

11236

13



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

POSIBLE HETEROGENEIDAD GENETICA
EN LA TRANSMISION DE LA OTO-
ESCLEROSIS EN POBLACION DERECHO-
HABIENTE DEL I.M.S.S. EN EL C.M.R.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGIA

P R E S E N T A

DR. RENE PIERDANT PEREZ

PROFESOR DEL CURSO
DR. MARIANO HERNANDEZ GORIBAR

DIRECTORA DE TESIS
DRA. MA. LOURDES VALDEZ GOMEZ

ASESORA DE TESIS
DRA. MARTHA PATRICIA NAVA GOMEZ

CIUDAD DE MEXICO

1986.

FALTA DE ORIGEN
TESIS CON





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS	PAG 5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	PAG 8
OBJETIVO	PAG 9
HIPOTESIS	PAG 10
PROGRAMA DE TRABAJO	PAG 11
METODOS	PAG 12
MANEJO ESTADISTICO	PAG 13
RESULTADOS	PAG 14
TRANSMISION	PAG 17
EVOLUCION	PAG 20
ANTECEDENTES	PAG 21
MANEJO	PAG 23
AMBIENTE	PAG 24
VALORACION AUDIOLOGICA	PAG 25
LABORATORIO Y GABINETE	PAG 27
PRONOSTICO	PAG 27
VALORACION GENETICA	PAG 27
COMENTARIOS	PAG 28
CONCLUSIONES	PAG 31
BIBLIOGRAFIA	PAG 32
ARBOLES GENEALOGICOS	PAG 34

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La otosclerosis es una importante y frecuente causa de hipoacusia de tipo conductivo, la disminución de la agudeza auditiva se presenta por lo regular en mujeres, jóvenes y es lentamente progresiva. ¹

La primera vez que se describió a un paciente con hipoacusia de tipo conductivo en presencia de membrana timpánica normal, fue en 1683 por Du Verney ² Posteriormente en la literatura apareció una gran cantidad de reportes en los que se incrementó el conocimiento de la enfermedad y fue hasta 1912 en que Politzer la denominó otosclerosis. ²⁻⁵

Durante los siguientes años se han realizado investigaciones por diversos autores, como Weber, Nager, Mayer, Wilson y Adson, en las que se ha aportado información sobre la histopatología, variantes normales del desarrollo e histología normal del laberinto óseo y de la cápsula ótica ⁵⁻⁶.

En una estadística publicada por Guild se encontró que la otosclero-

sis histológica en el 12% de mujeres y en el 6.5% de los hombres blancos autopsiados y solo en el 1% para negros sin predominio para sexo ³, La Universidad de Chicago publicó una serie de otosclerosis histológica de más del 10% en individuos de raza caucásica. Nager y Schambaugh en diferentes publicaciones reportan que la incidencia es el doble en mujeres que en hombres ²⁻³

Schaap y Copanavicius aseveraron que se trataba de una enfermedad genética de transmisión autosómica dominante, de penetrancia incompleta y que su frecuencia es mucho menor en hombres que en mujeres, concluyeron que esa diferencia implicaba un mecanismo de selección natural ¹¹. Gregoriadis al estudiar 68 pacientes griegos con otosclerosis con y sin antecedentes familiares observó la asociación entre los antígenos HLA y la otosclerosis, lo que apoyó la participación de factores genéticos y dijo que la falta de asociación entre los grupos con y sin historia familiar positiva sugería

una heterogeneidad genética ¹².

Beighton y Sellars en su libro denominado "Genetics and otology" resumiéron la otoesclerosis como la consecuencia de crecimiento de hueso espongiótico en sitios específicos de la cápsula ótica, siendo el más frecuente la fissula antefenestra por delante de la ventana oval y el hueso de nueva formación involucraba la articulación estapedio-vestibular causando la fijación de la platina al estribo. Así la patología de la enfermedad había sido bien descrita mientras que la patogenia permanecía sin explicación. Los estudios genéticos de Larson concluyéron que se transmitía con carácter dominante con una penetrancia del gen que variaba del 15% al 40%. Investigaciones citogenéticas han podido demostrar que no existe relación con los marcadores específicos para grupos sanguíneos.¹

En la etapa inicial de la enfermedad la otoespongiosis (reblanqueamiento) es debida a un aumento de la

vascularidad y a reabsorción ósea en la cápsula ótica ¹⁴. La presencia de restos de cartilago embrionario en la cápsula ótica y la presencia de histiocitos daban como resultado los cambios otospongióticos ¹⁵. La otoesclerosis hasta entonces considerada exclusiva de humanos llevó a Yoo a realizar estudios en ratas logrando formar en ellas cambios otospongióticos en el meato externo cerca del anillo timpánico, cuyas características patológicas semejaban a las del hueso espongiótico en otoesclerosis en humanos, aunque no se reconocieron cambios en la ventana oval, sí se encontraron en la cápsula ótica. Se utilizó como antígeno al colágeno II y posteriormente se demostraron los cambios otospongióticos y títulos altos del Ac por el método ELISA los cuales estaban ausentes en las ratas control ¹⁶⁻¹⁷ (fig 1)

Abriendo otras hipótesis como la traumática (liberadora de colágeno II) y la autoinmune ¹⁷.

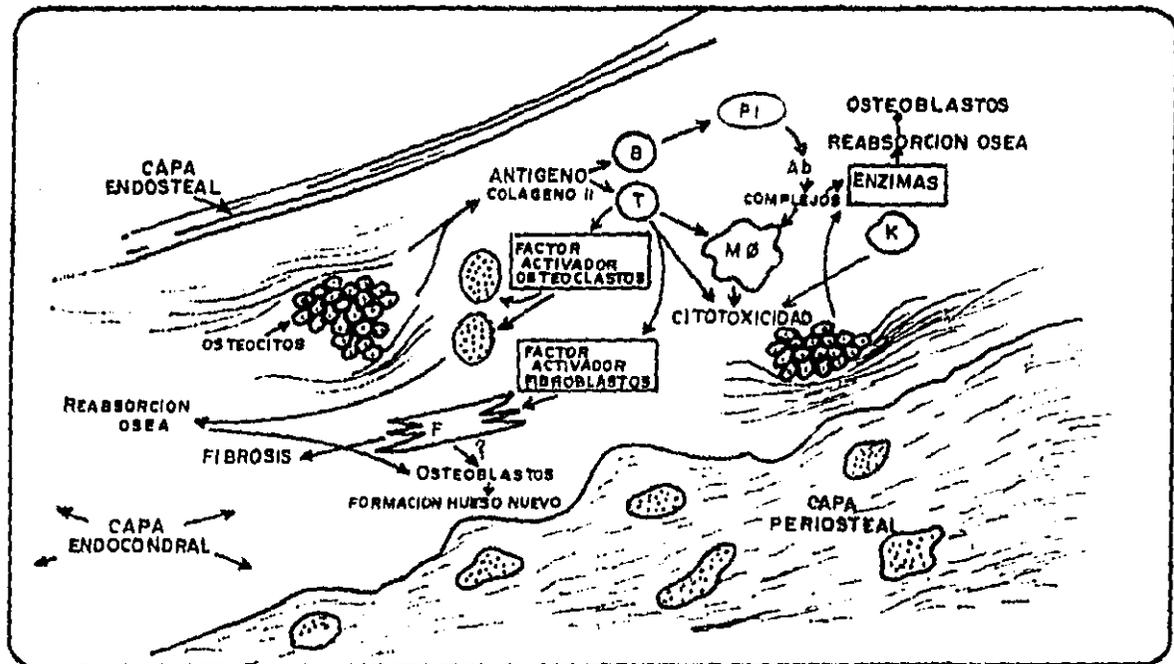


FIG.- 1

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La otopresclerosis ha sido catalogada en grupos caucásicos como una entidad monogénica transmitida en forma dominante con una penetrancia variable.

En la población que acude al servicio de ONG del HG OMR del INSS y por comunicación personal de la Dra Martha Patricia Nava, se encuentra

que en un elevado porcentaje no se comprueba una historia familiar positiva de otopresclerosis¹³. Así que se piensa en la posibilidad de heterogeneidad genética, que condiciona otras formas de transmisión como la autosómica recesiva y/o la multifactorial.

OBJETIVO

Determinar si existe o no heterogeneidad genética en la transmisión de la otosclerosis en la población

derechahabiente que acude a consulta al servicio de ONG del HG CMR del IMSS.

HIPOTESIS

H_0

La otosclerosis como ha sido descrito en poblaciones caucásicas, se transmite en forma autosómica dominante en pacientes de ONG del HG MR del IMSS.

H_1

Existe heterogeneidad genética evidenciada por el tipo de transmisión en los pacientes de ONG del HG MR del IMSS.

PROGRAMA DE TRABAJO

MATERIAL

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los casos diagnosticados como otosclerosis, sin importar sexo, comprendidos entre 5-50 años, atendidos en el servicio de ONG del HG QMR del IMSS, del mes de Junio de 1985 al mes de Enero de 1986.

Criterios de no inclusión: No se incluyeron pacientes con antecedentes de infecciones óticas susceptibles de producir patología similar tales como Otitis serosas y adhesivas, o padecimientos genéticos como enf de Paget y osteogénesis imperfecta, así como

enfermos que presentaban presbiacusia y datos de insuficiencia vascular cerebral, como caso índice.

Criterios de exclusión: Pacientes que durante el estudio no pudieron aportar datos significativos para la elaboración del estudio familiar.

Otro material: Camaras sonoamortigua- para realizar audiometrías tonales y logaudiometrías, audiómetro automático de Békésy, impedanciómetro, microscopio otológico y formato para captación de datos.

METODOS

Se efectuó:

- a. Estudio clínico completo, exploración microscópica de oído y estudios de gabinete: Audiometría tonal, logocaudiometría, estudio automático de Békésy e impedanciometría.
- b. Interrogatorio intencionado para detectar antecedentes familiares de la patología estudiada.
- c. Estudio genético familiar usando las técnicas para elaboración del árbol genealógico en cada caso índice.
- d. A los familiares con sospecha de padecer la misma enfermedad, estudios comprobatorios de otoesclerosis.
- e. Vaciamiento de los datos obtenidos a una hoja de recolección de datos de las que se obtuvo información para la elaboración estadística.
- f. Análisis de la información obtenida en los 24 casos vistos del mes de Junio 1985 al mes de Enero de 1986.

MANEJO ESTADISTICO

Consistió en determinar para las variables de edad y sexo: Media \bar{X} , varianza σ^2 y desviación estandar σ .

Para la comparación entre antecedentes genéticos y ambientales se utilizaron cuadros de contingencia determinando los valores esperados para cada una de las variables ambientales tabuladas y obteniendo en cada caso la χ^2 y el valor de con-

fiabilidad de esta es decir la P (nivel de confiabilidad), comparando el valor de la χ^2 con las tablas convencionales. De la misma manera se compararon los antecedentes Mendelianos con los no Mendelianos.

En función de los valores de P valoramos la aceptación o rechazo de la H_0 .

RESULTADOS

EDAD Y SEXO

De los 24 casos índice estudiados encontramos 14 ♀ y 10 ♂, con una media

de edad para las primeras de $\bar{X} = 30.3$ con una $\sigma = 9.9$, para los hombres una $\bar{X} = 24$ y una $\sigma = 12.2$ (fig 2 - 6)

EDAD DE INICIO DE LA SINTOMATOLOGIA		
DECADA	MUJERES	HOMBRES
1a.		7 - 9
2a.	11-16-19	10
3a.	22-23-23-26-27-28-29	26 - 28
4a.	35-37	31 - 34 - 37 - 38
5a.	42-47	40

FIG.- 2

EDAD AL INICIO DEL ESTUDIO		
DECADA	MUJERES	HOMBRES
2a.	12	13 - 16
3a.	21- 21 - 29	22
4a.	30-31 - 32-32-38	33 - 38 - 39
5a.	41	44 - 48 - 48
6a	50-50-52-55	52

FIG.- 3

EDAD DE INICIO

DECADAS	♀ N = 14 \bar{X} = 30.3	♂ N = 10 \bar{X} = 24.0
1 a.	n = 0 \bar{X} = 0	n = 2 \bar{X} = 8
2 a.	n = 3 \bar{X} = 15.3	n = 1 \bar{X} = 10
3 a.	n = 7 \bar{X} = 25.4	n = 2 \bar{X} = 27
4 a.	n = 2 \bar{X} = 36	n = 4 \bar{X} = 35.0
5 a.	n = 2 \bar{X} = 44.5	n = 1 \bar{X} = 40.0

FIG.- 4

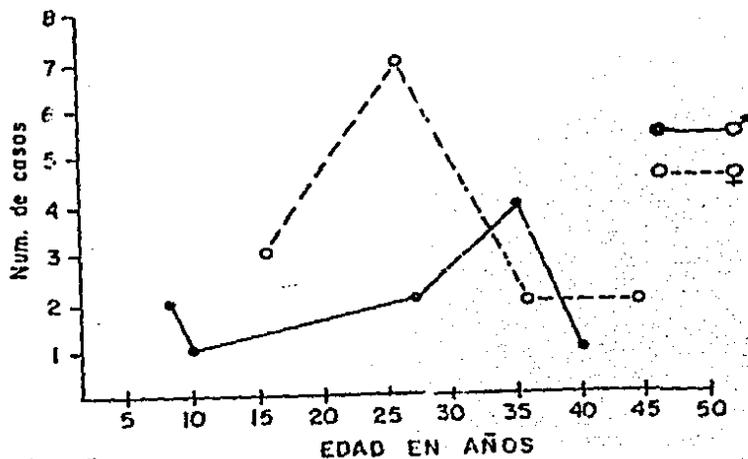


FIG - 5

SEXO Y EDAD

♀	♂
$N = 14$	$N = 10$
$\bar{X} = 30.3$	$\bar{X} = 24.0$
$\sigma^2 = 99.947$	$\sigma^2 = 149.2$
$\sigma = 9.997$	$\sigma = 12.214$

FIG.-6

TRANSMISION

En cuanto a la forma de transmisión encontramos unicamente 5 casos en los cuales el antecedente genético fue

evidentemente demostrativo de transmisión mendeliana, autosómica dominante en 4 familias y autosómico re-

TIPO DE TRANSMISION FAMILIAR ENCONTRADA	
AUTOSOMICA DOMINANTE	2 FAMILIAS
AUTOSOMICA DOMINANTE PENETRANCIA PARCIAL EXPRESIVIDAD TOTAL	1 FAMILIA
AUTOSOMICA DOMINANTE PENETRANCIA PARCIAL EXPRESIVIDAD VARIABLE	1 FAMILIA
AUTOSOMICA RECESIVA	1 FAMILIA
SIN RELACION FAMILIAR	19 FAMILIAS

FIG. - 7

cesivo en 1 familia. (fig 7)

Los autosómicos dominantes se comportaron, con penetrancia y expresividad total en 2 casos, con penetrancia parcial y expresividad total un caso y con penetrancia parcial y expresividad variable un caso. La familia que se valoró como recesiva se basó en el hecho de los padres del propósito sanos y padres de la madre sanos con una hermana de la madre afectada con estos datos no podemos invocar

la penetrancia parcial (fig 8 - 12).

Las 19 familias restantes se comportaron como de transmisión multifactorial o poligénica, predominando entre los factores ambientales la infección (otitis media crónica 7 familias, presbiacusia 5 familias, cortipatía postraumática 3 familias) y en 8 no pudimos detectar antecedente relacionado alguno, excepto Diabetes Mellitus en dos familias (fig 13).

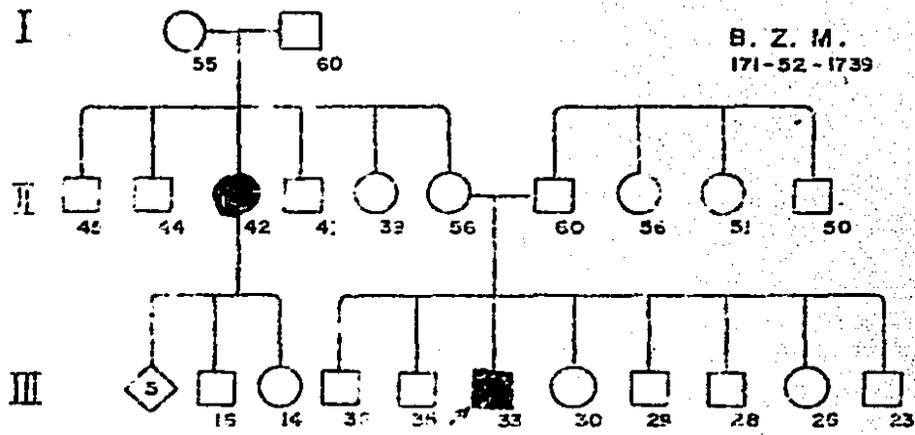


FIG.-8

A/R

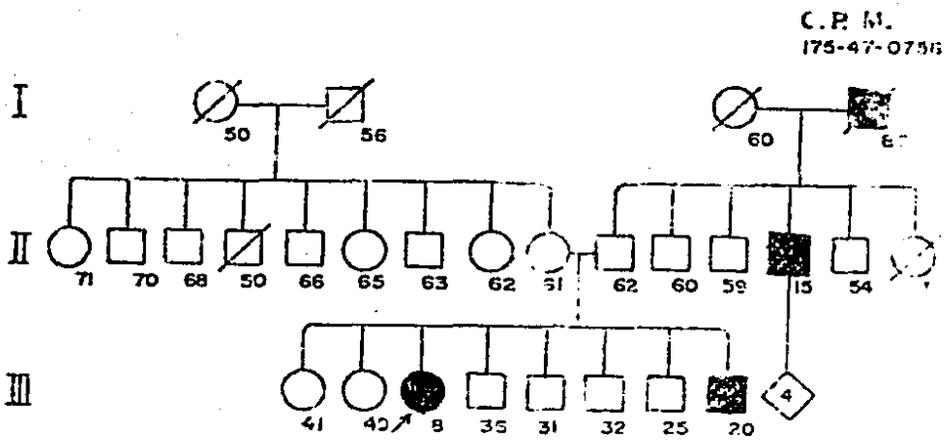
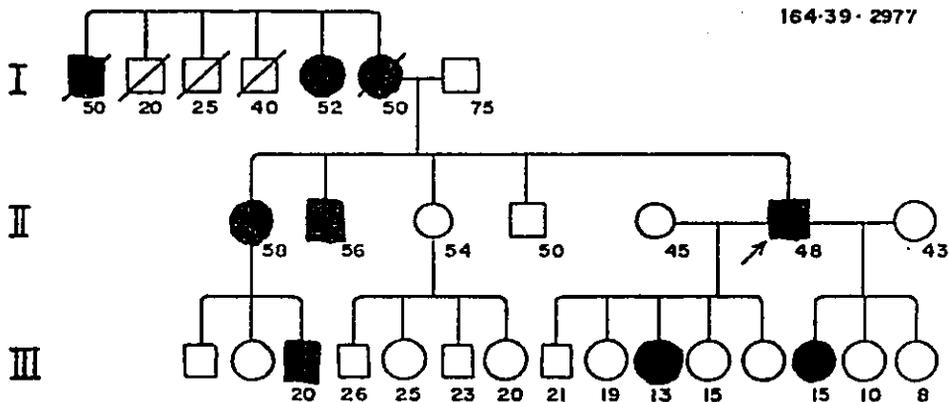


FIG.-9

A/D

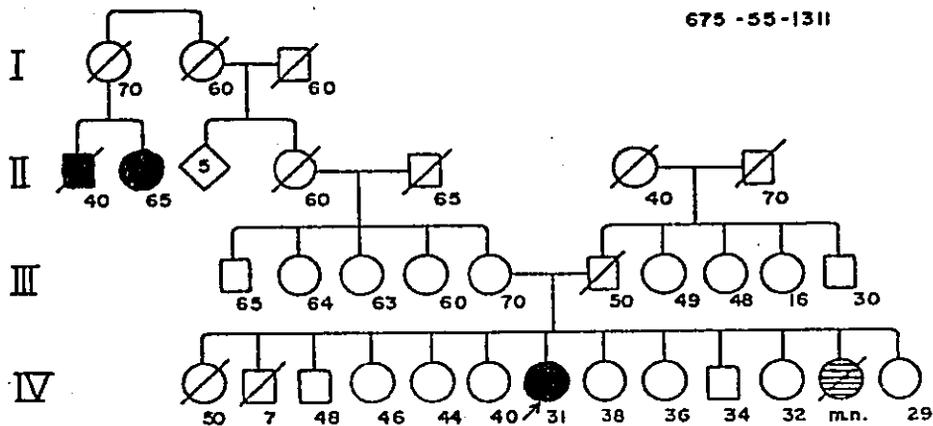
PENETRANCIA PARCIAL
EXPRESIVIDAD TOTAL

A.L.A.
164-39-2977



A/D

R.S.Y.
675-55-1311



MORTINATO SIN DISMORFIAS

A/D
PENETRANCIA PARCIAL
EXPRESIVIDAD VARIABLE

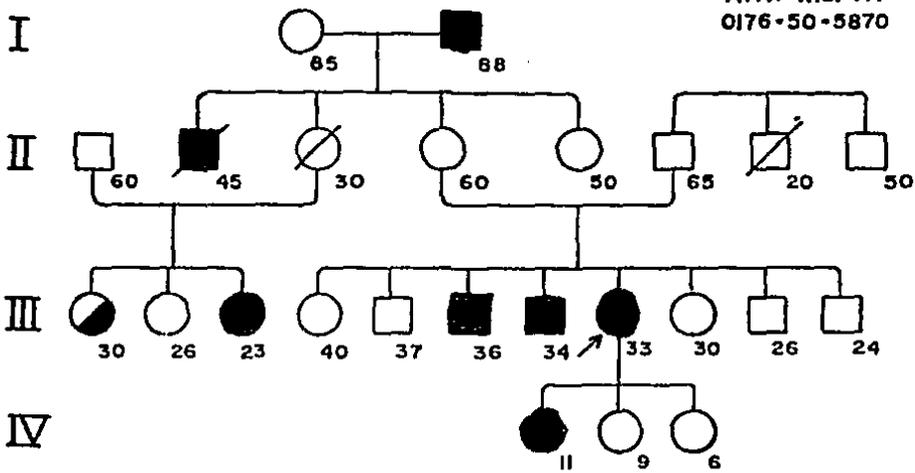


FIG.-12

A/D

PATOLOGIA FAMILIAR RELACIONADA MAS FRECUENTE	
OTITIS MEDIA CRONICA	7 FAMILIAS
PRESBIACUSIA	5 FAMILIAS
CORTIPATIA TRAUMATICA	3 FAMILIAS
DIABETES TIPO II	2 FAMILIAS
SIN DATOS RELACIONADOS	6 FAMILIAS

FIG.-13

EVOLUCION

En todos nuestros casos, en ambos sexos, la evolución fue lentamente progresiva y solo uno de ellos progresó rápidamente. Se encontró la hipoacusia sin otra sintomatología

en 9 casos índice, en 15 de ellos acompañada de acúfeno, en 4 de sensación de oído tapado, en 4 de vértigo en 2 de algiacusia y en 2 de inestabilidad (fig 14).

FORMA DE EVOLUCION

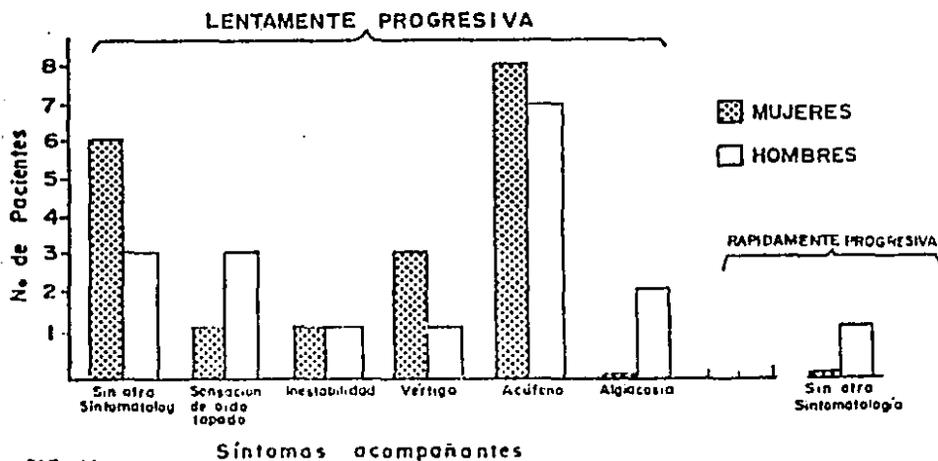


FIG - 14

ANTECEDENTES

De los pacientes estudiados, se se encontró entre los antecedentes relacionados a O N G (tipo inflamatorio) que habían padecido: 6 sarampión

5 tosferina, 2 parotiditis, 1 varicela 3 otitis media en la infancia, 5 amigdalitis, uno sinusitis y uno rinitis alérgica (fig 15).

ANTECEDENTES RELACIONADOS O. N. G. (INFLAMATORIOS)

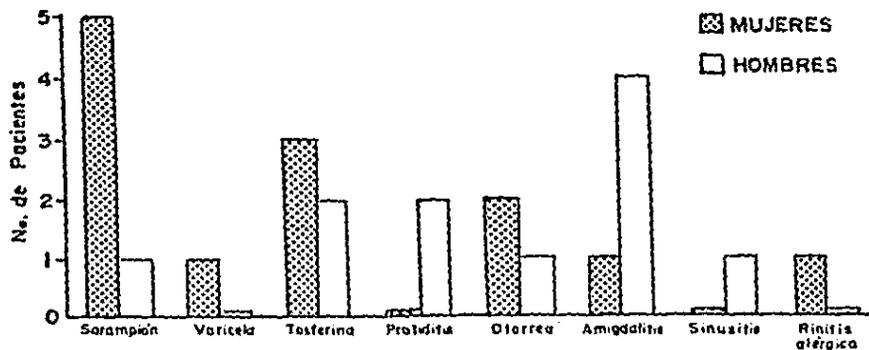


FIG. -15

OTROS ANTECEDENTES PATOLOGICOS

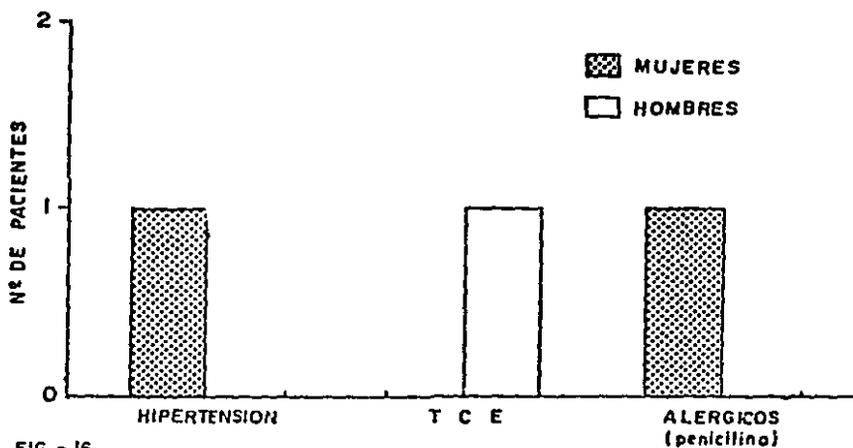


FIG.- 16

Entre otros antecedentes de importancia se encontró que había 1 ♀ con

hipertensión arterial, 1 ♂ T C E al parecer sin secuelas y 1 ♀ alérgica

a penicilina (fig 16).

MANEJO

De los casos índice manejados por el servicio de ONG del HG del CMR del IMSS se encontró que 14 de ellos (7 σ y 7 ♀) recibieron tratamiento a base de fluoruro de sodio (NaFl) para evitar la progresión de la actividad de

la enfermedad, 10 de ellos (7 ♀ y 3 σ) fueron sometidos a estapedectomía (cirugía para mejorar audición), y a 6 de ellos (4 ♀ y 2 σ) se les prescribió auxiliar auditivo eléctrico (AAE) (por otosclerosis sensorial) (fig 17)

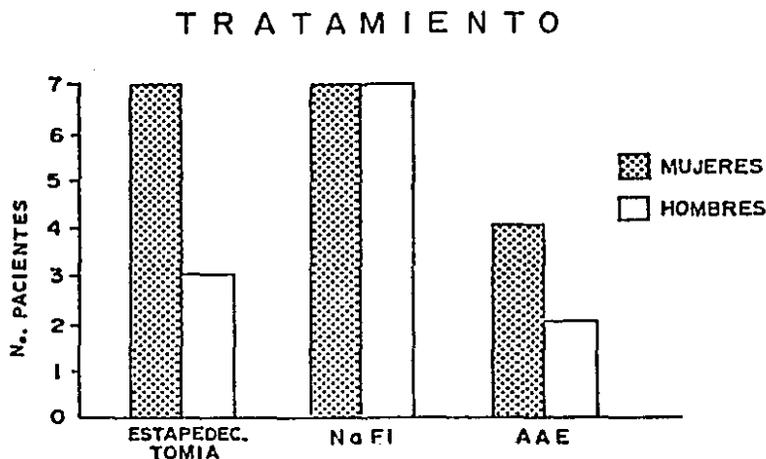


FIG.- 17

AMBIENTE

Solo se pudieron detectar dos tipos de ambiente potencialmente mutagénico 6 pacientes (2 ♀ y 4 ♂) con antece-

cedentes de exposición a ambiente ruidoso y 2 pacientes (1 ♀ y 1 ♂) con antecedente de tabaquismo (fig 18).

AMBIENTE MUTAGENICO DETECTADO

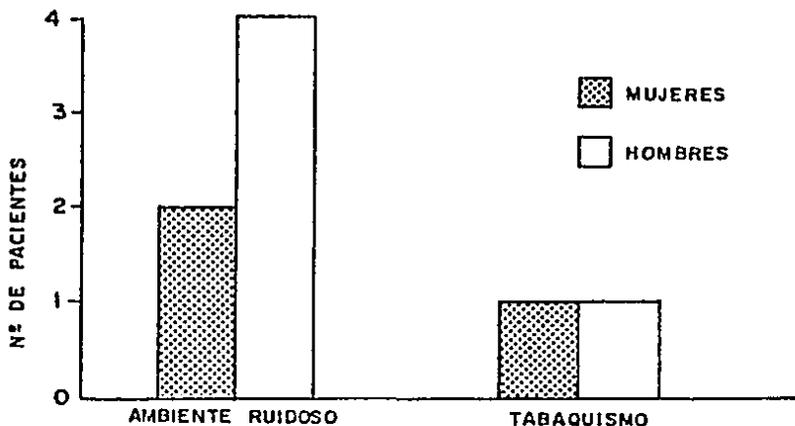


FIG-18

VALORACION AUDIOLOGICA

Se tomó como base la valoración audiológica inicial y se encontró que en 21 casos la hipoacusia era bilateral y en 3 de ellos unilateral 9 de ellos hipoacusia media, 3 hipoacusia profunda y en 12 de ellos la hipoacusia era diferente para ambos

oídos. La curva de la logodimetria no sufrió modificaciones en 12 pacientes, y fue modificada a curva lentamente ascendente en 7 pacientes uno de ellos con regresión fonémica, 23 pacientes en el estudio de Békésy no mostraron adaptación patológica ni reclutamiento, solo uno mostró reclutamiento (fig 19).

HALLAZGOS AUDIOLÓGICOS INICIALES

NUM. DE Pacientes	TIPO DE HIPOACUSIA POR GRÁFICA TONAL			LOGOaudiometría	BEKESY
1	BILATERAL	PROFUNDA	MIXTA	SIN MODIFICACION	SIN ADAPTACION SIN RECLUTAMIENTO
5	BILATERAL	MEDIA	CONDUCTIVA	"	"
4	BILATERAL	MEDIA DERECHA SUPERFICIAL IZQUIERDA	CONDUCTIVA	"	"
2	BILATERAL	MEDIA DERECHA PROFUNDA IZQUIERDA	MIXTA	MODIFICADA IZQUIERDA	"
1	UNILATERAL	PROFUNDA IZQUIERDA	MIXTA	MODIFICADA IZQUIERDA	RECLUTAMIENTO IZQ.
1	BILATERAL	PROFUNDA	MIXTA	REGRESION BILATERAL	SIN ADAPTACION SIN RECLUTAMIENTO
2	BILATERAL	MEDIA	MIXTA	MODIFICADA BILATERAL	"
1	BILATERAL	MEDIA DERECHA RESTOS AUDITIVOS IZQ.	CONDUCT. DER. SENSORIAL IZQ.	MODIFICADA IZQUIERDA	"
1	BILATERAL	MEDIA DERECHA SUPERFICIAL IZQUIERDA	MIXTA	MODIFICADA DERECHA	"
2	UNILATERAL	MEDIA DERECHA	MIXTA	MODIFICADA DERECHA	"
3	BILATERAL	SUPERFICIAL DERECHA MEDIA DERECHA	CONDUCTIVA	SIN MODIFICACION	"
1	BILATERAL	RESTOS AUDITIVOS DER. PROFUNDA IZQUIERDA	SENSORIAL	MODIFICADA BILATERAL	"

FIG. - 19

LABORATORIO Y GABINETE

Los estudios de rutina como B H, Q S, E G O, Rx, ecosonografía, y estudio histopatológico solo se efectuaron

padecimiento se omiten.

en los casos quirúrgicos que fueron 10 y por no considerarlos directamente relacionados con la etiopatogénia del

PRONOSTICO

Los casos de otoesclerosis de tipo conductivo (foco limitado a platina) manejados con NaFl y estapedectomía en el servicio presentan un 90 % de

posibilidades de mejorar la audición. En los casos de otoesclerosis sensorial (foco extendido al oído interno) el pronóstico para la audición es malo

VALORACION GENETICA

Los árboles genealógicos obtenidos en los 5 casos indiscutiblemente de etiología monogénica o mendeliana, son claramente demostrativos de las características de la herencia autosómica dominante en su mayoría a saber: Transmisión directa de progenitores a hijos, tanto hombres como mujeres afectados. Transmisión vertical (sin saltar generaciones) y tanto el progenitor σ como el φ pueden

transmitirlo.

El caso de la autosómica recesiva como ya mencionamos podría prestarse a confusión con una herencia autosómica dominante con penetrancia parcial pero el hecho de encontrar solo dos afectados en dos generaciones subsecuentes pero sin transmisión directa (tanto lo padres del caso índice como los de la tía afectada son sanos) nos descarta esa posibilidad.

COMENTARIOS

Nuestro estudio concuerda con lo reportado en la literatura¹ en cuanto a que la frecuencia de la otoesclerosis es mayor en el sexo femenino, muestra casuística con una relación de 1.4:1 según Schambaugh 1.7:1⁴ y por otros autores en relación 2:1. Esto quizá sea explicado por el escaso número de nuestra casuística.

En relación a la edad nuestros picos se ubicaron al principio de la 4a década $X = 30.3$ y en la 3ª década $X = 24$ concordando con lo reportado por Paparella³.

El tipo de evolución en todos los casos menos en uno fué de progresión lenta, apoyando así la escasa intervención del factor inmunológico, que según se sabe condiciona tipos de evolución clínica de progresión rápida.

El tiempo promedio entre la fecha de inicio de la sintomatología y la fecha de la primera consulta fue de:

12.6 para las mujeres y de 9.7 para los hombres.

La sintomatología encontrada en nuestra serie corresponde muy de cerca a la descrita para esta patología en la literatura. Las patologías asociadas más frecuentes fueron las infecciosas: Virales (sarampión, amigdalitis), Bacterianas (tosferina), alérgicas (rinitis alérgica), sistémicas (hipertensión arterial), traumáticas (traumatismo craneoencefálico) y la exposición a ambiente ruidoso.

La valoración audiológica inicial se basó en la audionetría tonal, en la que el predominio fue para hipoacusia conductiva, después para la mixta y por último para la sensorial. Lo que traduce la extensión y situación del foco otoesclerótico.

A pesar de que el consenso general en la literatura acerca de la etiología de la otoesclerosis se orienta

al factor monogénico o mendeliano en nuestra casuística encontramos que este factor solo fué comprobado en el 20.8% de los casos, con una χ^2 de 10.28 y un nivel de significación $P < 0.005$ es decir estadísticamente significativo. Del resto de nuestros casos, 19 (79.2%) 13 casos (54.16%) son tributarios de herencia poligénica o multifactorial, con una χ^2 de 13.73 y un nivel de significación $P < 0.001$ por lo tanto también estadísticamente significativo, el 25% restante no pudo adjudicarse a ningún tipo de etiología específico. En cuanto a la penetrancia parece ser mínima en este padecimiento, sin poder precisar un porcentaje determinado (quizá debido a genes modificadores), según lo demuestran el bajo número de individuos afectados en nuestras familias estudiadas.

La expresividad es tan variable que puede manifestarse en focos que no involucren la platina ni el oído interno y solo la cápsula ótica por lo tanto sin evidencia de manifestación funcional.

Los pacientes se manejaron de acuerdo a la condición específica de cada uno siguiendo los métodos internacionales convencionales.

En contra de lo publicado anteriormente pero en apoyo a lo que muy recientemente publicaron Schiff y Yoo¹⁶ en en nuestra casuística encontramos que el 80% de nuestros casos de otosclerosis no pueden ser atribuidos a etiología genética de tipo mendeliana, más aún, en 6 de nuestros pacientes ni siquiera podemos invocar herencia poligénica o multifactorial.

En poco más de la mitad de nuestros casos (figs 7 y 13) inferimos que los factores ambientales presentes (infección, traumatismo, mutagenos potenciales) actuaron sobre la base de un substrato poligénico (genes menores) constituyendo pues un tipo de herencia multifactorial.

Consideramos que es importante hacer hincapié en este aporte de nuestro estudio puesto que el concenso general atribuye al factor monogénico la importancia capital etiológica, idea que debe desecharse, por el momento en ba-

se al artículo de Schiff y Yoo y a nuestro estudio y que a futuro seguramente será corroborado por otros investigadores.

Concretando, en nuestro estudio el 20% de los casos correspondió a

herencia mendeliana, principalmente autosómica dominante, el 50% es atribuible a herencia multifactorial o poligénica y el 30% restante carece de factores genéticos.

CONCLUSIONES

1.- Rechazamos la H_0 en virtud de haber encontrado heterogeneidad genética en cuanto a los 4 casos de transmisión autosómica dominante y la de transmisión autosómica recesiva ; además porque en el 54% de los casos el substrato genético está conformado por la sumatoria de los efectos de múltiples genes menores que rebasando un umbral e interactuando con el ambiente constituyen una transmisión multifactorial o poligénica.

2.- En cuanto a edad, sexo, tipo y

forma de evolución (lentamente progresiva), el manejo, el pronóstico y los hallazgos audiológicos iniciales coinciden con nuestra casuística con lo reportado en la literatura.

3.- Un hallazgo importante en nuestra serie, fué la concordancia con la opinión de Schiff y Yoo en cuanto a que los factores ambientales interactuando con la sumatoria de genes menores son la causa etiológica más importante de la otosclerosis.

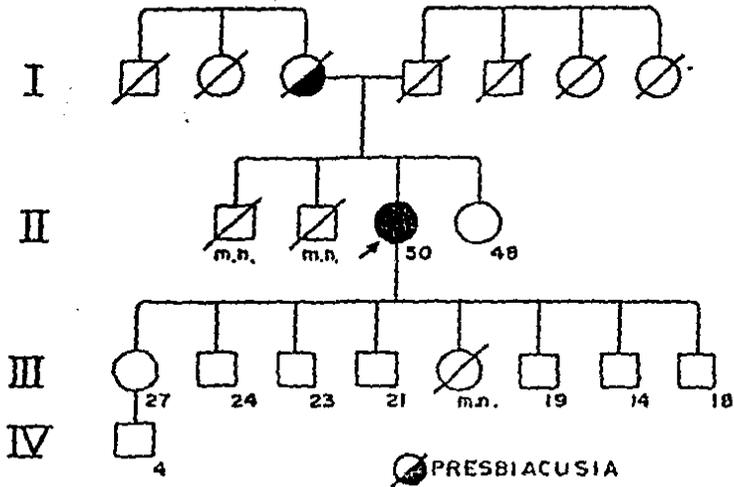
BIBLIOGRAFIA

- 1.- Beighton P., Sellars S.: Genetics and otology. Ed 1. Churchill Livingstone. London. 1982.34-35.
- 2.- Nager G.R.: Histopathology of otosclerosis. Arch. Otolaryng. 1968. 89. 157-159
- 3.- Paparella M.M.: Otorrinolaringología. Vol 2. Ed, Panamericana. Argentina. 1982.1597-1624.
- 4.- Schambaugh G.E.: Surgery of the Ear. Ed 2. Saunders Co. Philadelphia. 1967.455-475.
- 5.- Maran A.D., Stell P.M.: Otorrinolaringología clínica. Ed 1. Espax S.A. México. 1981.249-270.
- 6.- Kelemene G., Alonso A.: Penetration of the cochlear endosteum by the fibrous component of the otosclerotic focus. Acta Otolaryngol. 1980.89.453-458.
- 7.- Mendlowitz J.C.: Polygenic inheritance of otosclerosis. Ann. Otol. 1976.85.281-285.
- 8.- Chevance L.G.: Genetique du systeme des inhibiteurs proteasiques et otospongiose etud statistique sur. Ann. Otolaryng. Paris. 1976.93. 733-736.
- 9.- Schröder M.: Studies on de genetics of otosclerosis. HNO. 1978. 26.119.124.
- 10.- Ponniah R.D.: Incidence of otosclerosis in the three ethnic groups in Malasya. Med. J. Malasya. 1976.31.37-37.
- 11.- Schaap T., Gapanavicius B.: The genetics of otosclerosis I distorted sex ratio. Am. J. Hum. Gen. 1978.30.59-64.
- 12.- Gregoriadis S., Zervas J., Tobias M.: HLA antigens and otosclerosis a possible new genetic factor. Arch. Otolaryngol. 1982.108.769-771.
- 13.- Comunicación personal Dra. Matha Patricia Nava Gomez. Médico Audiologo del depto de audiología del HCONR IMSS.
- 14.- Lindsay J.R.: Otosclerosis In Paparella M.M., Schumrick d.: Otolaryngology. Vol 2. Saunders. Philadelphia 1980.1617-1643.
- 15.- Causse J., Chevance L.G.: Enzymatic concept of otospongiosis and cochlear otospongiosis. Clin. Otolaryngol. 1977.2.23.

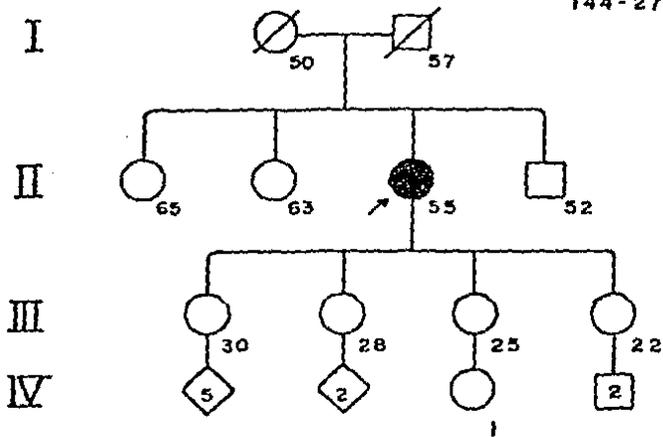
16.- Schiff M., Yoo T.J.: Immunologic aspects of otologic disease. Laryngoscope. 1983. 93. 259-269.

17.- Yoo T.J.: Etiopathogenesis of otosclerosis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1984. 93. 28-32.

M.P. J.
149-34-0470



S. L. Mo. E.
144-27-1478



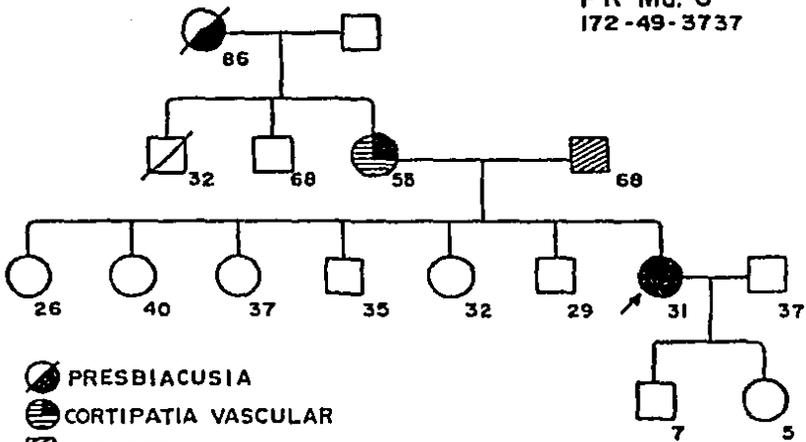
FR Md. G
172-49-3737

I

II

III

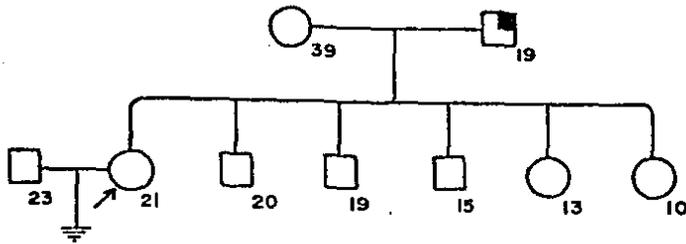
IV



R N M E
1283-64-2099

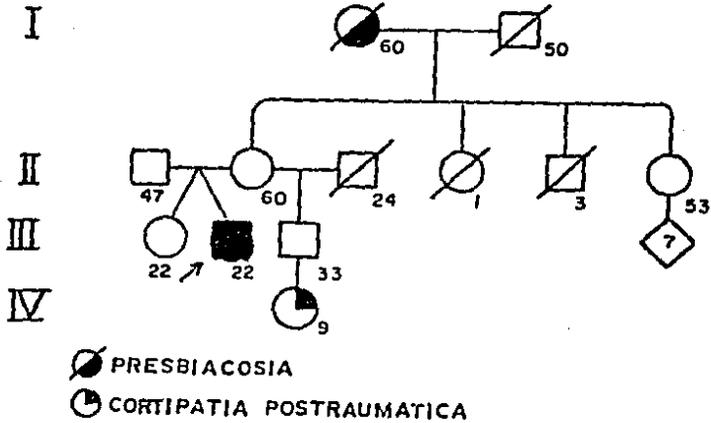
I

II

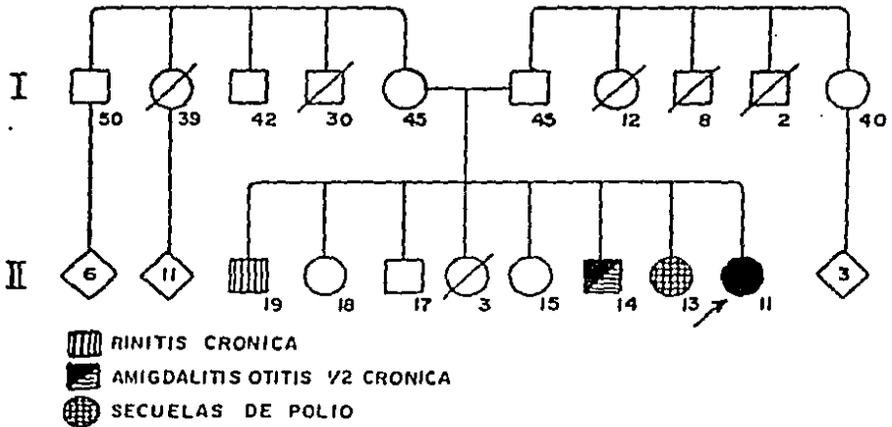


□ CORTIPATIA POSTRAUMATICA

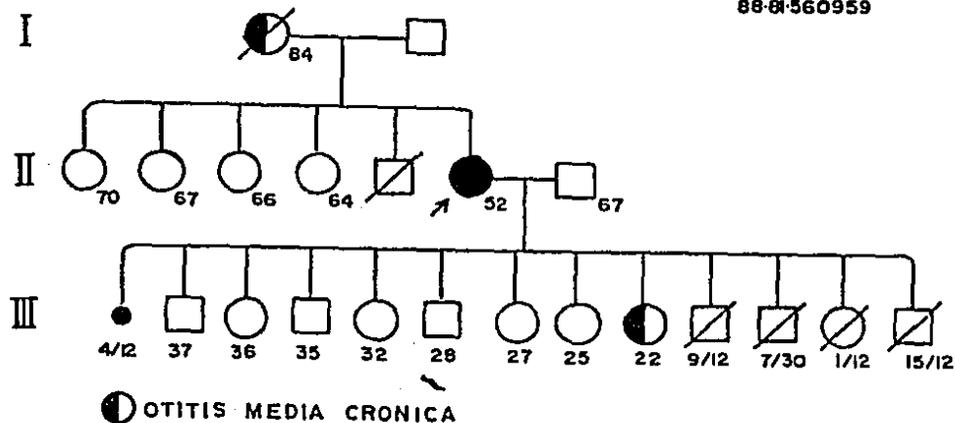
B. L. M.
89 8263 3367



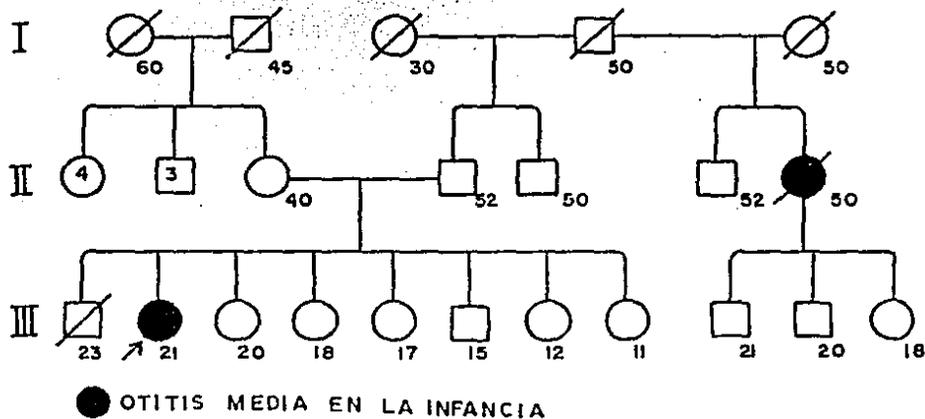
R. R. B.
160 39 5364



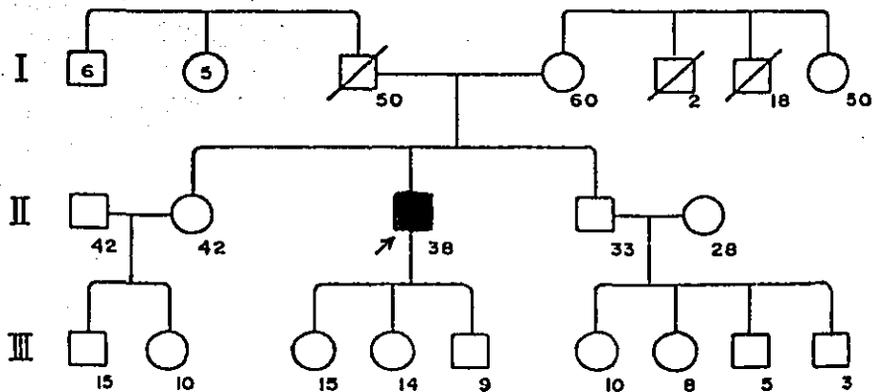
A.R.M.G.
88-81560959



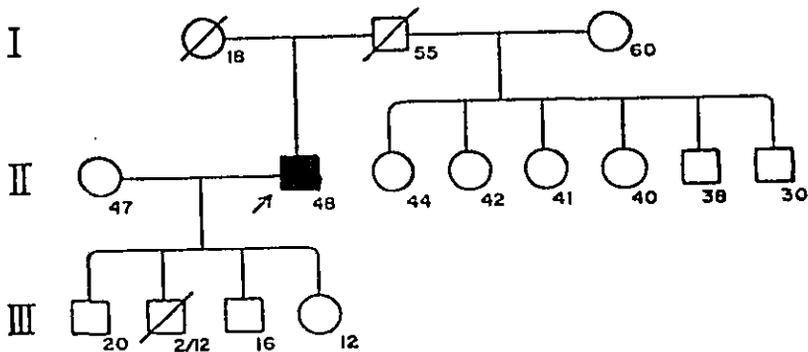
M.Y. Ma.T
197-2-5-5 2106

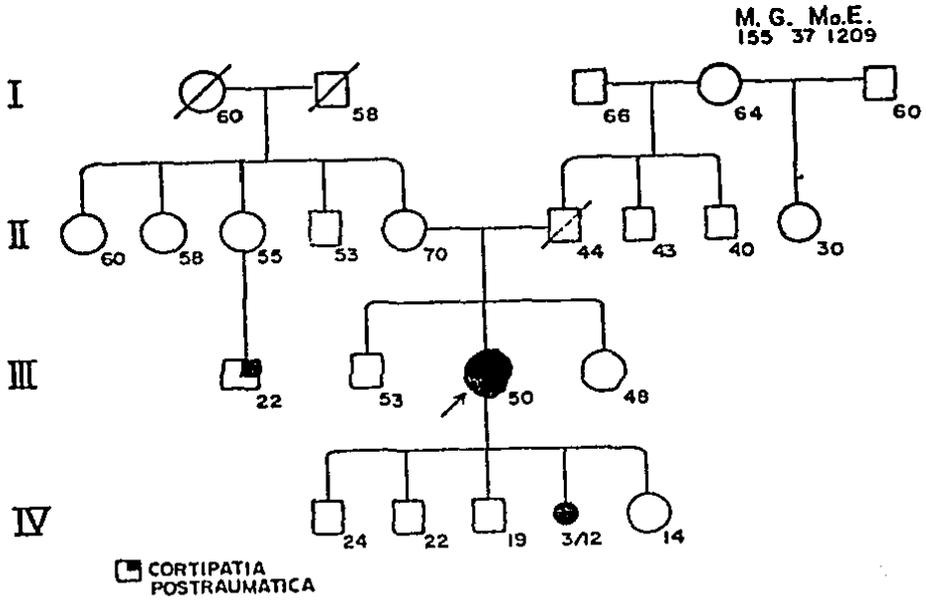
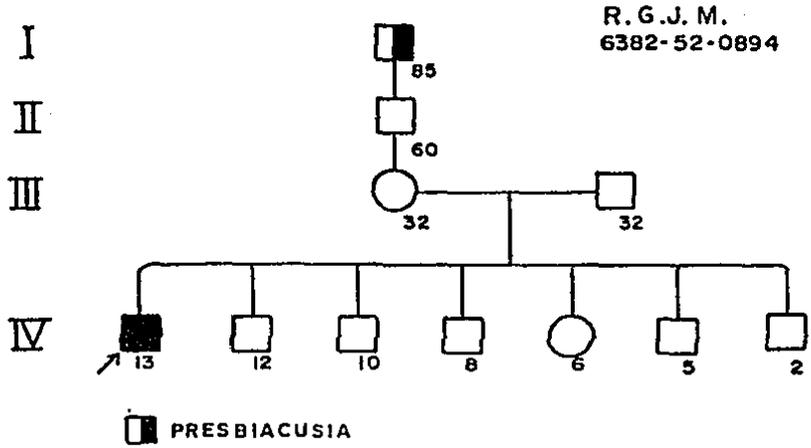


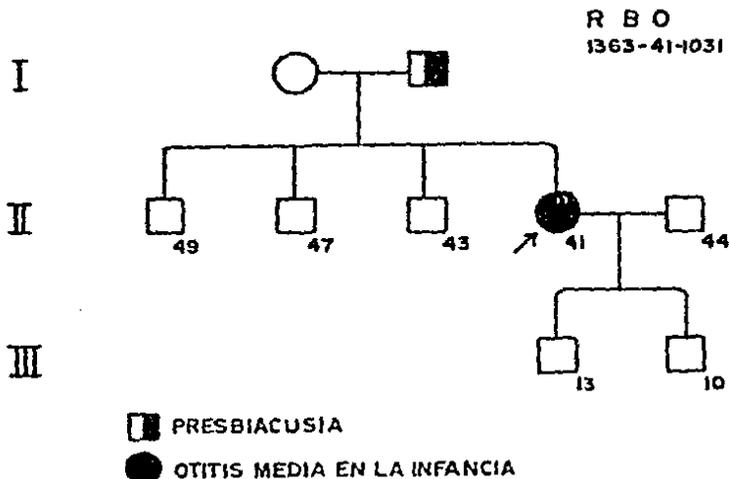
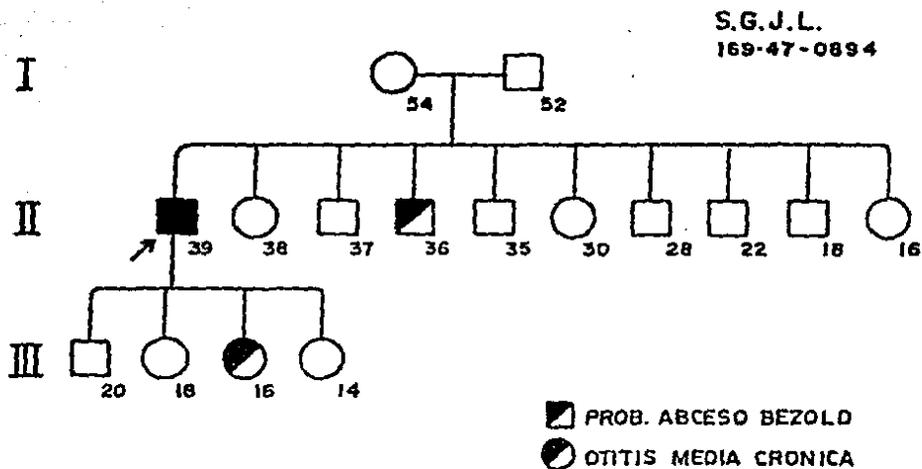
V. M. J.
162 46 2981



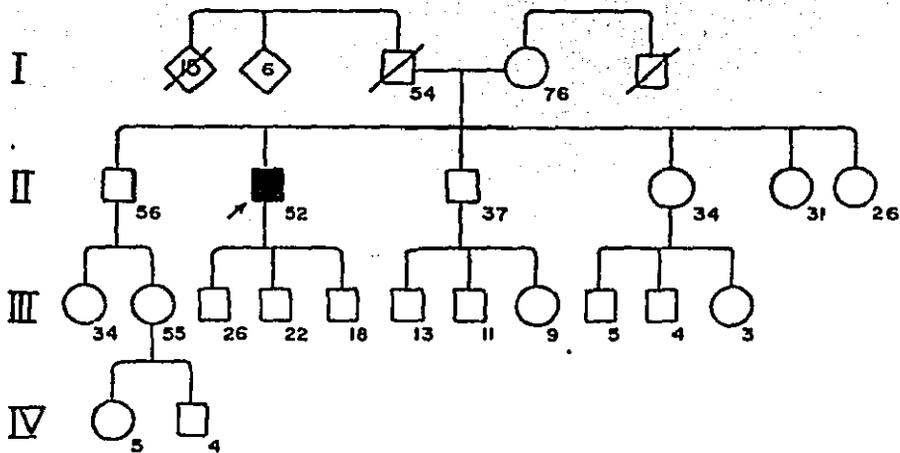
J. M. G.
157 38 4691



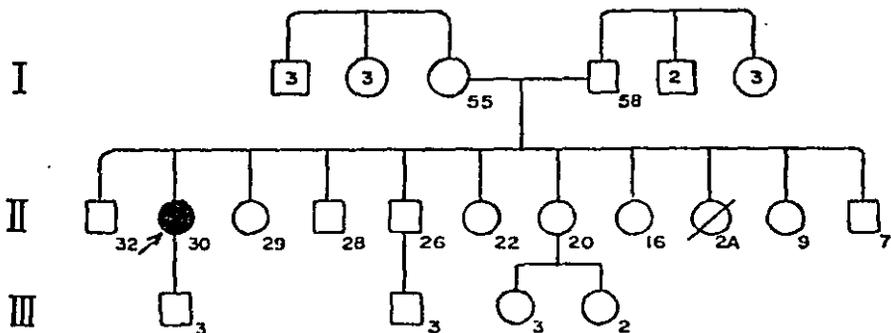




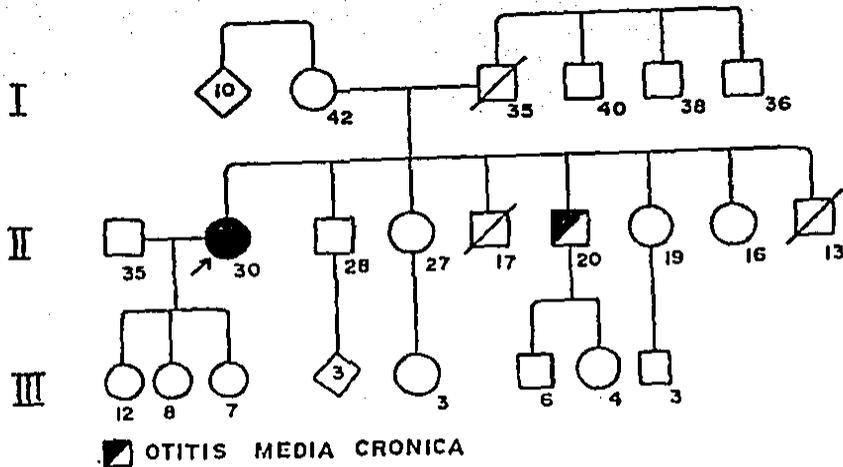
D.D.L.
01 5433 0512



R P Ma. E
0176 52 2164



P.M.P.
1381-50-0147



R.E.J.
428-41-0275

