el modo de comportamiento de esta patología en el tiempo. Se toma una ventana de observación de 3 a 20 años sobre la evolución de la muestra.
- 3) Eventos esperables en cirugía de implante coclear (IC) y el curso clínico de manifestaciones audio-vestibulares post-quirúrgicas.

## Material y método:

### Material:

Bibliográfico. <sup>(1-17)</sup>

Analizar retrospectivamente y volcar en tablas los resultados de la observación del curso clínico de 17 niños con EVA observados en su evolución desde 3 a 20 años de seguimiento. En cuanto al sexo se cuenta con 10 mujeres y 7 varones.

Edad del diagnóstico inicial de 1.4 a 7 años. La edad del grupo etario a la fecha del IC fue  $\bar{X}$  14,8 (5 – 27 años). Implantados cocleares 14/17.

**Exclusión:** Todo niño que curse con otro EVA asociado a síndrome bronquio-oto-renal (BOR) y que no se cuente con seguimiento. O que no se haya podido demostrar en forma fehaciente la dilatación del Acueducto Vestibular (AV).

## Método-desarrollo:

### I) Consideraciones anatómicas. Denominaciones:

El AV es un pequeño canal o ducto óseo en la cápsula ótica que se origina en la pared interna del vestíbulo, en la gotera sulciforme, debajo del orificio del canal común y se extiende hacia la cara pósterio-superior del peñasco en la Fosa Cerebral Posterior (FCP) hasta la foseta ungueal. Contiene al canal endolinfático que comunica el vestíbulo con el saco endolinfático, el cual juega un rol en mantener el pH y el equilibrio iónico de los fluidos cocleares. Ver diferente concentración de iones en Fig.1.

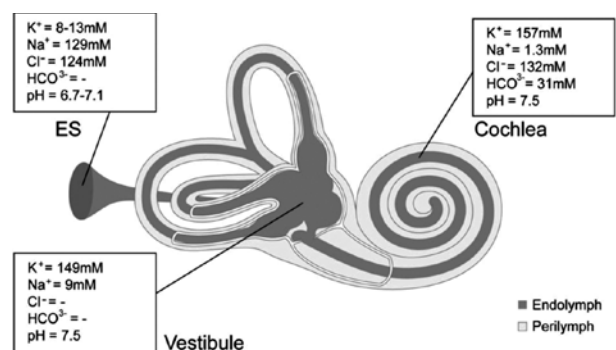


Fig. 1 Fuente: Kim BG, Kim JY, Kim HN, Bok J, Namkung W, Choi JY, et al. (PlosOne 9(4):e95730-2014).

El AV tiene un diámetro de 0,6 a 1,5 mm en su punto medio entre la cruz o común y su apertura en la FCP (Fosa Cerebral Posterior). Sin embargo radiológicamente no es informado claramente a partir de qué valor se debe considerar ancho.

Deriva de un divertículo formado en la pared del otocisto durante la 5ª semana de gestación. Co-

mienza siendo corto y ancho, pero a la edad madura de gestación se hace delgado y con forma de J.

Una prematura detención en el desarrollo desde la 5ª hasta la 7ª semana, produce un AV corto y ancho. Fig. 2

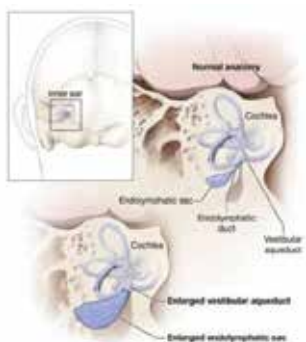


Fig. 2. Fuente: National Institute on Deafness and other Communication Disorders (NICCD).

Tiene muchas denominaciones. Cuando el AV está ensanchado y se acompaña de déficit auditivos solamente se denomina NS-EVA (Non Sindromic Enlarged Vestibular Aqueduct) o simplemente EVA o LVA (Large Vestibular Aqueduct). Mientras que cuando lo hace con síntomas audio-vestibulares, algunos lo denominan Síndrome-EVA o LVAS (Large Vestibular Aqueduct Syndrome). Lo más aceptado es NS-EVA.

## II) Fisiopatogenia y mecanismo – locus DFNB4

Se han observado en el locus DFNB4, genes implicados en el síndrome de Pendred y malformaciones de oído interno. Como principal se ha identificado al en SLC26A4 llamado gen Pendrin o PDS. Adicionalmente otros dos genes KCNJ10 y FOXI1 podrían estar involucrados.

El Síndrome de Pendred o (PDS) y el Acueducto Vestibular Dilatado No-Sindrómico o (NS-EVA) por su denominación en inglés (“Non Sindromic Enlarged Vestibular Aqueduct”), son de presentación autosómica recesiva y comprenden un espectro fenotípico en relación a las variantes de mutaciones bialélicas, sea en homocigosis en el gen SLC26A4 (PDS-pendrina), o bien combinadas en heterocigosis compuesta por partida doble con otros 2 genes: SLC26A4 + FOXI1<sup>(5)</sup> o SLC26A4+KCNJ10<sup>(6)</sup>.

Ambos procesos, uno sindrómico y otro no sindrómico, comparten mutaciones genéticas en el locus DFNB4 del cromosoma 7 en la posición q22-31.1.

Habitualmente son de presentación bilateral, aunque se han reportado unilaterales probablen-

te debido a la gran variabilidad de mutaciones y sus diferentes formas de presentación en homocigosis o heterocigosis compuesta.

En más de la mitad de los casos es debido a mutaciones en el Gen SLC26A4 (solute carrier family 26 member 4) situado en el brazo largo del cromosoma 7 [7q22.3]. Este gen codifica la proteína pendrina, proteína transportadora trans-membrana. Que se expresa en tiroides, oído y riñón. Es un intercambiador de aniones [-] dentro y fuera de la célula, y lo hace para los iones de cloruro, yoduro, y bicarbonato.

Y en el oído interno, la pendrina se expresa en el epitelio no sensorial de la pared lateral de la cóclea, o sea en la estría vascular y en los órganos vestibulares y saco endolinfático.

La pendrina ayuda a controlar el equilibrio iónico adecuado de partículas como Cl<sup>-</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. El mantenimiento de estos iones es fundamental para la estabilidad del pH del órgano de Corti y el vestíbulo. Además para “regular la cantidad del líquido endolinfa” que baña el oído interno. La falta de pendrina lleva a un aumento de la endolinfa.

Particularmente durante el desarrollo embrionario el proceso fundamental que causa la deformidad del AV sería el aumento anormal de su contenido, ductus y saco endolinfático, a expensas de la endolinfa [hidrops endolinfático] influyendo en la forma de las estructuras óseas como la cóclea y el acueducto vestibular.

El Gen KCNJ10 se encuentra en el cr.1q23. Codifica para canales de K<sup>+</sup> localizados en la estría vascular.

Y el Gen FOXI1 se localiza en el cr.5q35.1 que está involucrado en el control de la transcripción del gen SLC26A4. La proteína necesaria para el control se denomina Box Forhead proteínas I1.

Las variantes patógenas de estos dos genes son extremadamente raras (1% para cada uno) en PDS/EVA. En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Freiburg por Birkenhagen R y Aschendorff A et al. <sup>(7)</sup> (Actas de Cernobio NHS-2012 June 5-7) encontraron que en sus muestras no eran mutaciones sino polimorfismos.

Se han identificado hasta la fecha más de 150 mutaciones en el gen SLC26A4 en el síndrome de Pendred. Las mutaciones en este gen, causan EVA, y no solo alteran la estructura de amino ácidos de la proteína pendrina sino que también modifican su función, lo que interrumpe el transporte de io-

nes [Cl<sup>-</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], alterando en el oído interno el equilibrio de la concentración iónica, el pH y los niveles de fluido endolinfático. Se produce hidrops endolinfático. Como consecuencia se altera la función del oído interno y se originan síntomas audio-vestibulares.

Amplios estudios en ratones mutantes (Ito T. y Nishio A. del National Institute of Deafness, Bethesda, USA) <sup>(8)</sup> evidencian que una delección (pérdida de un fragmento de ADN) o supresión en las bases del gen SLC26A4 o PDS se correlaciona con un aumento de la endolinfa y fibrocitos tipo I y II que ocupan la zona de la estría vascular donde estaba la pendrina. La estría vascular se atrofia. En consecuencia se reduce el potencial endococlear.

Esto sugiere, además, que la falta de producción de pendrina resulta en una pérdida secundaria de la expresión del Gen KCNJ10, y en consecuencia carencia de los canales iónicos de transporte de K<sup>+</sup>, conduciendo a una pérdida del potencial endococlear con la consiguiente sordera.

Si se mantiene suficiente expresión de Pendrin en las células de la estría vascular de la cóclea, se mantienen mejores umbrales auditivos (normales) y menor fluctuación de la HNS.

Las mutaciones más comunes entre los europeos del Norte, se deben a mutaciones en el gen SLC26A4 donde se sustituyó el aminoácido (aa) treonina por la prolina en la posición 416 de la cadena de la pendrina, o bien la leucina por la prolina en la posición 236. Y en los japoneses se reemplaza el aa. histidina por arginina en la posición 723.

La incidencia de mutaciones en el gen SLC26A4 es alta en pacientes que presentan únicamente NS-EVA y puede representar hasta el 4% de las Hipoacusias Neurosensoriales No Sindrómicas (HNSNS). Podría ser el segundo gen más frecuentemente implicado en HNSNS después del gen GJB2 en la población caucásica.

El background étnico y los factores ambientales deben ser tenidos en cuenta en la variabilidad del fenotipo. <sup>(9)</sup>

Las mutaciones asociadas con síndrome de Pendred en homocigosis muestran una completa pérdida del transporte pendrina-cloruro-yoduro, mientras que para HNSNS con EVA muestran que todavía se mantiene una función de transporte parcial de esos iones, lo cual podría ser suficiente para mantener el funcionamiento de la glándula tiroidea y evitar el bocio. <sup>(9)</sup>

En estos casos, el fenotipo refleja la función de las respectivas mutaciones que causan HNSNS y que por lo tanto mantienen una función residual de transporte.

Resumen de locus y genes involucrados en PDS/EVA en Tabla 1.

| Locus | Genes         | Cromosoma | Proteína   |
|-------|---------------|-----------|--|
| DFNB4 | SLC26A4 (PDS) | 7q22.3    | Pendrina   |
|       | KCNJ10        | 1q23.2    | Canales de K <sup>+</sup> en la estría vascular de la cóclea |
|       | FOXI1         | 5q35.1    | Box Forhead Proteína I1                                      |

Tabla 1. Resumen de locus y genes involucrados en PDS/EVA en Tabla.

Y las variantes de mutaciones más comunes en el gen SLC26A4, se muestran en la Tabla 2.

| ADN – Cambio en el nucleótido del gen SLC26A4 | Frecuencia | Proteína/aa. cambiada |
|---|------------|-----------------------|
| c.707 T>C                                     | 26%        | p.Leu236Pro           |
| c.1001 + 1G>A (IVS8 + 1G>A)                   | 14%        | [-]                   |
| e.1246 A>C                                    | 15%        | p-Thr416Pro           |

Tabla 2. Se muestran las variantes de mutaciones más comunes en el Gen SLC26A4.

### III) Síntomas Clínicos-mecanismo de producción:

Reportes en la literatura indican que la hipoacusia es bastante común en los pacientes con EVA. El sello distintivo es una hipoacusia mixta a predominio neurosensorial con una separación aire-ósea (SAO) en las frecuencias más graves, con timpanograma normal y Otoemisiones Acústicas (OEA) alteradas [pocos casos en la literatura con reflejo acústico facial y OEA normales].

Sin embargo, el grado de pérdida auditiva puede variar desde casi normal a neurosensorial profunda uni o bilateral, con frecuencia pre-locutiva, y la hipoacusia puede ser fluctuante, tener súbito deterioro de la audición o quejarse de mareos.

Se sugiere como mecanismo fisiopatológico que EVA crea una “tercera ventana” en el oído interno (esto es similar a otra tercera ventana como la dehiscencia del canal semicircular superior). El aumento del volumen y la presión de la endolinfa afecta las propiedades de impedancia del oído interno. Estas presiones aumentadas reducen la capacidad del estribo de movilizar la ventana oval, de modo que las ondas sonoras conducidas a través del oído medio no pueden ser transferidas a la cóclea en forma adecuada, resultando una hipoacusia mixta con SAO sinpatología del oído medio. <sup>(10)</sup>

Debido a la alteración del flujo del fluido del oído interno, individuos con EVA son más susceptibles a sufrir pérdida auditiva súbita por traumatismos en la cabeza. Noordman et al. en 2014<sup>(5)</sup> reportan que en el 30% de los casos la pérdida súbita de la audición se relacionó con un trauma.

Han sido reportado como frecuentes síntomas y signos vestibulares. Zalewski et al. en 2015<sup>(12)</sup> publican que el 45% de 106 pacientes tenía trastornos vestibulares.

Estos síntomas, de manera similar a la hipoacusia, varían ampliamente en niños de 6-12 años comprendidos en una investigación de mareo vértigo y alteración del equilibrio llevada a cabo por Smith B. & McCaslin<sup>(7)</sup> mediante Vestibular Evoked Myogenic Potentials (VEMP), pruebas calóricas y v-HIT (video Head Impulse Test).

Encontraron niños:

- 1) Sin mareo + tests vestibulares normales (60%) - (casuística propia: 62%).
- 2) Sin mareo + hipofunción vestibular unilateral.
- 3) Con episodios de mareo + hipofunción vestibular bilateral - (casuística propia: 38%).

El diagnóstico se hace con la clínica más la evaluación de presencia de bocio eutiroides en el 75% de las veces en el caso de sospechar síndrome de Pendred. Por ser de penetrancia incompleta, el bocio se desarrolla a fines de la infancia o tempranamente en la pubertad.

El test de laboratorio de perclorato se considera [+] para el síndrome de Pendred, si la tasa de descarga anormal de yoduro radiactivo administrado 2 horas antes supera el valor > 15%.

Y en laboratorios especializados en análisis de genética molecular, con una muestra de sangre realizar la detección de mutaciones asociadas con el Pendred, mediante la amplificación completa por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) de los exones del gen SLC26A4 y su posterior secuenciación.

La investigación radiológica resulta fundamental para el diagnóstico. De elección con Tomografía Computada (TC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La TC debe ser con tomógrafos multi-slice con cortes inframilimétricos de alta resolución para evaluar estructuras de pequeño tamaño. Las mediciones de los acueductos se hacen en su diámetro requiriendo un corte perpendicular al eje principal de la estructura a mensurar. Los criterios acordados

de TC para EVA son un diámetro > 1,5 mm en el punto medio entre la cruz común y el opérculo.

Los valores normales límites en el diámetro transversal (ancho) del AV en su parte media y en el opérculo, son de: <1,0 y <2,0 mm respectivamente tomados sobre una base de 73 niños con audición normal y validados con un análisis estadístico para su normal distribución.<sup>(13)</sup> Ejemplos de muestra propia en Fig. 3.

#### IV-Manejo - estrategia terapéutica y asesoramiento genético:

Ante un paciente con EVA se debe establecer si es unilateral o bilateral. Asesoramiento adecuado al paciente y la familia sobre la evolución y el comportamiento de la patología. Su lenta evolución, que muchas veces permite un desarrollo del lenguaje y la educación adecuada, bajo uso de amplificación y rehabilitación.

Evitar deportes de contacto para no generar traumatismos de cabeza que ocasionen sordera súbita. Debido a que la súbita fluctuación de presión del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) fuerza la entrada del líquido altamente concentrado en proteínas dentro del ducto coclear, que conecta el compartimiento de LCR con el endolinfático intracoclear. Esto es llamado reflujo hiperosmolar.

En caso de progresión de la HNS moderada-grave hacia la severa-profunda, son candidatos a implante coclear (IC).

Pueden ser implantados sin complicaciones intraoperatorias, aunque en algunos casos hemos observado fuga de LCR a través de la apertura de la ventana redonda o de la cocleostomía y se debe estar preparado para identificar la pérdida y la obturación del proceso con fascia o músculo y efectuar el protocolo preventivo de antibiótico antimeningitis.

Sobre 17 casos y 14 operados con IC, hemos tenido 5 casos (35%) de salida de LCR suave, con latidos, pero no el Gusher típico a presión.

Sí hay que advertir al paciente, sobre los posibles mareos, Nystagmus (Ny) espontáneo (horizonto-rotatorio de dirección opuesta al lado operado), náuseas y vómitos, y desequilibrio en la marcha, que duran varios días y ceden gradualmente bajo tratamiento con hidratación parenteral, ondansetron y metoclopramida.

Puede acompañarse inicialmente de acúfenos que disminuyen paulatinamente.

En relación al asesoramiento genético, podemos considerar el riesgo para la familia de estar afectada por EVA o por el síndrome de Pendred:

**1. Padres de un individuo afectado:**

- Los padres son heterocigotos obligados y por lo tanto tienen un alelo con una copia de una variante patógena causante de la sordera. El otro alelo es normal.
- Los heterocigotos son asintomáticos.

**2. Hermanos de un individuo afectado - riesgo desde la concepción:**

- 25% de ser afectado con EVA/Pendred para cada hermano.
- 50% de ser heterocigoto o portador asintomático.
- 25% de ser sano.

**Resultados**

El análisis de la evolución de los síntomas audio-vestibulares y manifestaciones post-operatorias por IC, se resumen en la siguiente tabla 3.

|   |                  |                                     |                 |                               |  |
|---|------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------|--|
| HMX   | 37.5%            | HNS Unilat.                         | 25%             | Mareo Pre-Op.                 | 38%  |
| HNS   | 62.5%            | HNS bilateral simétrica             | 37.5%           | Mareo vértigo fuerte Post-Op. | 62%  |
| HNS profunda bilateral                                | 36%              | HNS bilateral asimétrica            | 37.5%           | Güsher                        | 35%  |
| Edad de consulta                                      | 3.3 años (1.4-7) | HNS Unilateral se hace bilateral    | 25% en 4-6 años | Pendred Toma T4               | 25%  |
| Edad $\bar{X}$ años de progreso HNS de media a severa | 12.7 años (3-20) | Sordera súbita x traumatismo cráneo | 17.64% (3/17)   | NS-EVA                        | 75%  |
| Edad al IC  | 14.8 a. (5/27)   |                                     |                 | Resultado de IC               | 13/14 con discriminación en formato abierto. 1/14 próximo a la activación del IC |

Tabla 3. Resultados de datos de EVA, N° de casos: 17. Implantados cocleares: 14.

**Discusión**

El EVA puede presentarse con HNS desde el nacimiento en forma severa o en la adolescencia y en el adulto joven, sea en forma brusca o progresiva fluctuante. Esta es la primera vez que sobre nuestros pacientes se hace un seguimiento longitudinal de la evolución con toma de datos retrospectiva y que permite comprender mejor el comportamiento de algunas hipoacusias y síntomas vestibulares. Resulta interesante el lapso transcurrido promedio de > 12 años desde el diagnóstico con presentación de la hipoacusia de grado medio hasta llegar a severa-

profunda, lo cual explica el margen pronóstico que tienen esos pacientes para que con Otoamplifono (OTA) y rehabilitación fonoaudiológica puedan hacer un aprendizaje de lenguaje y educación suficientemente bueno. Cuando llegan a la edad del IC, son buenos candidatos pues han sido muy estimulados en ese tiempo en sus habilidades auditivas.

También surge que la mayoría de las hipoacusia son bilaterales (75%), progresivas y fluctuantes, aunque el 50% de ellas son asimétricas.

Y que las unilaterales de comienzo en nuestra muestra, sea del 25%, tendiendo a hacerse bilateral transcurridos 4 a 6 años desde el diagnóstico.

Las Hipoacusias Mixtas (HMX) se manifiestan en sus comienzos en el 37%, afectando solamente a las frecuencias más graves. Ello debería hacer pensar que cuando se está frente a un timpanograma normal y se tienen dudas sobre el resultado del audiograma tonal, debe sospecharse e investigarse con una TC de cortes inframilimétricos (0,6 mm) la presencia de EVA.

De acuerdo a la evolución de la HNS, la edad que llegan al IC es muy variable y comprende desde niños pequeños a adulto joven ( $\bar{X}$  14 años).

Los síntomas vestibulares están referidos al mareo en episodios (38%) de minutos a horas de duración y al desequilibrio preoperatorio. La disfunción vestibular bilateral debe sospecharse en niños con desarrollo normal del sistema motor, pero que episódicamente experimentan dificultad para caminar.

No es sencillo realizar Video Nistagmografía (VNG) en niños de corta edad, por ello es que en nuestros casos las pruebas han sido llevadas adelante en adolescente o adulto joven. Las pruebas fueron efectuadas con aire con su temperatura controlada electrónicamente en vez de agua.

Sería interesante utilizar como método complementario de la exploración la prueba de v-HIT, aunque en la publicación analizada de Smith B. & McCaslin en 2015<sup>(7)</sup> solo la llevaron a cabo sobre 5 niños de 6-12 años de edad, y observaron defectos y debilidad en uno solo 1/5, en las VNG en 2/5, en o-VEMP en 3/5 y c-VEMP 1/5.

Sí fueron fuertes y aparatosos los episodios de mareo, vértigo, Ny, vómitos y desequilibrio en la marcha (hacia el lado afectado) en casi el 60% de los implantados cocleares con EVA. Por ello debería considerarse y discutirse en el adulto joven de vida activa, profesional y que ya es usuario exitoso de IC unilateral, las posibles dificultades equilibratorias

con IC bilateral, debido al compromiso vestibular del EVA, siendo necesario un período de adaptación y rehabilitación posterior y apoyo psicológico.

Con el sellado del sitio de inserción de los electrodos más la aplicación del protocolo y cuidados antimeningitis, no hemos tenido hasta el presente ninguna complicación en ese grupo de 35% de fuga de LCR.

Por último, debe considerarse que de nuestra investigación efectuada sobre el revisionismo bibliográfico, se pone el acento en que la mutación del gen Pendrin (PDS) o SLC26A4 está presente en más del 90% de las veces sea con mutaciones en homocigosis o heterocigosis, mientras que los otros dos genes implicados KCNJ10 y el FOXI1 están involucrados en el 1% de los casos respectivamente y presentándose en heterocigosis compuesta con el Gen SLC26A4.

El síndrome de Pendred y EVA comparten el locus, el gen y las mutaciones. Por ello es que en el presente estudio los resultados audio-vestibulares sumados a las observaciones radiológicas y clínicas para descartar o confirmar Pendred se correlacionan con una nueva categoría de enfermedad causada por las mutaciones y sus combinaciones múltiples en el Gen PDS, comprendiendo un rango que va desde el Pendred clásico hasta el NS-EVA, siendo el 25% y 75% respectivamente en nuestra serie. Los Pendred y NS-EVA o deben ser consideradas como partes de un continuum de la enfermedad debido a las variables fenotípicas expresadas por las combinaciones de las mismas mutaciones en el gen PDS o SLC26A4. <sup>(14, 15)</sup>

## Conclusión

EVA comparte con Pendred, el locus DFNB4, los genes y las mutaciones de pendrina. Formando parte de un "continuum de la enfermedad". Los diferentes fenotipos y modos de presentación se dan por las variables de mutaciones y sus distintas combinaciones.

La pérdida de pendrina lleva a trastornos iónicos y de volumen de la endolinfa, con la consecuente pérdida del potencial endolinfático y de audición.

Es la primera vez que hacemos un análisis retrospectivo sobre la evolución de la hipoacusia y síntomas vestibulares tomado a largo plazo.

La hipoacusia sea unilateral o bilateral puede presentarse como mixta (37%) o neurosensorial (63%) y demorar varios años (12.7) en hacerse profunda. Los síntomas vestibulares se presentaron en el 38% de los casos. Manifestaciones vestibulares fuertes durante el post-IC inmediato en el 62% de

los casos. Se presentó Güsher el 35% de las veces. Todos con buena discriminación en formato abierto.

## Bibliografía

1. Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome): a study of 207 families. *Ann Hum Genet* 1965; 28: 411-22.
2. Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, et al. Pendred syndrome--100 years of underascertainment? *QJM*. 1997 Jul;90(7):443-7.
3. Valvassori GE, Clemis JD. The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope*. 1978 May;88(5):723-8.
4. Steinbach Silke, Brockmeier Steffi, Kiefer Joan. The large vestibular aqueduct-Case report and review of the literature. *Acta Oto-Laryngologica* 2006;126:788-95.
5. Yang T, Vidarsson H, Rodrigo-Blomqvist S, Rosengren SS, Enerback S, Smith RJ. Transcriptional control of SLC26A4 is involved in Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of vestibular aqueduct (DFNB4). *Am J Hum Genet*. 2007; 80(6):1055-1063.
6. Yang T, Gurrola JG, Wu H, Chiu SM, Wangemann P, Snyder PM et al. Mutations of KCNJ10 together with mutations of SLC26A4 cause digenic nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct syndrome. *Am J Hum Genet*. 2009 May;84(5):651-7.
7. Smith B. & McCaslin DL. Audiovestibular Findings in Children with enlarged vestibular aqueduct. *ENT & Audiology News* 2015; Vol. 24 Nº 5, 96-99.
8. Ito T. y Nishio A. from National Institute of Deafness, Bethesda, USA - Progressive irreversible hearing loss is caused by stria vascularis degeneration in an SLC26A4-insufficient mouse model of large vestibular aqueduct syndrome. *Neuroscience* 2016 Aug 4;329:74-82.
9. Tsukamoto K, Hiroaki S, Daisuke H, Atsushi N, Satoko A, Sinichi U. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred Syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *European Journal of Human Genetics* (2003) 11, 916-922.
10. Schroeder AA, Kuhn J. Imaging case of the month. Large vestibular aqueduct syndrome. *Am J Otol*. 2000;21(3):433-4.
11. Noordman BJ, Calcoen EVB, Witte B, Goverts T, Hensen E, Merkus P. Prognostic factors for sudden drops in hearing level after minor head injury in patients with an enlarged vestibular aqueduct. A meta-analysis. *Otology & Neurotology* 2014;36:4-11.
12. Zalewski CK, Chien WW, King KA, Muskett JA, Baron RE, Butman JA, et al. Vestibular Dysfunction in Patients with Enlarged Vestibular Aqueduct.
13. Vijayasekaran S, Halsted MJ, Boston M, Meinzen-Derr J, Bardo DM, Greinwald J, et al. When is the vestibular aqueduct enlarged? A statistical analysis of the normative distribution of vestibular aqueduct size. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28(6):1133-8.
14. Azaiez H, Yang T, Prasad S, Sorensen JL, Nishimura CJ, Kimberling WJ, et al. Genotype-phenotype correlations for SLC26A4-related deafness. *Hum Genet*. 2007; 122(5):451-7.
15. Alasti F, Van Camp G, Smith R. Pendred Syndrome / DFNB4. *Gene Reviews* [Internet]. Washington University. Seattle;1993-2016.
16. Kim BG, Kim JY, Kim HN, Bok J, Namkung W, Choi JY, et al. Developmental changes of ENaC expression and function in the inner ear of pendrin knock-out mice as a perspective on the development of endolymphatic hydrops. *PLoS One*. 2014 ; 9(4):e95730.
17. Birkenhäger R, Aschendorff A, Arndt S, Maier W, Löhle, Laszig R. Genotype-Phenotype correlation for enlarged vestibular aqueduct related deafness. *Actas NHS* 2012-Junes 5-7-2012. Lake Como, Italy.