LA GENETICA DELLA SORDITÀ VISTA DAL PEDIATRA DI FAMIGLIA

L'esecuzione dello screening neonatale (tramite OtoEmissioni Acustiche) per la diagnosi precoce di sordità, auspicato dalle più importanti società scientifiche sia pediatriche che otorinolaringoiatriche, ha aperto al pediatra di famiglia nuovi scenari possibili di coinvolgimento e nuove necessità di aggiornamento. Soprattutto ha stimolato la pediatria di famiglia ad arricchire la sua cultura relativa alle cause più frequenti e importanti di ipoacusia.

Oltre il 50% delle sordità che insorgono in etá infantile riconoscono una causa genetica e fra queste:

- 70% sono sordità non sindromiche (isolate) o **NSHI** (Non-Syndromic Hearing Impairment)
- 30% sono sordità sindromiche (associate ad altri sintomi) o **SHI** (Syndromic Hearing Impairment)

E' inoltre importante tenere presente che la sorditá da causa genetica puó essere presente alla nascita (congenita) oppure puó manifestarsi successivamente, durante l'infanzia o anche nell'etá adulta.

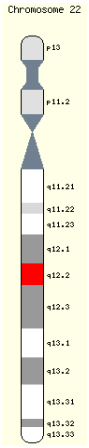
Sordità non sindromiche

Per comprendere meglio i dati relativi alle sordità genetiche non possiamo non parlare di alcune definizioni comuni:

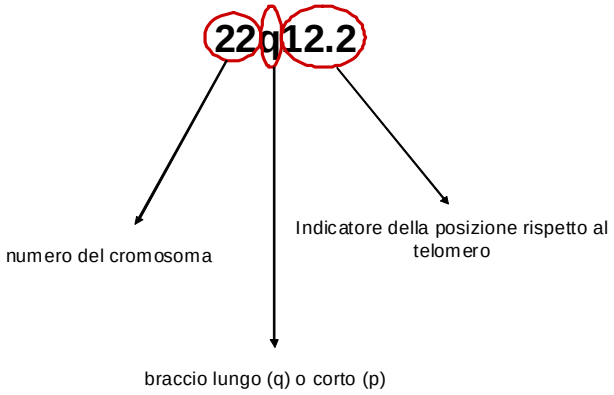
- **Telomero**: è la *regione terminale del cromosoma* che non codifica alcun prodotto proteico. Ha un ruolo determinante nell'evitare la perdita di informazioni durante la duplicazione dei cromosomi. Se non ci fossero i telomeri la replicazione del DNA comporterebbe in ogni occasione una significativa perdita di informazione genetica. Vi sono prove che questo progressivo accorciamento dei telomeri sia associato all'invecchiamento della cellula.
- **Gene**: corrisponde ad una sequenza di DNA composta da *regioni trascrittorie* e *regioni regolatorie*. Le sequenze geniche codificanti e non codificanti costituiscono il genoma.
- **Locus**: è la posizione di un *gene* o di un'altra sequenza significativa all'interno di un *cromosoma*. E' "l'indirizzo" del gene e può essere "abitato" da un gene mutato.

Per convenzione le regioni cromosomiche (loci) associate a sordità si indicano con la sigla DFN (dall'inglese DeaFNess), mentre la sigla A o B aggiunta a tale acrostico indica la modalità di trasmissione ereditaria. Pertanto:

DFNA indica una sordità a trasmissione Autosomica Dominante



Il locus in rosso è indicato dalla sigla



DFNB autosomica recessiva
DFN recessiva legata al cromosoma X.

La **sordità autosomica recessiva** (DFNB) rappresenta circa il 75% delle forme ereditarie non sindromiche: perché si manifesti la malattia (deficit uditivo) é necessario che un individuo presenti entrambi i geni mutati. Generalmente non vengono colpite tutte le generazioni (salto generazionale). Il quadro audiologico della sordità recessiva è caratterizzato solitamente da una sordità neurosensoriale grave bilaterale, generalmente già presente alla nascita o insorta nei primi anni di vita prima dell'acquisizione del linguaggio (prelinguale).
La **sordità neurosensoriale dominante,** DFNA, (15-20% delle forme ereditarie) è per lo più bilaterale ed evolutiva. Pur essendo presente spesso in più generazioni, svariati fattori influenzano il rischio di ricorrenza:

- la variabilità dell'età di insorgenza (si distinguono forme ad insorgenza infantile, con inizio fra i 5 e 15 anni, e forme ad insorgenza nell'etá adulta, con inizio fra i 15 e i 40 anni)
- la penetranza più o meno completa che può non rendere evidente il sintomo in una o più generazioni pur in presenza di un genotipo mutato
- l'espressività fenotipica, che può essere influenzata dall'ambiente o da altre mutazioni genetiche

La sordità dominante è solitamente postlinguale, esordisce cioè quando il linguaggio é già strutturato e progredisce anche fino alla sordità completa, tuttavia la perdita uditiva può variare e sono riscontrabili forme lievi a lenta progressione con una perdita solo sui toni acuti.Sono presenti comunque anche forme stabili prelinguali.

Per quanto riguarda la sorditá genetica non sindromica legata al cromosoma X (**X-linked**), la mutazione piú frequentemente descritta é quella a carico del locus genico DFN3 (gene POU3F4). Questa forma é caratterizzata da ipoacusia mista pre-linguale, associata ad una caratteristica anomalia morfologica a carico dell'orecchio interno: il condotto uditivo interno ha un aspetto slargato ed é in diretta comunicazione con il giro basale della coclea. Da questo risulta una abnorme comunicazione tra lo spazio subaracnoideo e la coclea, responsabile di *gusher* perilinfatico (liquorrea) nel caso questi pazienti vengano sottoposti ad interventi chirurgici sulla staffa o ad impianto cocleare. La ipoacusia è generalmente di tipo misto (neurosensoriale più trasmissiva) ed a carattere progressivo sia pre che post linguale.

Le sorditá legate a mutazioni del **DNA mitocondriale** (mtDNA) rappresentano l'1-5% circa di tutte le sorditá genetiche, anche se tra i difetti genetici responsabili di ipoacusia, quelli legati ad alterazioni del mtDNA sono tra i meno conosciuti e quelli per cui la reale incidenza clinica risulta meno chiara. L'ipoacusia genetica mitocondriale spesso non si manifesta alla nascita ma per lo piu' durante la vita del paziente, sotto forma generalmente di ipoacusia neurosensoriale progressiva, in alcuni casi può essere profonda prelinguale.
La genetica mitocondriale presenta alcune peculiaritá. Il mtDNA è una molecola polinucleotidica circolare a doppia catena, di 16.6 Kbp, codificante per 13 polipeptidi facenti parte della catena respiratoria, 2 molecole di RNA ribosomale (rRNA) e 22 RNA transfert (tRNA). Le alterazioni genetiche mitocondriali provocano una disfunzione della catena respiratoria, con una conseguente riduzione della sintesi di ATP. Il mtDNA si differenzia per diversi aspetti dal DNA nucleare. In particolare:
1) è presente in copia multipla all'interno di ogni mitocondrio e quindi in centinaia di copie in ogni cellula (poliplasmia);

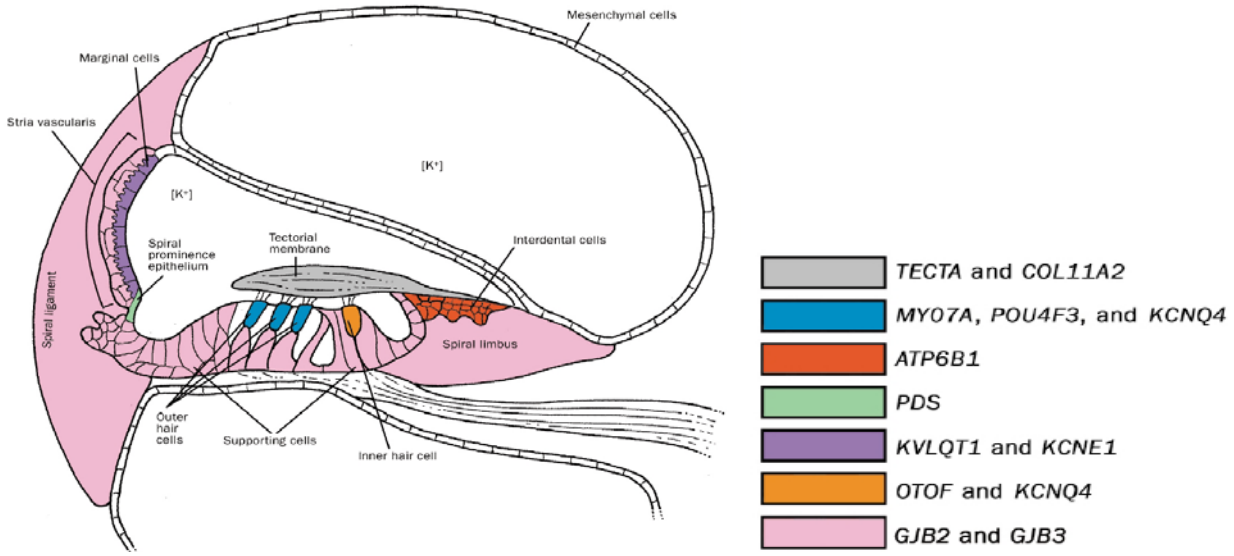
2) viene ereditato in modalità matrilineare, in quanto lo zigote riceve i mitocondri solo dal citoplasma dell'oocita e quindi viene trasmessa solo dalla madre;
3) presenta un elevato tasso di mutazioni, forse dovuto alle ridotte dimensioni, alle frequenti replicazioni, alla mancanza di involucro proteico, alla maggiore esposizione ai radicali liberi e prodotti di perossidazione che si formano dal metabolismo dell'ossigeno. Altre caratteristiche che differenziano il mtDNA dal DNA nucleare sono l'eteroplasmia, ovvero la coesistenza nella stessa cellula, tessuto, organo o nello stesso mitocondrio di mtDNA mutato e normale (wild type) e l'effetto soglia, che fa sì che una alterazione genetica del mtDNA causa una disfunzione tissutale solo se è presente in una certa percentuale in quel determinato tessuto. Inoltre è presente una stretta dipendenza del mtDNA dal genoma nucleare e da fattori ambientali, quali l'esposizione a farmaci o sostanze ototossiche, per cui alcune mutazioni del mtDNA daranno luogo a patologia solo in presenza di particolari cofattori.
Sono state descritte forme di ipoacusia neurosensoriale non sindromica associate ad alterazioni del mtDNA, come è stato dimostrato dal riscontro di mutazioni del mtDNA in famiglie con sordità isolata ad eredità matrilineare; alterazioni del mtDNA sono state inoltre riportate in pazienti affetti da ipoacusia non sindromica sporadica. Tra le alterazioni genetiche mitocondriali che causano ipoacusia non sindromica sono state evidenziate delezioni del mtDNA e alcune mutazioni puntiformi a carico dei geni che codificano per i tRNA, quali la A7445G, la 7472insC, la T7510C e la T7511C e una mutazione, la A1555G, a carico della subunità 12S del rRNA. Questa mutazione puntiforme del mtDNA è la più frequente alterazione genetica mitocondriale associata a ipoacusia neurosensoriale ed è stata descritta sia in relazione a forme di ipoacusia isolate che conseguenti all'assunzione di aminoglicosidi.
Qual è lo stato dell'arte e quali sono le sordità più frequenti che possono coinvolgere il Pediatra di Famiglia nella sua attività?

In questa tabella riepilogativa sono indicati alcuni tipi di sordità genetiche le cui mutazioni sono state identificate. Nella seconda colonna troviamo il gene mutato che talvolta è indicato con il nome stesso della proteina che codifica (esempio: connessina, miosina). E' comunque doveroso precisare che il numero delle mutazioni identificate diventa ogni giorno più numeroso grazie al continuo progredire della genetica molecolare.

TIPO DI SORDITA'	**GENE**	**CROMOSOMA**
DFNA1	Diaphanous	5
DFNA2	connessina 31	1
DFNA3	connessina 26	13
DFNA5	ICERE-1	7
DFNA3	alfa-tectorina	11
DFNA9	COCH	14
DFNA11	miosina7A	11
DFNA12	alfa-tectorina	11
DFNA15	POU4F3	5
DFNB1	connessina 26	13
DFNB2	miosina7A	11
DFNB3	miosina 15	17
DFNB4	Pendrina	7
DFNB9	Otoferlina	2
DFNB21	alfa-tectorina	11
DFN1	DDP	X
DFN3	POU3F4	X
	12S rRNA	mitocondriale
	tRNA	mitocondriale

In ordine di frequenza i geni che si trovano più frequentemente alterati sono: il gene per la **connessina 26**, il gene **COCH**, il gene **POU3F4** (legato al cromosoma X), il gene **12SrRNA** (legato al cromosoma mitocondriale), il gene per la **miosina 7A**, il gene per la **connessina 31**, il gene per la **connessina 30**.
Come evidenziato dalla Fig. 1 per molti di questi geni è stata identificata la proteina che determina la ipoacusia, la sua funzione e la sede dove è localizzata nella coclea.

Fig.1



La sorditá legata a mutazioni dei geni delle connessine

Le connessine sono una famiglia di proteine presenti sulla membrana delle cellule ~~e~~ dove formano canali per il passaggio di ioni o piccole molecole necessari per gli scambi e la comunicazione fra cellule.
La **connessina 26** (CX26) va a costituire le gap-junction localizzate sulle membrane laterali delle cellule epiteliali di supporto dell'organo del Corti che permettono il passaggio di ioni potassio dall'endolinfa verso la stria vascolare. L'omeostasi del potassio é essenziale per il mantenimento di un corretto gradiente elettrico a livello dell'organo del Corti, requisito indispensabile per il funzionamento delle cellule ciliate.
Il gene della **connessina 26**, posto sul cromosoma 13, indicato con la sigla GJB2 *(gap-junction protein beta 2)* è stato identificato nel 1997. Sono state descritte più di 90 mutazioni del gene GJB2, responsabili di più del 50% dei casi di *sordità autosomica recessiva*. La "35delG" (perdita di una guanina in posizione 35) é la mutazione piú frequentemente descritta, essendo molto frequente nella popolazione caucasica e nell'area mediterranea (responsabile dell'80% delle mutazioni), dove ha una frequenza di portatori uguale a 1:30 (1:35 secondo alcuni) il che significa che circa il 3% della popolazione in questa area è portatrice sana. Nei paesi del Nord Europa la frequenza dei portatori sani è più bassa, pari a 1 su 79, con eccezioni come l'Estonia, dove la frequenza è di 1 su 22.
La sorditá da mutazione del gene della connessina 26 puó essere ereditata come carattere autosomico recessivo (DFNB1) e piú raramente come carattere autosomico dominante (DFNA3).
La DFNB1 è caratterizzata da una sorditá neurosensoriale bilaterale solitamente presente alla nascita, di entitá variabile, da lieve a profonda, generalmente a carattere non

evolutivo, anche se forme ad insorgenza tardiva e forme a carattere progressivo sono state descritte. Di norma non é associata a malformazioni dell'orecchio medio e interno.
La sordità autosomica dominante (DFNA3) legata ad un'altra mutazione del gene della connessina 26 è invece molto rara, dá origine ad una ipoacusia neurosensoriale bilaterale progressiva più frequentemente post linguale.
Il gene **connessina 30** (GJB6 gap-junction protein beta 6) è situato sul cromosoma 13 molto vicino al gene per la connessina 26. E' stato riscontrato che nel 50% delle persone non udenti in cui è presente la mutazione del gene per la connessina 26 in un solo cromosoma (eterozigoti), è presente una delezione di un frammento di 309 kb[*]) per il gene connessina 30 nell'altro cromosoma, realizzando così una situazione di doppia eterozigosi (double eterozygosity chiamata delezione *GJB6*-D13S1830). Nel 25% dei casi in cui non è stata riscontrata tale delezione è stata identificata un'altra delezione (di 232 kb) del gene della connessina 30 (delezione GJB6-D13S1854). La scoperta che le due connessine (26 e 30) si combinano per formare le giunzioni di connessione funzionale nelle cellule dell'orecchio, spiega il ruolo complementare della CX30 nelle sordità legate a anomalie della CX26. Infine la mutazione della connexina 30 é stata descritta, in alcune famiglie, in associazione a una forma dominante di sordità di grado medio-grave sulle frequenze medio-acute, con andamento progressivo.
La mutazione del gene **connessina 31** (GJB3, gap-junction protein beta 3) sembra responsabile di sordità progressiva che compare in età adulta e che interessa prevalentemente le frequenze acute (DFNA2), ma forse anche di sordità recessiva. Ulteriori ricerche sono necessarie, ma possiamo constatare che differenti mutazioni dello stesso gene provocano sordità a modalità differenti di ereditarietà.
Il gene **connessina 32**, (GJB1, gap-junction protein beta 1) é responsabile della sordità associata a neuropatia x-linked di Charcot-Marie Tooth (CMT)[†]
Ulteriori notizie e aggiornamenti relativi alle connessine possono essere visualizzati nel sito:

http://www.crg.es/deafness

Le miosine

Le miosine sono una vasta famiglia di proteine, presenti nelle cellule di vari organi ed apparati. Esistono diverse famiglie di miosine alcune sono deputate alla contrazione muscolare, altre dette miosine non muscolari sono coinvolte in altre funzioni cellulari, alcune di esse (miosina 6, 7A e 15) sono presenti nell'orecchio dove contribuiscono a far sì che le onde sonore vengano trasformate in stimolo elettrico (ad es. meccanismo contrattile cellule ciliate esterne).
La **miosina 7A** si trova nel neuroepitelio vestibolare dell'orecchio dove ha un ruolo fondamentale nella costruzione di fasci di stereociglia, ma è presente anche in alcuni tipi di

---

[*] Kb = chilobasi ovvero 1000 basi azotate (delezione di un frammento di 395 kb = perdita di un pezzo di DNA composto da 395.000 basi azotate)
[†] **CMT**. Neuropatia periferica ereditaria, la cui prevalenza è stimata 1/2500. E' caratterizzata da atrofia muscolare e neuropatia sensitiva progressiva che colpisce le estremità degli arti, spesso associata a piedi cavi. Generalmente esordisce prima dei 20 anni e colpisce inizialmente gli arti inferiori. L'evoluzione è cronica e lentamente progressiva. Può essere trasmessa con tutti i modelli ereditari mendeliani. La trasmissione dominante è la più diffusa in Europa. Sono note tre forme: demielinizzante (CMT1), dominante legata all'X (CMTX1) e neuronale (CMT2). Alcuni geni sono noti solo per le prime due forme, CMT1 e CMTX1. La sordità neurosensoriale, può precedere la comparsa dei sintomi neuro-motori.

epitelio pigmentato e nelle cellule recettrici della retina. Il gene che la codifica è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 11 e la sua mutazione provoca prevalentemente una sordità neurosensoriale bilaterale di grado medio-grave, con età di insorgenza variabile (DFNB2). E' stata descritta anche una sordità autosomica dominante (DFNA11). E' anche implicata nella sindrome di Usher tipo 1B (sordità congenita, areflessia vestibolare e retinite pigmentosa progressiva).
La **miosina 15** è presente nelle stereociglia della coclea e del sistema vestibolare dell'orecchio. La sua mutazione dà luogo ad una sordità autosomica recessiva non sindromica (DFNB3).
La mutazione della **miosina 6** è responsabile di una sordità dominante non sindromica (DFNA22).
Mutazioni relative ad altre miosine sono state descritte attualmente e collegate a vari tipi di sordità meno frequenti.

Altri geni coinvolti nelle sordità non sindromiche

Il **gene COCH** situato sul cromosoma 14, che codifica una proteina costituente della matrice extracellulare dell'orecchio interno, è probabilmente il gene più frequentemente coinvolto in casi di sordità non sindromica ad eredità autosomica dominante (DFNA9). Si tratta di una forma prelinguale, progressiva che inizialmente interessa soprattutto le alte frequenze e che comporta anche disturbi dell'equilibrio (vertigini) a causa del coinvolgimento delle strutture vestibolari dell'orecchio interno.

Il **gene SLC26A4** posizionato sul cromosoma 7 codifica una proteina (pendrina) per il trasporto di piccoli ioni negativi I/Cl nella coclea, nel rene e nella tiroide. Nella coclea tale proteina si trova in corrispondenza delle regioni deputate al riassorbimento dell'endolinfa. Sono state descritte circa 60 mutazioni di questo gene, responsabili sia di ipoacusia non sindromica (**DFNB4**, 1-8% delle sordità non sindromiche) sia della **sindrome di Pendred.**
La DFNB4 é caratterizzata da una ipoacusia neurosensoriale bilaterale con caratteristiche estremamente variabili, anche all'interno di una stessa famiglia. L'ipoacusia generalmente é congenita o ad insorgenza nei primi anni di vita, di entitá da grave a profonda, anche se piú raramente forme lievi-moderate sono state descritte, è sempre associata a malformazioni dell'orecchio interno, quali l'acquedotto vestibolare largo e la malformazione di Mondini. Generalmente é associata una disfunzione vestibolare.
Nella sindrome di Pendred l'ipoacusia si associa a ipotiroidismo per difettosa ormonogenesi, gozzo e a malformazioni dell'orecchio interno. Il gozzo generalmente si manifesta durante l' adolescenza
Recentemente mutazioni del gene FOXI1 sono state messe in relazione ad alcuni casi sia sia di DFNB4 che di sindrome di Pendred.

Sorditá da mutazione A1555G del DNA mitocondriale
La mutazione A1555G nel gene 12S rRNA é la prima mutazione dell'mtDNA identificata come causa di sordità non sindromica é inoltre la più frequente alterazione del mtDNA associata ad ipoacusia non sindromica ed una delle cause genetiche di ipoacusia neurosensoriale più frequenti in assoluto. E' una mutazione omoplasmica (>95% di presenza di mt-DNA mutato) che determina una ipoacusia neurosensoriale non sindromica in pazienti esposti ad aminoglucosidi. La ipoacusia può manifestarsi in casi familiari o sporadici anche senza esposizione ad aminoglucosidi.

Sebbene un danno cocleo-vestibolare si verifichi in tutti i soggetti esposti per periodi prolungati ad alte dosi di aminoglicosidi, l'ototossicità conseguente a esposizioni brevi a dosi non alte di farmaco sembra essere legata ad una predisposizione genetica.
Dagli studi della letteratura emerge che la mutazione A1555G ha una alta prevalenza ed una ampia diffusione nelle diverse popolazioni del mondo.
Per quanto riguarda il meccanismo patogenetico che porta allo sviluppo di ipoacusia nei pazienti con la mutazione A1555G, dobbiamo pensare che i ribosomi mitocondriali umani hanno molte analogie con i ribosomi batterici, che sono il bersaglio degli aminoglicosidi. Inoltre è stato dimostrato che la mutazione A1555G rende il ribosoma mitocondriale più simile a quello batterico e quindi facilita un eventuale legame con gli aminoglicosidi.
L'ipoacusia legata alla mutazione A1555G presenta caratteristiche estremamente variabili, anche all'interno di uno stesso pedigree. É bilaterale, di entitá variabile, da lieve a profonda, con piú marcato interessamento delle frequenze acute. Anche casi di normoacusia sono stati descritti. L'etá di insorgenza é variabile, da casi ad insorgenza in epoca prelinguale a casi ad insorgenza nell'etá adulta. La sede del danno é cocleare. Sia l'insorgenza che la progressione della ipoacusia possono essere in rapporto con l'assunzione di aminoglicosidi o indipendentemente da essa. La funzionalitá vestibolare é generalmente nella norma.
Sono state descritte altre mutazioni del gene 12S rRNA che predispongono geneticamente all'ototossicità da aminoglicosidi, quali la 961C, la T1095C e la C1494T. L'esatta prevalenza di queste mutazioni non è ancora nota.

Sordità sindromiche

Le ipoacusie associate ad altri sintomi che possono essere inquadrate in sindromi definite sono circa il 30% delle sordità genetiche.
E' importante precisare comunque che l'assenza di malformazioni maggiori non esclude la possibilità di una condizione sindromica: è stato osservato infatti che la presenza di 3 o più anomalie minori è una evenienza rara nella popolazione generale. Purtroppo la diagnosi gestaltica non è una diagnosi facile per diversi fattori, quali la variabilità di espressione fenotipica (es. Cornelia de Lange[‡]), la non precisa definizione dei criteri diagnostici (es. s. di Kabuki[§]), la possibilità che il fenotipo si modifichi nelle varie epoche della vita (es. s. di Stickler[**]) che fa sí che molti sintomi essenziali per la diagnosi compaiono a distanza (es. s. di Alstrom[††]).

[‡] S di **Cornelia de Lange** estremamente variabile nel tempo fenotipicamente (sono stati individuati 5 diversi fenotipi) con facies caratteristica caratterizzata da conformazione marcata e arcuata delle sopracciglia, ritardo di sviluppo psicomotorio o intellettivo, ritardo di crescita postnatale, irsutismo, otiti ricorrenti, perdita di udito di tipo neurosensoriale periferico o centrale (ABR patologici sono stati descritti). E' caratterizzata da eterogeneità genetica con possibilità di trasmissione autosomica dominante, recessiva o X-linked a seconda del tipo

[§] La s. di **Kabuki** è rara, con facies caratteristica per la somiglianza del volto con il trucco degli attori del teatro tradizionale giapponese chiamato, appunto, Kabuki: eversione della palpebra inferiore,fessure palpebrali allungate, sopracciglia arcuate, ciglia lunghe, sclere blu, punta nasale appiattita. Si associa a: ritardo mentale, ipotonia, microcefalia, convulsioni. Il 50 % dei soggetti affetti sviluppa sordità (25% dei pz ha una sordità neurosensoriale presente alla nascita, 20% sordità di trasmissione per anomalie ossiculari, ma è stata descritta anche sordità conseguente ad otite sierosa). Il tipo di trasmissione sembra autosomica dominante anche se ulteriori studi sono necessari

[**] I soggetti affetti dalla sindrome di **Stickler** (sindrome a trasmissione autosomica dominante) possono presentare una estrema variabilità fenotipica: alcuni non hanno nessuno o scarsi sintomi della sindrome, altri ne presentano tutte le caratteristiche. Le mutazioni descritte sono a carico di geni del collagene.
La facies è caratteristica: il viso è come appiattito a causa dalle ossa poco sviluppate nel centro della faccia, comprese la mascella, la mandibola e il setto del naso. Ad essa si associa:

- miopia grave, possibilità di glaucoma,degenerazione corio retinica o vitreoretinica e distacco di retina precoce (è la causa più frequente di distacco di retina nel bambino). In particolare in 2 sottotipi (non nel 3°) il vitreo ha un aspetto caratteristico.

Ricercare in un bambino con accertata sordità segni e sintomi che siano riferibili a sindromi già descritte ha il duplice scopo di:

- individuare altre manifestazioni cliniche associate al fine di prevenire eventuali complicanze che potrebbero interferire con il normale sviluppo ed adattamento sociale
- fornire consulenza genetica ai genitori per eventuali figli successivi

L'incidenza delle forme sindromiche nell'eziologia della sordità è direttamente collegata con la classe di età considerata, poiché forme apparentemente isolate di sordità genetica possono poi palesarsi come inserite in un quadro sindromico la cui diagnosi precoce può essere determinante per la prognosi a distanza del bambino (Mucopolisaccaridosi tipo1[‡‡]). D'altro canto l'individuare i sintomi e i segni indicativi di un quadro sindromico in cui l'ipoacusia neurosensoriale può essere presente o meno in una percentuale variabile di casi, impone di ricercarla costantemente durante il follow-up clinico dei pazienti affetti (es. Cornelia De Lange).
E' evidente quindi che in presenza di malformazioni o difetti funzionali associati a sordità è opportuno pensare all'eventualità di un inquadramento sindromico così come è necessario monitorare la funzione uditiva di fronte a quadri sindromici ben definiti, in cui l'ipoacusia può essere presente anche se non costantemente.
La maggior parte dei genetisti sostiene che, come regola generale, è opportuno pensare ad una eventuale sindrome malformativa quando ci troviamo di fronte a:

1. note dismorfiche
2. anomalie in difetto o in eccesso della crescita
3. ritardo di sviluppo
4. malformazioni maggiori

e in tali situazioni chiedere una consulenza genetica al fine di praticare un follow-up clinico adeguato.

Da quanto sopra detto è importante conoscere le principali sindromi genetiche associate a sordità sia congenita che ad insorgenza tardiva e, visto il loro notevole numero (>300), dividerle in categorie principali, a seconda degli organi/apparati coinvolti e quindi della sintomatologia associata alla sorditá.

Di seguito sono riportate i principali segni/sintomi associati a sorditá nelle piú note forme di ipoacusia genetica sindromica:

- artropatia con lassità legamentosa e artrosi prematura
- palatoschisi
- sordità presente nel 51% dei soggetti affetti, conduttiva per otiti ricorrenti (38%) e/o ipoacusia neurosensoriale (50-60%) alle alte frequenze di entità media-moderata da alcuni descritta come progressiva.

[††]La s. di **Alstrom**, raro disordine genetico a trasmissione autosomica recessiva, è caratterizzata da distrofia retinica congenita con esito in cecità, cardiomiopatia dilatativa nel 70% dei pazienti (a comparsa nell'infanzia o adolescenza), obesità (insorgenza precoce intorno ai 5 anni), diabete mellito tipo 2 ad insorgenza precoce, iperisulinemia, ipertrigliceridemia e sordità neurosensoriale postnatale progressiva ad insorgenza nella 1°-2° decade di vita (età media 3-14 anni)

[‡‡] La **Mucopolisaccaridosi tipo 1** (MPS1) è una rara malattia genetica (a trasmissione autosomica recessiva) dovuta alla deficienza dell'enzima lisosomiale alfa-L-iduronidasi necessario per il catabolismo dei glicosaminoglicani (mucopolisaccaridi) con conseguente accumulo di essi nei lisosomi cellulari. I sintomi principali sono le deformità scheletriche e il ritardo psicomotorio. L'esordio avviene a 6-8 mesi di vita. La sordità può essere sia di tipo trasmissivo che neurosensoriale. La sordità è stata attribuita a 3 cause: le otiti recidivanti, le deformazioni degli ossicini, una probabile anomalia dell'orecchio interno. In alcuni casi sono utili il drenaggio trans timpanico o gli apparecchi acustici.

Organo/apparato	Anomalie	Sindromi
Orecchio esterno	Anomalie del padiglione	S. di Treacher-Collins, S. di Goldenhar, Trisomia 21, S. Otopalatodigitale, Sequenza di Pierre Robin, S. del primo arco branchiale, S. di Möebius, S. di Duane, CHARGE
	Atresia/stenosi del CUE	S. di Treacher-Collins, S. di Goldenhar
	Fistole pre-auricolari	S. Branchiootorenale
	Appendici pre-auricolari	S. di Goldenhar
Apparato visivo	Coloboma	CHARGE
	Dystopia canthorum	S. di Waardenburg
	Eterocromia dell'iride	S. di Waardenburg
	Paralisi oculare	S. di Duane
	Atrofia ottica	S. di Cockayne
	Retinite pigmentosa	S. di Usher
	Degenerazione della retina	S. di Alström
	Cecitá congenita, pseudotumor della retina	S. di Norrie
Apparato tegumentario	Depigmentazione	S. di Waardenburg
	Lentiggini	Sindrome LEOPARD
	Ciuffo di capelli bianco	S. di Waardenburg
Apparato cardiocircolatorio	Allargamento QRS o blocco di branca, stenosi della polmonare	Sindrome LEOPARD
	QT lungo	S. di Jervell e Lange-Nielsen
Reni	Disfunzione	Sindrome di Alport, S. branchiootorenale
	Malformazione	S. di Goldenhar
Denti	Anomalie della dentina	Osteogenesi imerfetta
Sistema endocrine-metabolico	Gozzo	Sindrome di Pendred
	Ipogonadismo	S. di Alström
	Mucopolisaccaridosi	S. di Hunter, Hurler, Sanfilippo, e Morquio
	Diabete mellito	S. di Alström
	Agenesia del timo	S. di Di George
Sistema nervoso	Atassia	Degenerazione spino-cerebellare
	Polineuropatie	Mal. Di Refsum
Apparato muscolo-scheletrico	Nanismo	Acondroaplasia, S. di Cockayne
	Fusione delle vertebre cervical	S. di Klippel Feil
	Sindattilia	S. di Apert
Regione cranio-facciale	Acrocefalia	S. di Apert
	Fistole branchiali	S. branchiootorenale
	Palatoschisi, ipoplasia	Sequenza di Pierre Robin

	mandibola	
	Malar facial bone anomalies	S. di Treacher Collins
	Ipolasia facciale	S. di Crouzon
	Anomalie oculari/auricolari	S. di Goldenhar
Anomalie cromosomiche	Trisomia13	S. di Patau
	Trisomia 18	S. di Edwards
	Trisomia 21	S. di Down

La maggior parte delle sindromi con associata sordità sono rare e rappresentano un capitolo vasto ed eterogeneo. Le più comuni ad esordio in età pediatrica sono le seguenti e presentano queste caratteristiche:

Sindrome	***Modalità di trasmissione***	***Tipo di deficit uditivo***	***Anomalie associate***
Alport 1 % delle sordità	X –linked gene COL4A5 (85%) A. R. geni COL4A3 e COL4A4 cromosoma 2 A. D. ?	Sordità neurosensoriale, generalmente progressiva	Nefropatia (ematuria e nefrite fino a insuff. renale) Alterazioni oculari (lenticono, cataratta, maculopatia)
Brachio-Oto-Renale (BOR) 2% delle sordità	A. D. gene EYA1 cromosoma 8	Ipoacusia di conduzione (30%), mista (50%) o neurosensoriale (20%), evolutiva o stabile di entitá da lieve a grave. Insorgenza dalla prima infanzia all'etá adulta	Cisti o fistole branchiali ,fossette o appendici preauricolari Cataratta Anomalie facciali Stenosi del CUE, anomalie orecchio esterno, medio, interno (es malf. di Mondini) Stenosi del dotto lacrimale Displasia renale[§§]
Associazione CHARGE	Generalmente sporadica Raramente A.D., A.R. Associazione con anomalie cromosomiche	Ipoacusia (85%) generalmente neurosensoriale da lieve a profonda, con componente trasmissiva. Raramente esclusivamente trasmissiva	Le alterazioni caratteristiche sono: Coloboma, Anomalie cardiache, Atresia coanale, Ritardo di crescita e di sviluppo, Ipoplasia genitale, Anomalie auricolari (orecchio esterno) e/o sorditá. A queste si possono associare: Microftalmia. Palatoschisi.

[§§] **Displasie renali:** si tratta di anomalie parenchimali con conseguente disfunzione renale, che possono derivare da un anomalo sviluppo della vascolarizzazione renale, dei tubuli renali, dei dotti collettori o del sistema di drenaggio. Per la diagnosi può essere necessario effettuare la biopsia. La più frequente è la **Displasia renale multi cistica**, in cui le unità renali non funzionanti sono cisti non comunicanti con interposto tessuto fibroso, tubuli primitivi e foci di tessuto cartilagineo. Di solito si associa ad atresia ureterale.

			Ipoplasia dei canali semicircolari. Anomalie SNC (ritardo mentale, anomalie strutturali encefalo e cervelletto, microcefalia). Anomalie muscolo-scheletriche (generalmente di entitá non grave). Anomalie sistema respiratorio e gastrointestinale. Anomalie del padiglione auricolare (displasia di vario grado). Paralisi facciale.
Goldenhar (o spettro Oculo-Auricolo-Vertebrale)	Generalmente sporadica, rari casi familiari. Raramente A. D. Talora anomalie cromosomiche	Ipoacusia trasmissiva o mista, piú raramente neurosensoriale.	Anomalie orecchio esterno: anotia, microtia, appendici pre-auricolari, stenosi-atresia del CUE. Anomalie orecchio medio. Anomalie orecchio interno e nervo VIII (segnalati casi sporadici). Anomalie cranio-facciali (freq. unilaterali o asimmetriche): mandibola, osso mascellare, osso temporale, palatoschisi. Anomalie oculari: coloboma palpebra superiore, dermoide epibulbare, blefaroptosi, anoftalmia, microftalmia. Anomalie SNC, nervi cranici (freq. N. Faciale). Anomalie vertebre cervicali. Anomalie renali. Anomalie cardiache.
Jervell-Lange-Nielsen 1% delle sordità	A. R. gene KCNQ1, KCNE1	Ipoacusia neurosensoriale pre-linguale grave-profonda	Anomalie cardiache (Q-T lungo >460-480 msec Torsione di punta, sincope e talora morte improvvisa
Pendred 1-10% delle sordità	A. R. gene SLC26A4 (cr 7), gene FOXI1 (cr. 5)	Sordità neurosensoriale generalmente congenita o a insorgenza nei primi anni di vita e progressiva	Disfunzione tiroidea e gozzo Associazione con malformazioni dell'orecchio interno, quali dilatazione acquedotto vestibolare e sacco endolinfatico, malformazione di Mondini
Stickler	A. D. gene COL2A1(cr. 12) tipo I, COL11A1 (cr. 1) tipo II, COL11A2 (A.D. e A. R.)	Ipoacusia neurosensoriale bilaterale piú marcata sulle frequenze acute	Anomalie ossificazione (epifisi, diafisi), anomalie articolari, ipoplasia facciale, grave miopia (insorgenza primo nanno di vita) e distacco di retina frequente, palatoschisi (occasionale).
Treacher Collins (disostosi mandibolo-facciale)	A. D. gene TCOF1 cromosoma 5	Ipoacusia frequentemente trasmissiva o mista, raramente neurosensoriale	Coloboma della palpebra inferior,micrognatia, ipoplasia delle ossa zigomatiche, macrostomia,dislocazione inferiore del canto laterale, labio-palatoschisi. Anomalie orecchio esterno e medio, raramente interno.
Usher - 3-5% delle sordità - 18% delle retiniti pigmentose - 50% dei pz sordo-ciechi	A. R. Eterogeneità genetica (fenomeno per cui mutazioni in loci genetici diversi possono avere lo stesso effetto fenotipico)	**Tipo 1** ipoacusia neurosensoriale congenita profonda	Retinite pigmentosa ad insorgenza nella prima decade Areflessia vestibolare Ritardo motorio
		Tipo 2 (>50%) ipoacusia congenita neurosensoriale da moderata a profonda, in	Retinite pigmentosa ad insorgenza nella seconda decade Normale funzione vestibolare

	12 loci genici e 9 geni identificati come causa di S. di Usher	caduta sulle frequenze acute	
		Tipo 3 (rara) ipoacusia neurosensoriale che evolve nel tempo fino a profonda	Retinite pigmentosa che si manifesta solitamente alla pubertà Funzione vestibolare variabilmente affetta
Waardenburg 2-5% delle sordità	A. D. 9 loci genici e 7 geni identificati come responsabili delle varie forme della malattia	Ipoacusia neurosensoriale generalmente congenita da lieve a profonda, con piú marcato interessamento delle frequenze acute	Distopia canthorum Anomalie pigmentazione (capelli, iride, pelle): frequenti eterocromia dell'iride (nello stesso occhio e nei due occhi) e ciuffo bianco di capelli sulla fronte -WS tipo I: con distopia canthorum -WS tipo II: senza distopia canthorum -S. di Klein-Waardenburg (tipo III): tipo I + anomalie arti superiori -S. di Waardenburg-Shah (tipo IV): tipo II + malattia di Hirschprung (trasmissione A.R.)

L'ipoacusia neurosensoriale può essere inoltre associata ad alcune sindromi dovute a mutazioni del mtDNA, le cui caratteristiche cliniche comprendono un ampio range di sintomi neurologici e disordini multisistemici. Nell'ambito di queste forme sindromiche la presenza di ipoacusia è spesso sottostimata e non sufficientemente valutata, data la rilevanza clinica della sintomatologia associata. Inoltre in queste forme, generalmente l'ipoacusia non é congenita e ha carattere progressivo. I quadri piú conosciuti sono la sindrome MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes), la sindrome di Kearn Sayre, caratterizzata da esordio precoce (generalmente prima dei 15 anni), oftalmoplegia progressiva, alterazioni della pigmentazione retinica, disturbi del ritmo cardiaco e disfunzioni cerebellari, la sindrome MERRF (myoclonic epilepsy and ragged red fibres) e il diabete mellito ad ereditarietà matrilineare.
Come causa di ipoacusia neurosensoriale sindromica ad eziopatogenesi mitocondriale sono state descritte mutazioni puntiformi a livello dei geni del mtDNA che codificano per diversi tRNA, quali la A3243G, la A8344G, la T8356C, la A8296G e la T7512C, e delezioni singole e multiple del mtDNA.

Infine é importante precisare che in alcune sindromi la sorditá é presente alla nascita, mentre in altre insorge successivamente. Anche il quadro sindromico, in alcuni casi puó essere evidente alla nascita, mentre in altri si rende manifesto solo successivamente. Le sordità presenti nelle sindromi di Jervell-Lange-Nielsen, Pendred, Usher, Waardenburg ad esempio, sono facilmente individuabili alla nascita con l'esecuzione dello screening, ma possono apparire come isolate o idiopatiche se non opportunamente indagate. Invece la S. di Alport può sfuggire all'individuazione neonatale poiché i suoi sintomi, compresa la sordità, compaiono nel tempo. I sintomi della sindrome BOR sono invece evidenti alla nascita ma non la sordità: anche in tal caso quindi può sfuggire la diagnosi neonatale.

Ci possiamo quindi trovare di fronte a 4 diverse situazioni con diversa difficoltà di diagnosi:

1) Ipoacusia neurosensoriale diagnosticata dallo screening associata ad altre anomalie, ma non dimorfismi cranio facciali, in cui l'ipoacusia rappresenta un sintomo fondamentale per la diagnosi ma è associata per lo meno un altro elemento clinico caratteristico per esempio s. di Waardenburg (albinismo parziale,

ciuffo di capelli bianchi, eterocromia iridea) e s. di Usher tipo 1 e 2. Per alcune di queste condizioni è attualmente disponibile un esame genetico molecolare che può confermare l'ipotesi diagnostica.

2) Pazienti con anomalie facio-cervicali isolate o associate ad altre malformazioni. L'ipoacusia, non necessariamente neurosensoriale, è in tal caso connessa direttamente alla gravità delle malformazioni dell'orecchio esterno, medio e/o interno (s. di Treacher Collins[***], s. CHARGE[†††], s. di Goldenhar[‡‡‡] ecc)
3) Pazienti in cui la diagnosi genetica relativa alla specifica condizione clinica viene posta prima della comparsa dell'ipoacusia o comunque indipendentemente da essa (s. di Noonan) o pazienti con quadri sindromici spesso non chiari alla nascita in cui la sordità è presente o meno in una percentuale variabile di casi (s. di Cornelia de Lange), ma anche elemento essenziale per la diagnosi (s. di Alstrom). In entrambe queste situazioni l'ipoacusia va comunque ricercata nell'ambito del percorso assistenziale
4) Pazienti con ipoacusia neurosensoriale, diagnosticata dallo screening, isolata o apparentemente isolata in cui sono indispensabili gli accertamenti di base per le forme non sindromiche e un accurato follow up per evidenziare durante la crescita la comparsa di sintomi indicativi di sindromi conosciute (s. di Stickler).

Per concludere il comportamento di fronte ad un bambino con ipoacusia prevede una accurata ricerca sia clinica che genetica al fine di individuare eventuali sindromi o mutazioni responsabili della sordità. Dalla maggior parte degli autori è accettato il seguente protocollo diagnostico (Fig. 2).

[***] La s. di **Treacher Collins** è caratterizzata da: malformazione dell'orecchio esterno e anomalie dell'orecchio medio (ossiculari) con sordità di tipo trasmissivo. ipoplasia della mascella, della mandibola e degli zigomi, coloboma della palpebra inferiore con assenza parziale delle ciglia e schisi palatina. Le malformazioni facciali sono generalmente bilaterali e asimmetriche. L'intelligenza è normale nella maggior parte dei casi. Le difficoltà respiratorie si manifestano precocemente a causa del lume ristretto delle vie aeree superiori. La sordità deve essere corretta il più presto possibile.

[†††] La Sindrome o Associazione **CHARGE** è una patologia rara che può colpire diverse parti del corpo e viene riconosciuta come una delle maggiori cause di cecità e sordità. La parola "CHARGE" corrisponde all'acronimo delle più comuni caratteristiche di questa malattia.
C = Coloboma
H = Heart defects (difetti cardiaci)
A = Atresia of the Choanae (atresia delle coane)
R = Retardation of growth and developmental delay (ritardo della crescita e dello sviluppo)
G = Genital anomalies (malformazioni dei genitali)
E = Ear anomalies (malformazioni dell'orecchio)
L'orecchio esterno, medio e interno può essere oggetto di alcune anomalie; tra le più comuni si segnalano la fusione degli ossicini nell'orecchio medio, otite sierosa, il canale auricolare stretto o assente e malformazioni dell'orecchio esterno.
Tuttavia non tutte queste caratteristiche sono presenti contemporaneamente in ogni persona affetta dalla patologia, né sono sempre gravi.

[‡‡‡] La Sindrome di **Goldenhar** è caratterizzata da anomalie oculari, microtia uni o bilaterale, ipoplasia mandibolare, microsomia emifacciale, anomalie del cavo orale, anomalie dell'apparato respiratorio, anomalie genito-urinarie, anomalie cardiache, anomalie del sistema nervoso, anomalie scheletriche vertebrali e anomalie cranio-facciali. Caratteristiche sono la presenza di appendici preauricolari e malformazioni delle orecchie (aplasia dei canali semicircolari). La presenza di anomalie auricolari è considerata necessaria per la diagnosi. La sordità è di tipo trasmissivo.

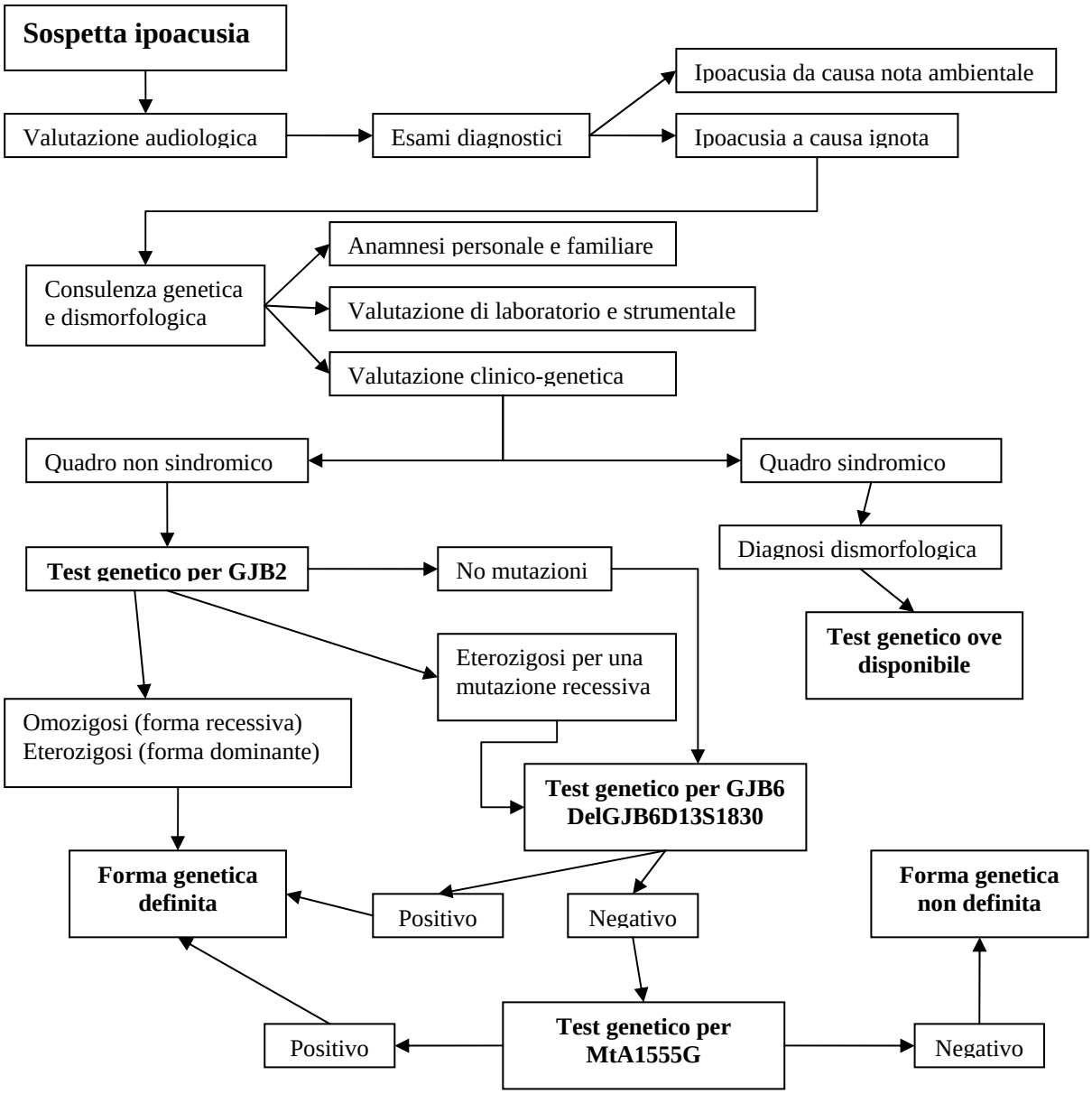


Fig. 2: Protocollo di Screening genetico neonatale per la sordità non sindromica.

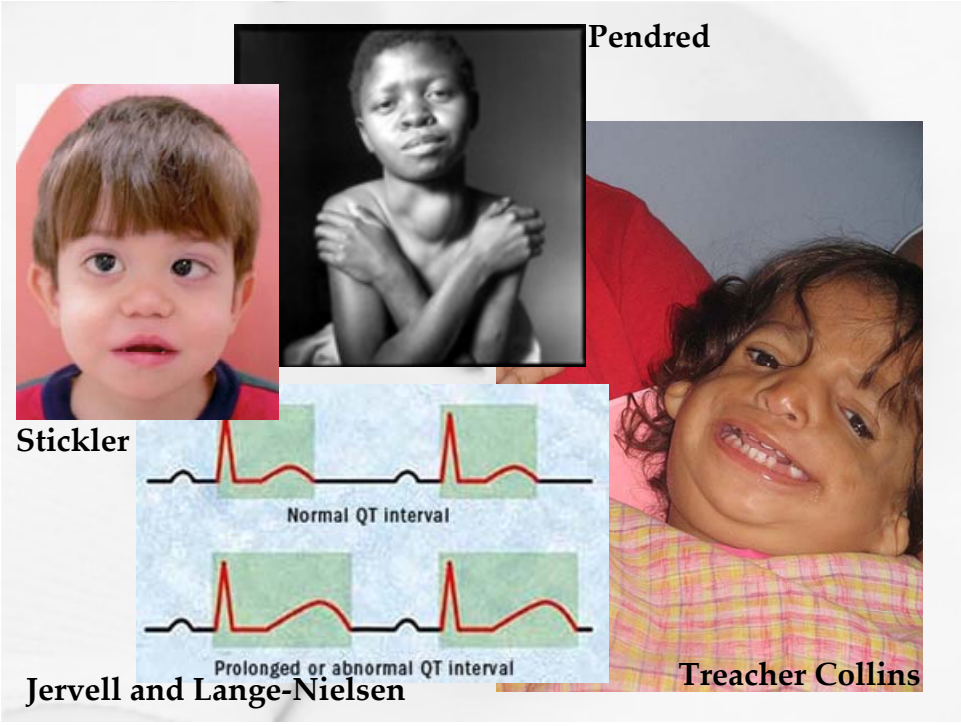
Al fine del raggiungimento di una diagnosi eziologica corretta, nei neonati con sordità non sindromica si procederà all'analisi molecolare dei geni GJB2 e GJB6, localizzati sul cromosoma 13, e all'esecuzione del test specifico per la mutazione mitocondriale A1555G secondo il seguente schema:

- eseguire l'analisi del gene GJB2 (intera sequenza delle zone trascritte e di splicing mediante la tecnica del sequenziamento diretto).
- se è presente una mutazione in eterozigosi nel gene GJB2, studiare la regione promotrice di GJB2 (incluso il primo esone non tradotto) e studiare per il gene GJB6 la mutazione Delta (D13S1830) al fine di escludere subito forme di doppia eterozigosi (digenia).
- se non c'è omozigosi, eterozigosi composta o eterozigosi semplice GJB2 eseguire l'analisi del gene GJB6 (intera sequenza delle zone trascritte e di splicing mediante la tecnica del sequenziamento diretto).

- se l'analisi molecolare dei geni GJB2 e GJB6 risulta negativa eseguire il test specifico per la mutazione mitocondriale A1555G (frequenza nella popolazione 1/1000).

Nel caso di mutazioni nuove, saranno necessarie le verifiche universalmente note nel campo della ricerca (verifica che non si tratti di polimorfismo, alterazione in zone conservate, ecc.), prima di attribuire alla alterazione molecolare un significato patologico.

http://www.med.unipi.it/ent/


Pendred
Stickler
Normal QT interval
Prolonged or abnormal QT interval
Jervell and Lange-Nielsen
Treacher Collins