



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN:
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

**“HALLAZGOS AUDIOMÉTRICOS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN:

COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

P R E S E N T A :

Dr. ALFREDO ROMERO DÍAZ

PROFESOR TITULAR:

Dra. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESORES:

Dra. DIANA GUTIERREZ TINAJERO

Dr. ANTONIO MIRANDA DUARTE



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A **Dios**, por guiar siempre los hilos de mi vida, como Amigo y como Padre y permitirme estar siempre protegido en la palma de su mano.

A mis padres, **Alfredo y Tere**, por enseñarme con sus ejemplos que se puede llegar a ser un gran hombre en esta vida y alcanzar todos los sueños con trabajo y dedicación, gracias por amarme, gracias por haberme educado, gracias por haberme adorado y también por haberme retado.

A mi tía **Margarita**, por todo el cariño y comprensión en todos estos años, con el amor de una segunda madre.

A **Mayra**, por estar siempre a mi lado, por tu cariño y apoyo incondicional, por que todo se siente tan diferente cuando estás aquí, por que estás en mi mente y me haces vivir.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Diana Gutiérrez, por su tiempo y paciencia en la realización de éste trabajo.

Dr. Antonio Miranda por su apoyo incondicional para darle forma a este proyecto, pero sobre todo, por su calidez humana.

A los médicos adscritos del Instituto Nacional de Rehabilitación, en el área de Comunicación Humana, por todo su tiempo y toda la experiencia que han compartido con nosotros como médicos en formación para nuestra superación profesional y personal, en especial a la **Dra. Ma. Guadalupe Leyva** por todo su apoyo, consejos y alegría que se contagia.

A mis amigos, por que a pesar del tiempo y la distancia, siempre recibí su apoyo y esa mano amiga que me impulsaba a seguir adelante y no darme por vencido, gracias **Ismael, Ivonne, Armando, Alejandro, Roberto, Sergio**, por recibirme siempre con un abrazo y una sonrisa. En especial a mi amigo **Arturo** por todo el apoyo recibido y mostrarme que el D.F. no es tan malo.

A mis compañeros y amigos de residencia médica, por que me han enseñado el valor de una amistad, por brindarme momentos inolvidables, por estar ahí... en ese momento especial, por demostrarnos que el trabajo en equipo es fundamental, gracias **Ale, Lulú, Wendy, Kari, Rubén, Ere, Wendy, Betsy, Violeta, Anita, Liz, Robert, Ximena, Aline** y muy en especial a **Diana**, por recordarme que los ángeles si existen y conviven con nosotros, gracias hermanita.

INDICE

I.	Introducción	1
II.	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	3
III.	Neuropatía Auditiva	12
IV.	Antecedentes	18
V.	Problema	24
VI.	Justificación	25
VII.	Objetivos	25
VIII.	Hipótesis	25
IX.	Material y Métodos	26
9.1	Criterios de inclusión	26
9.2	Criterios de exclusión	26
9.3	Criterios de eliminación	26
9.4	Definición de variables	27
X.	Análisis Estadístico	28
XI.	Consideraciones Éticas	29
XII.	Procedimientos	29
XIII.	Cronograma	30
XIV.	Resultados	31
XV.	Discusión	41
XVI.	Conclusión	43
XVII.	Anexos	44
XVIII.	Bibliografía	46

I. INTRODUCCION

La audiología tiene por objeto el estudio de la audición, e incluye aspectos anatómicos, fisiológicos y acústicos, es definida como una ciencia que abarca el estudio de la audición, la fonación, el habla y el lenguaje del hombre, la cual debe considerarse como una ciencia multidisciplinaria, en la que intervienen diversos profesionales, que se ocupan del diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico.

Los pacientes con neuropatía auditiva presentan, por definición, disminución de la comprensión de la palabra. Aparentemente, la afectación auditiva compromete el nervio acústico, aunque no se excluye que las células ciliadas internas de la cóclea y sus sinápsis estén afectadas. Por el contrario, las células ciliadas externas están indemnes.

Las audiometrías de estos pacientes muestran desde hipoacusias neurosensoriales con mínimas pérdidas hasta hipoacusias de grado profundo, generalmente simétricas. La discriminación verbal está muy alterada y no suele corresponder al grado de hipoacusia reflejada en el audiograma conductual.

Varias son las etiologías implicadas en las neuropatías auditivas. Entre ellas destacan las enfermedades genéticas sensitivo-motoras: la mutación en el gen OTOF que codifica la síntesis de otoferlina, proteína que se expresa en las Células Pilosas Internas y en sus sinápsis; las enfermedades adquiridas de origen infeccioso, inmunológico, tóxico y en los recién nacidos prematuros o con factores de riesgo neonatal de padecer una incapacidad auditiva. También se han descrito las neuropatías auditivas idiopáticas. El diagnóstico precoz de esta enfermedad y su tratamiento se asocian a un desarrollo más favorable de las capacidades lingüísticas de los pacientes.

El tratamiento de elección para estos pacientes es la logopedia, la adaptación de auxiliares auditivos y los implantes cocleares son otras de las alternativas en la rehabilitación de su lenguaje. En la actualidad es difícil predecir qué paciente se beneficiará de la ampliación.

Se está demostrando que en aquellos casos con sordera neurosensorial profunda bilateral por mutación en el gen OTOF el implante coclear es una opción terapéutica válida.

La evaluación auditiva de estos pacientes es imprevisible, con una mayor incidencia de un deterioro auditivo progresivo en las neuropatías auditivas de origen hereditario sensitivo-motor.

II. ENFERMEDAD DE CHARCOT MARIE TOOTH

La neuropatía de Charcot Marie Tooth (CMT) representa un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del nervio periférico, su transmisión es con mayor frecuencia autosómica dominante, pero también puede ser autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Se ha calculado que 1 de cada 2,500 personas presenta alguna forma de CMT, lo que hace que sea el más frecuente de los síndromes neurológicos hereditarios⁽¹⁾⁽²⁾. La enfermedad de CMT, también denominada neuropatía sensorial o desmielinizante tiene alta prevalencia dentro de los trastornos hereditarios neurológicos y es una entidad clínica y genéticamente heterogénea ⁽²⁾. Este síndrome fue descrito por tres médicos: Charcot y Marie, en París y Tooth en Londres, entre los años de 1886 y 1889, la entidad fue confirmada por Hoffmann en 1889, los tres autores describieron con detalle los aspectos clínicos: debilidad en extremidades distales, deformidades en pie (pie cavo, dedos en garra) y atrofia muscular progresiva. No fue sino hasta 1974 que Thomas informó que la conducción nerviosa es extremadamente lenta ⁽²⁾⁽⁴⁾.

Las neuropatías hereditarias constituyen un grupo de enfermedades genéticas más prevalentes en los seres humanos. A lo largo de las dos últimas décadas se ha venido utilizando una clasificación en función de los componentes lesionados del sistema nervioso periférico. Esta clasificación está en pleno cambio a merced a los nuevos conocimientos que la moderna genética molecular va aportando, no sólo para ordenar los distintos tipos según los modos de herencia y los genes involucrados, sino también ofreciendo nuevas técnicas diagnósticas y la posibilidad de un consejo genético orientado, así como la creación de modelos animales de gran utilidad para investigar nuevas herramientas terapéuticas⁽⁴⁾.

La determinación de *loci* genéticos mediante el análisis de ligamiento y el aislamiento de genes que se expresan en la mielina periférica o en los axones ha permitido la división de las distintas formas clínicas y electrofisiológicas de HMSN con criterios genéticos, también nos ha permitido conocer proteínas fundamentales del sistema nervioso periférico, bien de expresión primaria en la

célula de Schwann, bien de expresión principalmente neuronal. Entre éstas se incluyen proteínas estructurales de la mielina, proteínas de uniones *gap*, factores de transcripción, componentes de citoesqueleto, proteínas involucradas en el crecimiento y diferenciación celular, receptores para factores neurotróficos, motores moleculares de los microtúbulos y proteínas con supuesta actividad enzimática (4).

La neuropatía de CMT afecta a nervios motores y sensitivos sus características típicas son debilidad y atrofia muscular distal (1)(3), alteraciones de la sensibilidad y reflejos tendinosos profundos ausentes o hipoactivos. Los pacientes suelen presentar antecedentes de marcha de puntillas (marcha equina) con frecuentes caídas (1). Las alteraciones relativas a las deformidades de los pies (pies cavos) (1)(3) se deben a la pérdida de la musculatura intrínseca de los mismos. A pesar de la afectación de los nervios sensitivos en la CMT, son infrecuentes los trastornos sensitivos y los cuadros dolorosos en los miembros (1). El inicio tiene lugar con mayor frecuencia durante el primer o segundo decenio de la vida, aunque no es infrecuente la presentación del proceso en la mitad de la vida adulta. La variación de la presentación es excepcionalmente grande, de manera que se pueden observar diversas manifestaciones clínicas (1). En los últimos 30 años se han publicado numerosos casos de neuropatías con inicio de la enfermedad al nacer, con hipotonía marcada, llanto débil y debilidad para tragar y respirar. En estos niños el desarrollo motor estaba considerablemente enlentecido y algunos de ellos fallecieron en la infancia por la insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración. La biopsia del nervio mostró ausencia virtual de vainas de mielina (6).

Existen numerosas formas de neuropatía hereditaria. El esquema de clasificación más empleado es el de Dick, el cual las divide en sensorimotoras (HMSN) y sensoriautónomas (HSAN) y numera los subtipos. Los síndromes sensorimotors se conocen como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y tiene varios subtipos, los más frecuentes son el 1 y el 2 (3)(4).

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (1)(2)(6).

Tipo (desmielinizante)	Locus	Gen	Mecanismo
Autosómico dominante			
CMT1A	17p11.2-12	PMP22	Duplicación/mutación puntual
CMT1B	1q22-23	Po	Mutación puntual
CMT1C	Desconocido	Desconocido	Desconocido
CMT1?	10q21-22	EGR2	Mutación puntual
CMTX	Xq13.1	CX32	Mutación puntual
Autosómico recesiva			
CMT4A	8q13-21	Desconocido	Desconocido
	5q23-33	Desconocido	Desconocido
CMT4B	11q13	MTMR2	Mutación puntual
CMT4C	Ligada al cromosoma 5q23-q33 (forma clásica)		
CMT Lom	Ligada al cromosoma 8q24 (acompañado de sordera)		

Tipo 2 (axonal)	locus	Gen	Mecanismo
Autosómico dominante			
CMT2A	1p35-36	Desconocido	Desconocido
CMT2B	3q13-22	Desconocido	Desconocido
CMT2C	Desconocido	Desconocido	Desconocido
CMT2D	7p14	Desconocido	Desconocido
CMT2E	8p21	NF-L	Mutación puntual
Autosómico recesiva ligada al 1q21.2-q21.3			

Déjerine-Sottas	Locus	Gen	Mecanismo
EDJ (CMT3)	17p11.2-12	PMP22	Mutación puntual
	1q22-23	P0	Mutación puntual
	10q21-22	Egr2	Mutación puntual

Hipomielinización congénita	Locus	Gen	Mecanismo
HC	1q22-23	P0	Mutación puntual
	10q21-22	EGR2	Mutación puntual

Neuropatía hereditaria con parálisis por presión	Locus	Gen	Mecanismo
NHPP	17p11.2-12	PMP22	Delección/mutación puntual

PMP22, proteína de la vaina de mielina periférica 22; Po proteína cero de la mielina; Cx32 conexina 32; EGR2 (krox_20) gen de respuestas de crecimiento precoz 2; MTMR2 proteína relacionada con la miotubularina-2; NF-L cadena ligera del neurofilamento; HC hipomielinización congénita.

La CMT tipo 1 exhibe una reducción moderada o importante de la velocidad de conducción nerviosa, por debajo de 38 m/s en el nervio mediano, simétrica, que sugiere un defecto de la célula de Schwann (4). Es el tipo más frecuente con anomalías en la vaina de mielina y diversos subtipos:

CMT-1A, autosómica dominante, producida por la duplicación del gen en el cromosoma 17, cuya función es la de producir la proteína 22 de la mielina periférica.

CMT-1B, autonómica dominante, causada por mutaciones en el gen que interviene en la síntesis de la proteína cero de la mielina.

CMT-1C el gen que la causa produce anomalías en el axón de los nervios periféricos afectando los microtúbulos.

CMT-X es dominante y se debe a una mutación puntual en el gen 32 de la conexina del cromosoma X.

CMT-4 comprende diversos subtipos, es recesiva, autosómica, desmielinizante y sensorial. Cada uno de los subtipos es causado por una mutación genética diferente y los genes responsables no han sido identificados (2).

Es de inicio insidioso durante las dos primeras décadas de la vida, con deformidades músculo-esqueléticas, al inicio la atrofia incluye la atrofia peronea y después la proximal de las piernas, posteriormente, las extremidades superiores y la musculatura del tronco (3), la afectación de las piernas confiere a los enfermos un aspecto de botella invertida, la debilidad muscular del compartimento peroneal y tibial anterior produce la caída del pie y la necesidad del paciente de levantar la rodilla, lo que produce una marcha equina, evolucionando a un pie cavo, la debilidad de los músculos intrínsecos de la mano le confiere a ésta un aspecto de mano de garra, los reflejos miotáticos quedan abolidos (4).

Es una neuropatía uniforme con desmielinización difusa y marcada lentificación de la velocidad de la conducción nerviosa, la cual no cambia significativamente de nervio a nervio o de segmento a segmento, sin evidencia de bloqueo en la conducción o dispersión temporal del potencial, la velocidad de conducción nerviosa es frecuentemente menor al 50% de la normal, con pérdida axonal secundaria y afecta las fibras sensoriales periféricas y centrales, el retardo es mayor en los primeros tres a cinco años de vida, también se encuentran anomalías en los potenciales evocados somatosensoriales y el reflejo del parpadeo (3).

El grado de afectación es leve a moderado y los pacientes mantienen la independencia incluso en la vejez, la biopsia del nervio sural muestra signos de desmielinización y remielinización con la formación de “bulbos de cebolla” que

se corresponden con engrosamientos concéntricos de las prolongaciones de las células de Schwann ⁽⁶⁾.

Los nervios pueden estar hipertróficos e incluso se pueden observar engrosados en la inspección cutánea, los hallazgos sensitivos son muy raros y se aprecia una disminución de la sensibilidad vibratoria ⁽⁴⁾.

El CMT tipo 1A presentan una duplicación en el segmento 17p11.2 que segrega con la enfermedad, disponiéndose en tándem y está flanqueada por secuencias repetitivas, denominadas CMT 1A-REP presentes en tres copias si hay duplicación o en una copia si existe delección, el entrecruzamiento desigual en la meiosis entre cromosomas homólogos daría como resultado la duplicación de un cromosoma y la delección en el homólogo, se describieron dos mutaciones puntuales en el gen para la proteína 22 de la mielina (PMP 22), localizado en el cromosoma 11 murino en una región que se corresponde con el cromosoma 17 humano, pudiéndose encontrar en brazo corto del cromosoma 17, el PMP 22 codifica un polipéptido de 160 aminoácidos, se expresa fundamentalmente en las células de Schwann y determina la producción de ARN en varios tejidos humanos ⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾. El mecanismo se encuentra avalado por varios hechos: el hallazgo de un fenotipo más grave en un paciente con expresión homocigoto (cuatro copias), la existencia de pacientes con trisomías parciales del cromosoma 17p y enlentecimiento de la velocidad de conducción, y el descubrimiento de casos con una duplicación de menor tamaño que la habitual, pero que contienen dos copias del gen ⁽⁶⁾.

El CMT tipo 1B el gen candidato se encontró hasta 1993 ⁽⁶⁾ tras la caracterización y clonación del gen de la proteína cero (P0) de la mielina, siendo la más abundante de la mielina en el sistema nervioso periférico y desempeña un papel importante para hacerla compacta, las mutaciones en el gen que codifica la P0 son heterocigotos y presumiblemente expresan la mitad de la dosis de la proteína normal (efecto dominante-negativo), se ha postulado que actúa como una molécula de adhesión hemofílica en el mantenimiento de la mielina⁽⁵⁾⁽⁶⁾, compuesto de una parte extracelular, una intracelular y un

campo transmembrana, la parte extracelular juega un rol importante en el mantenimiento y compactación de la mielina periférica⁽⁸⁾.

El CMT tipo 1C se han publicado al menos dos familias que no mostraron ligamiento a los cromosomas 1 ni 17; este hecho sugiere la posibilidad de un tercer locus para la enfermedad de CMT-1 autosómico dominante y amplía el espectro de la heterogenicidad ⁽⁶⁾.

La enfermedad CMT autosómica recesiva no debe asumirse a menos que se haya examinado clínicamente a ambos padres y, de manera preferible, con estudios neurofisiológicos, ya que los signos de la enfermedad pueden ser muy leves, la realización de estudios genéticos en formas autosómicas recesivas es mucho más complicada que las dominantes, debido a la escasez de familias que la presentan y a que, generalmente, las fratrías suelen ser muy cortas, hasta ahora se han descubierto cuatro *loci*, la CMT tipo 4A (forma tunecina) los marcadores del ligamiento se encuentran en el cromosoma 8q-21.1 y no se encuentra evidencia de heterogenicidad genética en las familias, recharacteriza por edad de inicio precoz y debilidad distal grave, hasta el momento se desconocen genes candidatos en esta región ⁽⁶⁾.

La CMT 4B (neuropatía con desdoblamiento focales de mielina), en la biopsia se caracterizan por engrosamientos o desdoblamiento focales de la vaina de mielina, el *locus* para una larga familia con alto índice de consanguinidad se ha hallado en el cromosoma 11q23 ⁽⁶⁾.

La CMT 4C (forma clásica) un tercer *locus* se ha encontrado en dos largas familias argelinas consanguíneas, cuyas manifestaciones clínicas, electrobiológicas y neuropatológicas semejan a las formas autosómicas dominantes de CMT-1 ⁽⁶⁾.

La CMT Lom en este caso se acompaña de sordera que suele comenzar alrededor de la tercera década de la vida, los marcadores genéticos han sido significativos para un *locus* localizado en el cromosoma 8q24 ⁽⁶⁾.

La CMT ligada al cromosoma X se deduce observando el árbol genealógico y viendo que no existe transmisión varón-varón, el patrón clínico es bastante uniforme en las diferentes familias, los varones experimentan síntomas en la primera década y el grado de afectación suele ser bastante importante, las mujeres no suelen presentar síntomas hasta el final de la segunda década de la vida o más adelante, en general, muestran signos escasos de enfermedad (6).

La CMT tipo 2 su fenotipo es muy similar al del tipo 1 si bien la edad de inicio es más variable y, en muchas ocasiones, más tardía, los nervios periféricos no están engrosados, los músculos de la mano están menos afectados mientras que los músculos plantares suelen presentar mayor debilidad y atrofia, las formas autosómicas recesivas suelen ser más agresivas que las dominantes, algunos pacientes acaban necesitando silla de ruedas, en ocasiones los pacientes asocian otros rasgos como la sordera, parálisis de las cuerdas vocales y retraso mental (1)(4).

Es la forma neuronal o axonal con velocidad de conducción nerviosa motora (VCM) periférica normales o mínimamente descendidas y atrofia axonal primaria con mínima afección de la mielina de las fibras nerviosas, la prevalencia es similar a la del tipo 1 y es heterogénea por que existen varios posibles loci genéticos relacionados con la enfermedad y por que, aunque la transmisión autosómico dominante es el modo principal de herencia, existen familias aisladas con transmisión autosómico recesiva. En la electrofisiología el valor de VCM es > 38 m/s, se acompaña de una caída en la amplitud de los potenciales motores en los miembros inferiores, pero no siempre ocurre así en los miembros superiores, la biopsia de nervio sural demuestra pérdida de fibras mielínicas gruesas y *clusters* de regeneración con aumento de fibras mielínicas finas, las fibras existentes tienen fenómenos de atrofia axonal y ocasionales acúmulos intrazonales de neurofilamentos, la presencia de desmielinización es muy rara y no se observan “bulbos de cebolla”, existe atrofia neuronal primaria crónica con degeneración axonal difusa (1)(5).

Los estudios de relación genética han situado el locus de la CMT2 en el brazo corto del cromosoma 1 (1p35-36) y a esta variante se le ha denominado CMT2A, en un árbol genealógico de CMT2 se ha demostrado la relación con marcadores del cromosoma 3q13-q22, y a esta variante se ha denominado CMT2B, es probable que la CMT2 tenga mayor heterogenicidad genética, dado que se han descrito pacientes con características de neuropatía axonal, debilidad del diafragma y parálisis de cuerdas vocales en lo que se ha denominada como CMT2C, otra forma ha sido denominada como CMT2D y se ha localizado en el cromosoma 7p14, más recientemente se ha localizado en un árbol genealógico ruso un gen en el cromosoma 8p21 denominado CMT2E y se ha observado una mutación en el gen de neurofilamento ligero (1)(5).

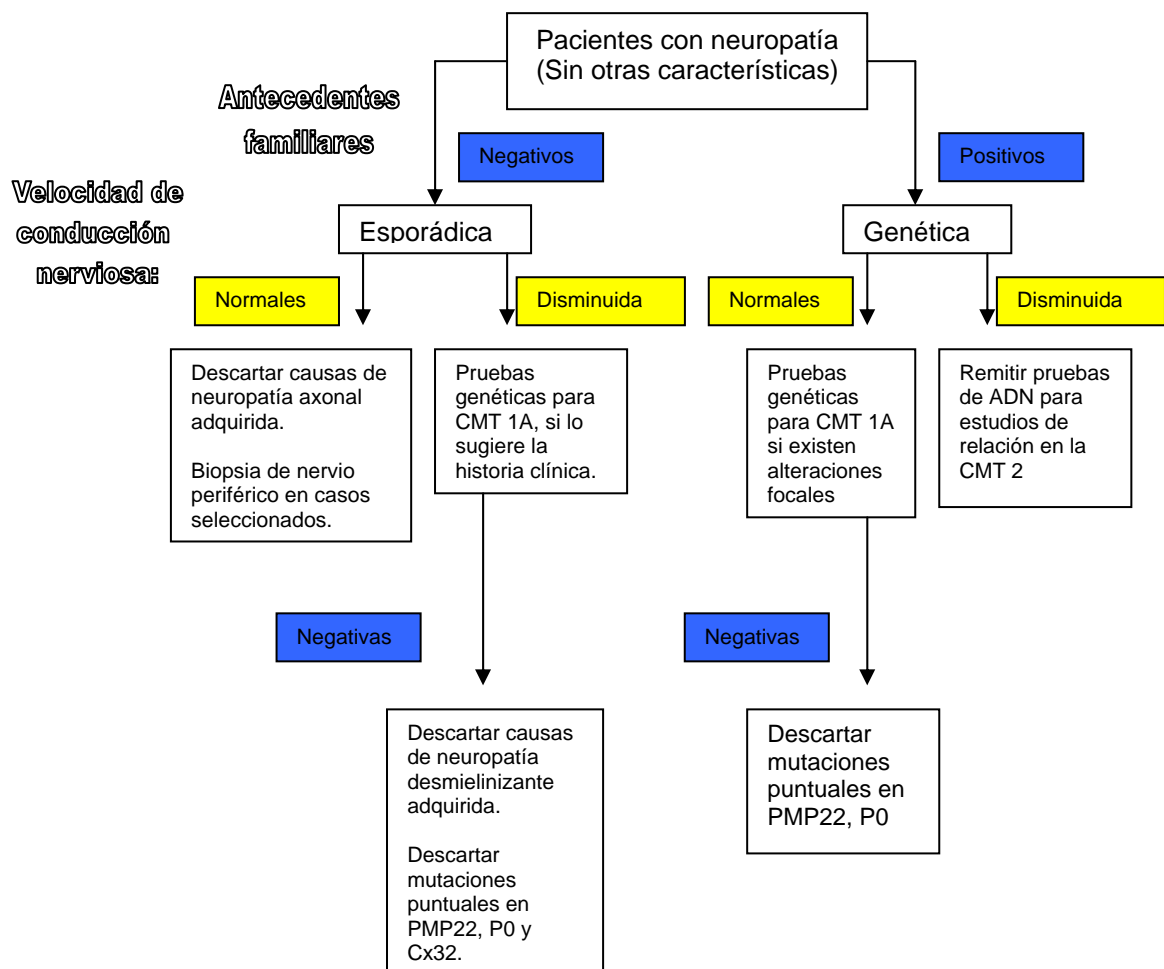


Fig.- 1 Evaluación de los pacientes con presunta neuropatía periférica hereditaria CMT (modificado de Lynch y Chance) (1).

Dentro de la biología y patogénesis de la enfermedad de CMT, las proteínas defectuosas se expresan en las células de Schwann o en la neurona, concretamente en el axón, aun con variaciones fenotípicas, y en la historia

natural de las distintas formas genéticas, se mantiene el cuadro clínico global de síndrome clásico de atrofia muscular perineal, los datos hasta ahora reportados parecen indicar que la degeneración axonal desempeña un papel muy importante en la aparición de la enfermedad, incluso en las formas desmielinizantes, la interacción célula de Schwann-axón está alterada, lo que puede causar cambios significativos en la fisiología axonal, el hecho de que la desmielinización de las células de Schwann pueda producir un daño axonal es importante para el tratamiento de la neuropatía CMT, la regulación de la mielinización es compleja, y mutaciones en diferentes genes puede tener efectos distintos en la célula de Schwann por lo que el tratamiento puede resultar difícil y complicado, planteándose el uso de factores de crecimiento nervioso como el GDNF (*glial derived growth neurotrophic factor*) del que se conoce su capacidad de rescatar neuronas motoras degenerativas, el desarrollo de nuevas terapias está supeditado, sin duda, al conocimiento de la interacción entre la célula de Schwann y el axón neuronal.

La información orientada que se puede ofrecer a los enfermos y a sus familiares ha cambiado en los últimos años, la posibilidad de detectar la mutación subyacente a la enfermedad permite determinar que miembros con riesgo en una familia pueden o no padecer la enfermedad, sin embargo el consejo genético debe presentarse de una forma global como actividad clínica y terapéutica, los pasos fundamentales que deben darse antes de que se plantee la realización de cualquier prueba genética son los siguientes: 1. determinar el diagnóstico exacto del tipo de neuropatía, para lo que se requiere de un estudio electrofisiológico exhaustivo y en ocasiones la biopsia de un nervio sural, 2. definir, en la medida de lo posible, la historia natural del proceso en el caso probando y en otros individuos de la familia, 3. dibujar un árbol genealógico completo y determinar la forma de herencia o que se trate de un caso realmente esporádico, y 4. atender el requerimiento concreto, que puede ser desde una simple información del riesgo de recurrencia de la enfermedad en descendencia o en el propio consultando, en el caso de no estar afectado, hasta la solicitud de un diagnóstico prenatal.

III. NEUROPATIA AUDITIVA

El término neuropatía auditiva (NA) fue definido por primera vez en 1996 por Starr et al (1,2). Se define como un desorden auditivo caracterizado por audiometría tonal normal o hipoacusia superficial, mala discriminación del lenguaje, que no corresponde con la audiometría tonal, ausencia o anomalías en los potenciales provocados auditivos de tallo cerebral (PPATC), con preservación de la microfónica coclear (MC) y de las emisiones otoacústicas (EOAs). Clínicamente, la NA se manifiesta por una hipoacusia, generalmente bilateral, que va desde leve a profunda con pobre discriminación fonémica, función normal de las células pilosas externas (CPE) y ausencia de reflejos estapediales (RE) ipsilaterales y contralaterales (1).

El sitio de lesión en la NA puede estar localizado a nivel de las células pilosas internas, el VIII Nervio Craneal (NC), así como en las sinapsis entre estos, motivo por el cual Foerst agrega al término NA el de sinaptopatía auditiva (SA) (1,3).

La frecuencia de ocurrencia de la neuropatía auditiva en el estudio realizado por Foerst en pacientes con factores de riesgo fue de 0.94% mientras que en pacientes con pérdidas auditivas profundas fue de 8.44% (3).

En un estudio realizado en 841 estudiantes hipoacúsicos con edades entre 2 a 20 años, en Irán se encontró una prevalencia del 1.55% (6), mientras que en 282 niños con pérdida auditiva en Colorado se obtuvo una prevalencia de 6.0% (5). En la revisión realizada por Peñaloza se menciona que la prevalencia encontrada por Rance fue del 11% en población con hipoacusia permanente y del 0.2% en niños con factores de riesgo para hipoacusia (7), en tanto que Madden estudió a 428 niños con hipoacusia obteniendo una prevalencia de 5.1% (1).

Para entender mejor lo que es una neuropatía auditiva es necesario recordar la fisiología auditiva.

Cuando son activadas las CPI se libera glutamato a los receptores de las dendritas mielinizadas tipo I de células del ganglio espiral (neuronas de primer orden) con las cuales las CPI efectúan un contacto sináptico. Si la estimulación es suficiente para activar las células del ganglio espiral, estas generarán potenciales de acción en sus axones mielinizados hacia las sinapsis de las neuronas del núcleo coclear en la unión ponto-medular del tallo cerebral. Estas neuronas de segundo orden envían la mayoría de sus axones mielinizados al complejo olivar superior contralateral de la parte superior del puente y del colículo inferior del mesencéfalo (2).

Estas, a su vez, activan a las neuronas del cuerpo geniculado medial del tálamo desde donde se proyectan a las áreas auditivas primarias y secundarias del lóbulo temporal (2).

Algunas neuronas del complejo olivar superior envían sus axones mielinizados vía eferente a través del haz olivococlear del VIII NC hacia CPE de ambas cócleas, con una mayor proyección contralateral que ipsilateral. La activación del haz olivococlear, que utiliza acetilcolina como neurotransmisor, inhibe las CPE y, por lo tanto, suprime su actividad. Los axones olivococleares no tienen contacto directo con las CPI y solo hacen contacto con las dendritas de las células tipo I del ganglio espiral que hacen sinapsis con las CPI (2).

En contraste con las CPI, las cuales cada una de ellas hace sinapsis con las neuronas de tipo I del ganglio espiral, cada neurona tipo II del ganglio espiral hace contacto dendrítico con muchas CPE. Por lo tanto, el 90-95% de las células del ganglio espiral son neuronas con proyecciones largas de tipo I (auditivas), contrastando con el 5-10% de las neuronas de tipo II, las cuales tienen proyecciones más cortas (moduladoras), a pesar de que la relación de las células externas con respecto a las internas es de al menos 3 a 1.

La activación de las células externas es el principal contribuidor para la amplificación coclear, por medio de la cual ante sonidos bajos y moderados realiza la amplitud y la selectividad de frecuencias de las CPI. El amplificador coclear es el responsable de esa sensibilidad exquisita, de la resolución de

frecuencia y del rango dinámico de la audición normal y de las emisiones otoacústicas audibles.

El daño de las CPE (característico de algunos, pero no de todos los tipos de pérdidas auditivas sensorineurales) reduce la actividad del amplificador coclear y por lo tanto reduce la vibración coclear ante sonidos bajos y moderados. El resultado del daño de las CPE se manifiesta en la necesidad de intensidades altas de sonido para poder excitar a las células internas. Clínicamente esto se observa en el audiograma como una elevación en los umbrales auditivos. La pérdida completa del amplificador coclear se manifiesta en elevaciones del umbral tonal de 40-55 dB HL (2).

Queda claro que las células pilosas internas y externas son receptoras de dos sistemas biológicamente distintos que difieren en su vulnerabilidad, genética y patología. Por lo tanto, las emisiones otoacústicas, generadas principalmente por las CPE no son un indicador confiable de la ausencia de patología en las CPI (2). Las neuronas del ganglio espiral no se proyectan únicamente a la vía auditiva central. También se proyectan al núcleo facial ipsi y contralateral en el puente, cuyos axones forman el VII NC, el cual a su vez inerva el músculo estapedio del oído medio. En un timpanograma normal (función adecuada del oído medio), la ausencia del reflejo estapedial del oído medio puede deberse a patología de las CPI, neuronas del ganglio espiral o del nervio auditivo, o bien a una patología del tallo cerebral que afecte núcleo coclear, núcleo facial o nervio facial. Es poco probable que la ausencia de reflejos estapediales ante los sonidos sea causada por una patología del tallo cerebral si existe respuesta del músculo tensor del tímpano ante estimulación táctil de la córnea, ya que este reflejo es mediado por el V NC, el cual tiene sus núcleos motores y sensitivos localizados en el tallo cerebral (2).

El VIII Nervio Craneal es un nervio mixto formado por tres tipos de axones: (a) axones auditivos aferentes de las neuronas del ganglio espiral, (b) axones vestibulares aferentes y (c) axones eferentes del haz olivococlear, los cuales viajan con la división vestibular hasta que alcanzan la cóclea y son dirigidos, la mayoría, a las CPE. Los nervios craneales VII y VIII viajan juntos desde la

unión pontomedular a través del conducto auditivo interno hasta que el VII NC se separa de los nervios coclear y vestibular del VIII NC para llegar al oído medio. Existen patologías que afectan tanto al VII como al VIII NC, por ejemplo, la compresión por tumores en la región pontomedular, infección por virus del herpes zoster (varicela, Síndrome de Ramsay Hunt), así como neuropatías hereditarias (2).

Los mejores ejemplos de neuropatías que afectan el VIII par craneal son las neuropatías hereditarias sensoriomotoras (NHSM), también conocidas como enfermedad de Charcot Marie Tooth. Estas tienen tanto edad de presentación variable como variabilidad en los síntomas asociados, patología y modo de herencia. Una minoría se asocia con pérdida de la audición, la cual también difiere en la edad de presentación, progresión y severidad (2).

Las condiciones médicas asociadas a la neuropatía auditiva son la asfixia neonatal, prematuridad, hiperbilirrubinemia neonatal, procesos infecciosos (meningitis, parotiditis), desórdenes inmunológicos (Síndrome de Guillain Barré), enfermedad febril inespecífica, enfermedad de Seizure, enfermedad de Charcot Marie Tooth, defectos mitocondriales enzimáticos, degeneración olivo pontina cerebral, ataxia de Friedreich, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Ehlers Danlos, degeneración espinocerebelar, leucodistrofia, disgenesia gonadal (8). Muchos casos de NA son esporádicos, sin embargo, existe herencia tanto autosómica dominante como recesiva. Varga encontró mutaciones del gen de la otoferlina en pacientes con neuropatía auditiva recesiva no sindrómica (9).

En cuanto a la relación genética de la enfermedad de CMT y sordera se ha encontrado lo siguiente: Las neuropatías hereditarias desmielinizantes ligadas al cromosoma X (Charcot Marie Tooth [CMTX]) causadas por mutaciones en el gen de la conexina 32 originan aproximadamente del 10% al 20% de todas las neuropatías hereditarias desmielinizantes y se han involucrado con hipoacusia, acúfeno y alteraciones de los PPATC (10, 11). De igual manera se ha observado mutaciones en el gen de la proteína cero (MPZ) de la mielina que origina NA en pacientes con Charcot Marie Tooth (12, 13). Las deleciones en el gen de la proteína periférica de la mielina 22 (PMP22) en pacientes con CMT ocasionan

hipoacusia ⁽¹⁴⁾. La sordera puede acompañarse también en la enfermedad de CMT Lom, de tipo desmielinizante ligada al cromosoma 8q24 o también en la neuropatía CMT2 con parálisis de cuerdas vocales ⁽¹⁵⁾.

La degeneración de células del ganglio espiral puede ser el resultado de un daño o enfermedad de la neurona propiamente dicha, o bien puede ser el resultado de alguna condición patológica que afecte la cóclea. Por lo tanto, los síntomas de una neuropatía auditiva pueden deberse a alguna patología a nivel coclear (CPI), a nivel de las neuronas de primer orden (células del ganglio espiral) o de una porción más proximal del nervio ⁽¹⁶⁾.

Exámenes post-mortem en la Ataxia de Friedreich y enfermedad de Charcot Marie Tooth mostraron degeneración de las células del ganglio espiral con o sin degeneración de CPI o con desmielinización del nervio auditivo; en estos casos la hipoacusia corresponde al desorden neurológico que presentan estos pacientes.

En casos de lesiones aisladas del nervio auditivo se piensa que las CPI podrían estar involucradas ⁽¹⁸⁾, por lo tanto el término de neuropatía auditiva sería inadecuado ya que la lesión estaría restringida a la cóclea (endococlear). Teóricamente, los reflejos estapediales podrían ayudar a diferenciar la hipoacusia endococlear, en los cuales los reflejos están ausentes, de la neuropatía auditiva, donde se encuentran presentes cuando la cóclea está intacta, aunque esto es difícil en los casos en los que coinciden ambas patologías ⁽¹⁷⁾.

La anamnesis y la exploración clínica facilitan el diagnóstico. En las neuropatías auditivas es una prioridad la búsqueda de antecedentes hereditarios de neuropatías sensitivomotoras y los antecedentes de prematuridad, hiperbilirrubinemia, sufrimiento fetal agudo, anoxia perinatal y cuadros febriles intermitentes. La exploración neurológica y la resonancia magnética de los oídos internos y de los ángulos pontocerebelosos deben incluirse en la batería de pruebas diagnósticas para descartar como causa de la hipoacusia neurosensorial de estos pacientes un origen tumoral o una

enfermedad hereditaria tipo neurofibromatosis I o II. Los estudios de genética molecular otológica también deben de practicarse en estos pacientes (19).

Algunos pacientes con neuropatía auditiva no responden tan bien a los tonos puros como a los tonos modulados. Por lo tanto el médico audiólogo debe considerar el uso de tonos modulados en la audiometría para comparar los umbrales obtenidos con la audiometría estándar de tonos puros (8).

La audiometría, tanto en niños como en adultos, tiene configuraciones variables, que van desde audición normal hasta hipoacusia profunda. Por lo tanto el médico debe de estar conciente de que la neuropatía auditiva puede presentarse con cualquier tipo de audiograma (8).

El reconocimiento de la palabra presenta una disminución que puede ser atípica para la pérdida auditiva observada. La discriminación del habla es peor en pacientes con NA que en los pacientes con pérdidas sensorineurales (8).

No es posible predecir cuánto estará disminuía la audición y la comprensión del habla debido a que el impacto de una NA es variable entre los individuos (3). Es importante llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre una NA y anomalías en el procesamiento auditivo central (PCA), puesto que en ambas el paciente puede reflejar una alteración en la comprensión de la palabra. Sin embargo, la normalidad de los PPATC y de los RE, en los casos con anomalías en el PAC, lo diferencian de la NA (20).

IV. ANTECEDENTES

Las neuropatías hereditarias son clínica y genéticamente un grupo heterogéneo de trastornos del sistema nervioso periférico, presentando una pérdida progresiva de la audición o sordera completa (7), la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es un síndrome neurológico relativamente común, diversas condiciones han sido reportados en asociación con ésta enfermedad incluyendo la pérdida de la audición neurosensorial, pérdida súbita de la audición resultando una condición aterradora especialmente si la pérdida auditiva es bilateral, se desconoce que proporción de pacientes presenten anomalías debido a que no se han realizados evaluaciones con estudios audiométricos, las pruebas de la literatura sobre hipoacusias neurosensoriales se basan en relación con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) que sugieren que la pérdida auditiva son debidas a una alteración del VIII par craneal o vías centrales(8). Las neuropatías hereditarias motoras y sensitivas del sistema nervioso periférico (SNP) se caracterizan por una debilidad progresiva y una atrofia de los músculos distales, la enfermedad de CMT tipo 1 es una neuropatía desmielinizante con signos de extensa desmielinización, con velocidades de conducción nerviosa enlentecidas hasta en 38m/s en un nervio motor(9).

La Neuropatía Auditiva (NA) ha sido descrita en la literatura como una presentación de una combinación de hallazgos audiométricos que incluye un comportamiento elevado de umbrales auditivos, pobre reconocimiento del habla, emisiones otoacústicas presentes y/o microfonía coclear, niños con este desorden generalmente tienen problemas con el lenguaje y un pobre desempeño escolar, en algunos individuos con neuropatía auditiva, pueden estar presentes otras neuropatías periféricas, como la neuropatía hereditaria motora-sensitiva o CMT tipo 1(10).

Desde un punto de vista terminológico neuropatía significa una afectación nerviosa en especial de las degenerativas, de uno o varios nervios. Cualquier desorden del VIII par hasta el córtex auditivo puede corresponder a una NA, aunque la definición más específica sitúa a la NA en regiones más periféricas

entre las células ciliadas externas y el tronco cerebral⁽¹¹⁾. La NA clínicamente es definida como una pérdida auditiva, usualmente bilateral, de cualquier grado, con funcionamiento normal de las células ciliadas externas y pobre discriminación del lenguaje, la fisiopatología ha sugerido implicar una anomalía del SNP localizado en las células ciliadas internas, el VIII par craneal o la sinopsis entre ellos⁽¹²⁾.

En un caso publicado por Kawakami et al en 2002 menciona que un paciente masculino de 16 años de edad con PAETC dentro de los límites normales, mostró un retraso en la conducción de los potenciales evocados somatosensoriales, presentando una disfunción cerebral⁽¹³⁾.

El estudio de la audición como fenómeno central implica una aproximación desde una perspectiva funcional en el que las bases biológicas determinan las competencias de estos procesos, la observación del comportamiento surge de la aplicación de los métodos empíricos-inductivos. Estos métodos se basan en la experiencia y la observación; se han hallado trastornos de las funciones auditivas centrales en otras enfermedades neurológicas con lesiones del sistema auditivo como en la enfermedad de CMT donde es frecuente que los pacientes no sean diagnosticados al no contar con las pruebas apropiadas para la detección y evaluación de este tipo de trastornos⁽¹⁴⁾.

La NA es un tipo de pérdida de la audición que puede estar presente desde el nacimiento o adquirido postnatalmente dando lugar a una pérdida en la sensibilidad para los tonos puros y muy pobre capacidad en la percepción del lenguaje, desproporcionadamente al grado de debilidad a la sensación del tono puro, un déficit en la sincronización de señales nerviosas transmitidas por el nervio auditivo parece ser la base de la inhabilidad significativa de la discriminación del lenguaje, una razón primaria para determinar el sitio y el mecanismo de la patología sería ayudar a dirigir el tratamiento audiológico, médico y quirúrgico, la discusión existe sobre si la NA es una condición confinada al nervio auditivo o si la cóclea también se encuentra implicada, el nervio auditivo es una neurona bipolar con cuerpos celulares en el ganglio espiral dentro del *modiolus* de la cóclea⁽¹⁵⁾. Se sabe de niños que pasan la

prueba de *screening* auditivo neonatal y que posteriormente presentan la denominada hipoacusia progresiva o de comienzo tardío, habiéndose determinado como factor de riesgo a neuropatías motosensitivas como la enfermedad de CMT⁽¹⁶⁾.

En los casos con enfermedad de CMT, el examen postmortem ha demostrado una degeneración de las células del ganglio espiral que fue aislado o asociada a una degeneración de las células ciliadas internas o aún de la desmielinización del nervio auditivo. Así la pérdida auditiva corresponde enteramente al desorden neurológico general que está presente en el paciente⁽¹⁷⁾.

En un estudio de diseño de donadores de hueso temporal con una historia de sordera severa a profunda congénita fueron identificados en el registro de los huesos temporales de la biblioteca de la Universidad de Iowa, de 5 huesos temporales donados, en uno se encontró que en la evaluación microscópica no mostraba una degeneración neural, presentaba una buena población de células espirales ganglionares, casi una total degeneración de de células pilosas en el órgano de Corti, membrana tectoria separada y enrollada, agenesia de la estría vascular⁽¹⁸⁾. Recientemente se han encontrado en los PEATC que las latencias I-III se encuentran alargadas y las latencias III-V se encuentran anormales en pacientes con mutaciones en conexina 32 de pacientes con CMT⁽¹⁹⁾.

Las latencias en los PEATC se demoran en un alto porcentaje de pacientes con enfermedad de CMT tipo 1, incluso en ausencia de síntomas clínicos, la pérdida de la audición ha sido reportada en familias con enfermedad de CMT tipo 1X y en la mayoría de los casos, el inicio de la pérdida auditiva fue en la primera infancia tanto en hombres como en mujeres, la posibilidad de que las mutaciones causan la pérdida auditiva merece más estudio⁽²⁰⁾. La desaceleración en la conducción nerviosa puede involucrar a todo el cuerpo, aunque clínicamente no se encuentren afectados incluyendo los nervios facial y acústico, según indican los estudios de PEATC en donde se indica una disfunción generalizada de la mielina en la células de Schwann, el nervio auditivo es frecuentemente el más afectado y la pérdida auditiva está presente

en hasta el 5% de los pacientes con CMT tipo 1A⁽²¹⁾. Kijima et al describe un caso clínico en que la paciente fue el segundo hijo de padres sanos no relacionados y su hermana clínicamente sana, la madre menciona que existía una debilidad en los músculos distales de las piernas y presentó pérdida auditiva congénita del lado derecho y dolor en la parte inferior⁽²²⁾.

Para caracterizar y diferenciar los tipos de hipoacusia neurosensorial que se producen en una neuropatía hereditaria sensorimotora tipo 1 en un estudio prospectivo en donde se incluyeron a 39 pacientes con CMT tipo 1A debido a la duplicación del gen PMP22 en el cromosoma 17p11.2, mostró una pérdida leve a moderada por audiometría predominantemente en las altas frecuencias, pero el reconocimiento de la voz fué normal⁽²³⁾.

El estudio genético de la NA es complicado por el hecho de que están incluidas pérdidas auditivas con gran variedad de etiologías, el grado de pérdida auditiva en un estudio que incluía a 9 niños de 4 familias con neuropatía auditiva recesiva no sindrómica fue determinada por una audiometría de tonos puros encontrando que presentaban pérdidas auditivas sensorineurales desde moderadas hasta profundas⁽²⁴⁾. La sordera en pacientes con enfermedad de CMT es una entidad clínica distinta y rara descrita en pocas familias, usualmente con neuropatías desmielinizantes, se han encontrado información clínica y de genética molecular de una familia con una neuropatía desmielinizante autosómica dominante asociada con una nueva supresión de 4 aminoácidos en el gen PMP22, audiográficamente revelaban una pérdida auditiva bilateral de tipo sensorial para altas y bajas frecuencias y la discriminación del habla fue desproporcionadamente pobre de forma bilateral en relación a la curva del audiograma⁽²⁵⁾.

Tres genes comúnmente se encuentran implicados con la enfermedad de CMT y son PMP22, proteína de mielina cero (P0) y la conexina 32, se observó que en 5 pacientes con la duplicación de PMP22 y 3 pacientes con mutaciones en P0, de los síntomas asociados a sordera que estuvieron presentes en los tres genes fueron más frecuentes en mutaciones de la conexina 32 se encontró sordera neurosensorial⁽²⁶⁾. También se ha informado de 6 familias que se

habían estudiado con una nueva mutación en la conexina 32 con neuropatía hereditaria. Todas originarias del sur de Inglaterra, curiosamente afectando a miembros de 4 familias con sordera, presentando mutaciones en GJB1 y en otra familia, 4 de sus miembros presentaban sordera y anormalidades en los potenciales auditivos de tallo cerebral⁽²⁷⁾.

Se refiere en la literatura a una mujer de 16 años de edad, originaria de Italia con aparición temprana de pérdida auditiva no sindrómica, a la cual se realizó una secuenciación de ADN del gen GJB2, encontrando sustitución de prolina 58 que puede alterar la estructura de la proteína Cx26 y mutación de Cx32 en el codón 58 con un cambio de porcina por arginina, asociándose con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1⁽²⁸⁾.

También se ha reportado en la literatura un atípico fenotipo de CMT con pérdida auditiva neurosensorial progresiva, precedida de una alteración motora, asociada a una nueva mutación en el gen P0 en una familia checoslovaca en su tercera generación con dos miembros afectados⁽²⁹⁾.

Los programas de cribado universal basados en las otoemisiones acústicas para la detección precoz de la hipoacusia han demostrado ser efectivos, no obstante deben combinarse con un estudio de PEATC y estudios audiométricos en el caso de existir factores de riesgo de NA. Con ello lograremos la máxima efectividad a un costo razonable, los factores de riesgo pueden ser causa de hipoacusia progresiva o tardía, como así lo reconoce en su última revisión el Joint Comité como la enfermedad de CMT⁽³⁰⁾. Como se ha descrito con anterioridad no solo se presenta en la infancia se ha descrito un caso clínico de un paciente de 64 años de edad que presentaba una sordera bilateral y dolor facial severo del lado derecho diagnosticado como neuralgia del trigémino, el cual genéticamente se verifica enfermedad de CMT, realizándole toma de tomografía craneal y resonancia magnética donde se aprecia implicación en el nervio craneal resultando una rara asociación de neuralgia trigeminal con CMT⁽³¹⁾.

Otros autores han descrito las posibles etiologías de las neuropatías auditivas como la enfermedad de CMT tipo 1 donde se identifica una mutación en el gen PMP22 como una posible asociación de algunas de las características de la NA⁽³²⁾. Con el proyecto del genoma humano y de los rápidos avances en el campo de la genética molecular en pérdidas auditivas, una vía potencialmente fructífera para la investigación de la NA puede utilizar estudios genéticos moleculares para la identificación de los genes implicados, como en pacientes diagnosticados con enfermedad de CMT tipo 1⁽³³⁾.

Se ha descrito en la literatura que una mutación en la PMP22 (proteína de la vaina de mielina periférica 22) representa la causa de la neuropatía periférica y de los diferentes grados de sordera, sin embargo no se han realizado un análisis audiométrico exacto⁽³⁴⁾. En un estudio se informa de un fenotipo con una mutación en P0 en siete familias belgas con enfermedad de CMT donde se encuentra integrantes con sordera severa demostrando que estas mutaciones pueden llevar a neuropatías periféricas que son clínica y electrofisiológicamente distintas como en los casos de CMT tipo 1, la pérdida de la audición es frecuentemente observada en neuropatías periféricas⁽³⁵⁾.

V. PROBLEMA

La neuropatía de Charcot-Marie-Tooth es el síndrome neurológico hereditario que se presenta con mayor frecuencia, presentando una alta prevalencia, resultando ser una entidad clínica y genéticamente variada, su transmisión es con mayor frecuencia autosómica dominante, debido a que afecta a nervios motores y sensitivos, sus características típicas son debilidad y atrofia muscular distal básicamente, aunque se ha demostrado que se puede encontrar hipoacusia asociada, así como una neuropatía auditiva. ¿Existe relación con hipoacusia y problemas de discriminación del lenguaje en pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 del Instituto Nacional de Rehabilitación? Mediante la realización de éste trabajo se pretende conocer la existencia de dicha relación.

VI. JUSTIFICACION

Se desconoce que proporción de pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 presenten anomalías debido a que no se han realizados evaluaciones con estudios audiométricos, las pruebas de la literatura sobre hipoacusias neurosensoriales se basan en relación con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral que sugieren que la pérdida auditiva es debida a una alteración del VIII par craneal (nervio auditivo) o vías centrales, se han hallado trastornos de las funciones auditivas centrales en otras enfermedades neurológicas con lesiones del sistema auditivo como en la enfermedad de CMT donde es frecuente que los pacientes no sean diagnosticados al no contar con las pruebas apropiadas para la detección y evaluación de este tipo de trastornos, una razón primaria sería ayudar a dirigir el tratamiento audiológico, médico y quirúrgico.

VII. OBJETIVOS

Generales.-

Determinar en pacientes con Charcot-Marie-Tooth tipo 1, su relación con hipoacusia.

Determinar en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 su relación con alteraciones en la discriminación del lenguaje.

Particulares.-

Conocer tipo de gráfica audiométrica que presentan los pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1.

Conocer curva logaudiométrica que presentan los pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1.

VIII. HIPOTESIS

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 al ser una neuropatía desmielinizante, afecta al nervio auditivo (par craneal VIII), disminuyendo la capacidad auditiva y/o la discriminación del lenguaje, pudiendo provocar en el paciente dificultad para su comunicación en su entorno y en su caso problemas escolares caracterizados por un bajo rendimiento escolar.

IX. MATERIAL Y METODO

Tipo de estudio.- Descriptivo, observacional, transversal.

Población y muestra.- 26 pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 del Instituto Nacional de Rehabilitación de cualquier edad y sexo que deseen participar en el estudio, entendiendo que es un estudio no invasivo y seguro.

9.1 Criterios de inclusión.-

Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación con diagnóstico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, los cuales exhiben una reducción moderada o importante de la velocidad de conducción nerviosa, por debajo de 38 m/s que sugiere un defecto de la célula de Schwann, CMT1 es lentamente progresivo durante muchos años. Existe debilidad muscular que se correlaciona con la disminución progresiva en el potencial de acción compuesto muscular (CMAP), y sugiere que el desarrollo de la patología axonal es de gran relevancia clínica. Los individuos afectados sufren prolongados períodos sin meseta o evidente deterioro. La enfermedad no disminuye con el paso de la vida. una historia familiar compatible con herencia autosómica dominante.

9.2 Criterios de exclusión.-

Pacientes con presencia de otra forma de neuropatía hereditaria.

Pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 con perforación timpánica.

Pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 con alteraciones en oído medio.

Pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 con antecedente de malformaciones de oído externo, medio e interno.

9.3 Criterios de eliminación.-

Pacientes que durante el estudio presenten alteraciones de oído medio.

Pacientes que por voluntad propia no deseen continuar con el estudio.

9.4 Definición de variables.-

La neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (CMT) representa un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del nervio periférico, el esquema de clasificación más empleado es el de Dick, la CMT tipo 1 exhibe una reducción moderada o importante de la velocidad de conducción nerviosa, por debajo de 38 m/s en el nervio mediano, simétrica, que sugiere un defecto de la célula de Schwann, es el tipo más frecuente con anormalidades en la vaina de mielina.

Neuropatía auditiva se define como una alteración del VIII par hasta la corteza auditiva, sus principales características clínicas son: hipoacusia neurosensorial y un déficit en la comprensión del lenguaje que no corresponde en general con la pérdida auditiva reflejada en el audiograma.

Hipoacusia, este término es utilizado cuando nos referimos a la disminución de la audición. La pérdida auditiva puede tener diversos grados: leve (<40dB), moderada (41 a 60dB), severa (61 a 80dB) y profunda (>81dB), correspondiéndose el último de estos términos con la denominación más común de sordera total o cofosis.

Mediante la logaudiometría se busca hallar la captación y la discriminación del oído para el lenguaje, estableciendo el porcentaje de palabras entendidas correctamente con la necesaria intensidad para que sean medidas y expresadas en decibeles relativos.

La audiometría es la medición cuantitativa y cualitativa de la audición utilizando un audiómetro eléctrico, mediante sonidos puros en una escala tonal, cuya intensidad se mide exactamente por unidades de intensidad sonora, llamadas decibelios. Debe realizarse en una cabina revestida interiormente con materiales de coeficiente de reflexión baja y absorción alta, con aislamiento general para anular la posible reflexión sonora, un sonoaislamiento de 40-50 decibelios (dB), es correcto para un peritaje otológico clínico.

La audiometría tonal por vía aérea se empezará en el oído menos sordo con la frecuencia de 1.000 dB y se hará buscando el umbral ascendente, luego se hace lo mismo explorando las frecuencias más elevadas, para pasar finalmente

a las más graves, teniendo cuidado de no prolongar la prueba demasiado por que fatiga la atención del paciente; luego, se hace lo mismo en el oído más sordo, si éste muestra pérdidas de 40 dB inferiores a las del oído mejor, se debe de ensordecere a éste, pues es posible que el sujeto oiga por este oído mejor, por un fenómeno de transmisión craneal por vía aérea contralateral.

La audiometría tonal por vía ósea se colocará el vibrador conectando perfectamente con la mastoides y procurando que no toque el pabellón de la oreja, de igual forma se inicia en el oído en que se escucha mejor y se empieza la exploración por éste, siempre se ensordece el oído contrario al explorado.

Desde el punto de vista clínico, la pérdida auditiva se clasifica en sorderas de transmisión (conductivas) y sorderas de percepción (sensoriales); la sordera de transmisión tiene la vía ósea mejor que la aérea y es producida por lesiones en el oído externo o medio, la sordera de percepción, tiene, audiométricamente, la vía ósea igual que la aérea y sus lesiones asientan en la cóclea, en el nervio auditivo o en las vías y centros cerebrales.

X. ANALISIS ESTADISTICO

Tamaño de muestra.- 26 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1.

Recursos Humanos.- 1 médico residente en Audiología, Foniatría, Otoneurología y Patología del lenguaje, 2 asesores médicos.

Recursos materiales.-

Otoscopio.- marca Riester 93/42 CE con mango de pila tipo C con reóstato 3,5V.

Audiómetro.- marca Orbiter 922 Clinical Audiometer Versión 2, Madsen Electronics.

Logaudiometría.- con reproductor de CD marca Royal RDV-23 y disco de Ingeniería Electro-Médica & Acústica con tono de ajuste, monosílabos, bisílabos y trisílabos.

Cámara sonoamortiguada.- Acoustic Systems 800/749-1460 modelo 27740-F serie RO-252.

Computadora.- marca DELL, con CPU optiplex GX520, Window XP.

XI. CONSIDERACIONES ETICAS

Se extiende carta de consentimiento informado.

XII. PROCEDIMIENTOS

Previa información y consentimiento informado por escrito se solicitará la participación de los pacientes y controles para la realización del estudio.

Durante los meses de Marzo-Mayo del 2008 se recolectaron a 26 pacientes de forma voluntaria con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1.

Los pacientes serán referidos de la clínica de enfermedades neuromusculares del servicio de Rehabilitación, cumpliendo con los criterios de inclusión.

En un consultorio bien iluminado, se valorará al paciente, realizando interrogatorio directo o indirecto en los casos de pacientes menores de edad, que incluirá sospecha de hipoacusia, antecedentes personales patológicos, antecedentes personales no patológicos mismos que se incluirán en la nota del servicio de Audiología, anexándose a su expediente clínico. Se procederá a la exploración física completa que incluirá búsqueda de conducta auditiva y otoscopia.

En caso de encontrar cerumen impactado en el conducto auditivo externo de los pacientes se retirará para poder realizar el estudio audiométrico.

En el servicio de Audiología se realizaron del estudio audiométrico y logaudiometría en búsqueda de algún grado de hipoacusia.

Se interpretaron los resultados.

Toda la información contenida se recabó en una hoja diseñada para la captura de datos del paciente.

Se procederá a realizar el análisis estadístico con el programa.

Se interpretaron los resultados del análisis estadístico con conclusión y discusión.

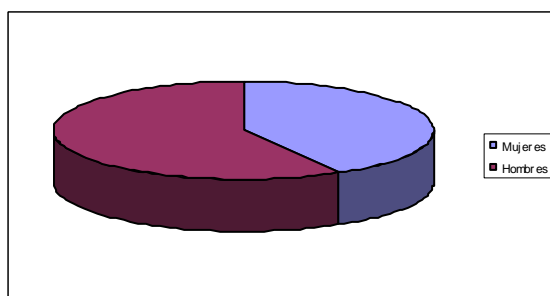
Se documentó bibliografía y apartado de anexos.

XIII. CRONOGRAMA

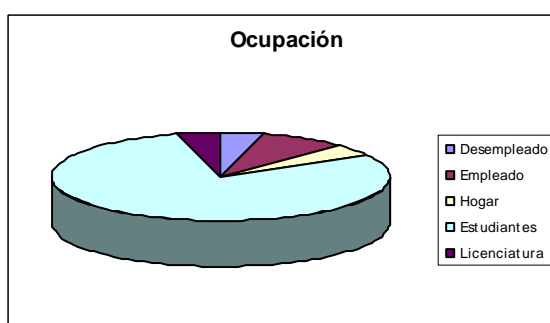
Se citó de forma diaria a un paciente con diagnóstico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo1, para la realización de estudio audiométrico y de logaudiometría, con horario de trabajo de 09:00a 12:30 horas, de Lunes a Viernes.

XIV. RESULTADOS

De los 26 pacientes con diagnóstico de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 que aceptaron participar en este estudio, dos de ellos fueron eliminados por presentar criterios de exclusión, uno por presencia de perforación timpánica y otro por antecedente de enfermedad crónico degenerativa de larga evolución (Diabetes Mellitus tipo 2) por lo que solo se valoraron 24 pacientes, los cuales cumplieron con todos los criterios de inclusión para la realización del estudio, se incluyeron a 10 mujeres, que representan el 41.67% y a 14 hombres (58.33%). La edad promedio de los pacientes fue de 18 años, siendo el mayor de 40 años y el menor de 6 años.



En lo que respecta a la ocupación de los pacientes estudiados el 4.17% se encuentra desempleado, el 8.33% es empleado, el 75% es estudiante, el 8.33% se dedica a labores en el hogar y el 4.17% tiene licenciatura.



ANTECEDENTES

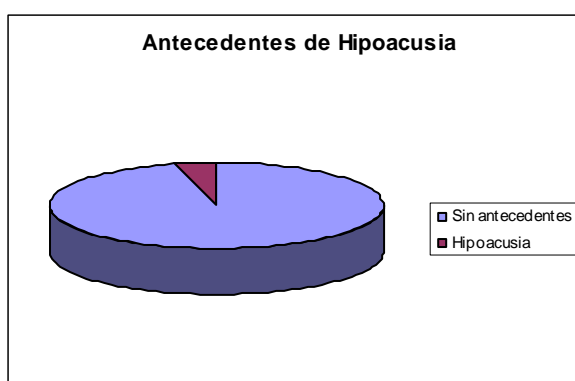
Dentro de los antecedentes heredofamiliares interrogados a los pacientes todos negaron algún tipo de síndrome genético, se encontró que en 6 de ellos (25%), presentaban familiares con hipoacusia, en 7 (29.17%) se encontraron malformaciones craneofaciales. En el 100% de los pacientes interrogados se

negaron antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Dislipidemias y Enfermedad Tiroidea, entre otras.

Se interrogó acerca de antecedentes de enfermedades exantemáticas encontrando positivos a 20 pacientes lo que corresponde al 83.33%, siendo la varicela la enfermedad más frecuente.

En lo que respecta a infección de vías respiratorias superiores se encontró que 23 pacientes la presentan 1 a 2 veces por año, lo que corresponde a un 95.83%, mientras que en un paciente refirió más de 3 veces al año correspondiendo a un 4.17%. El 100% de los pacientes negó algún antecedente de otorrea, así como de uso de ototóxicos, cirugía en oídos, exposición a ruido o traumatismo cráneo-encefálico.

Acerca de antecedentes de hipoacusia sólo un paciente refirió en oído izquierdo detectado por fallas a la discriminación fonémica a voz de intensidad normal, de inicio insidioso, de evolución estable, sin causa aparente desencadenante, acompañado de acúfeno, de tono agudo, intensidad leve, de segundos de duración, así como plenitud ótica bilateral de un año de evolución, que cede con maniobras de Valsalva, representando el 4.17%.



EXPLORACION FISICA

En el 100% de los pacientes, se encontró una conducta auditiva de normooyentes, no se encontraron alteraciones a la otoscopia, rinoscopia, cavidad oral y cuello.

ESTUDIOS AUDIOLOGICOS

AUDIOMETRIA

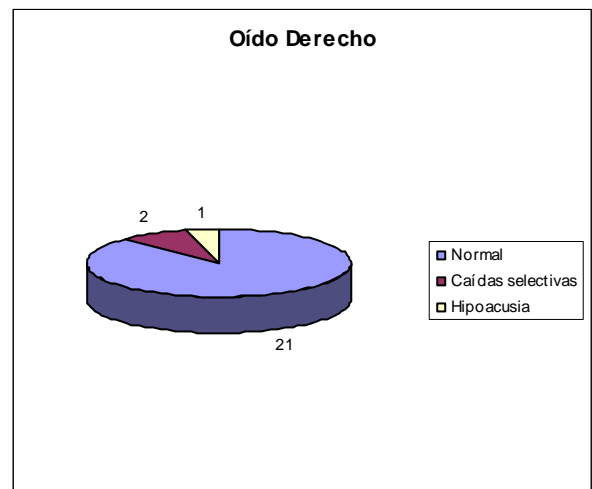
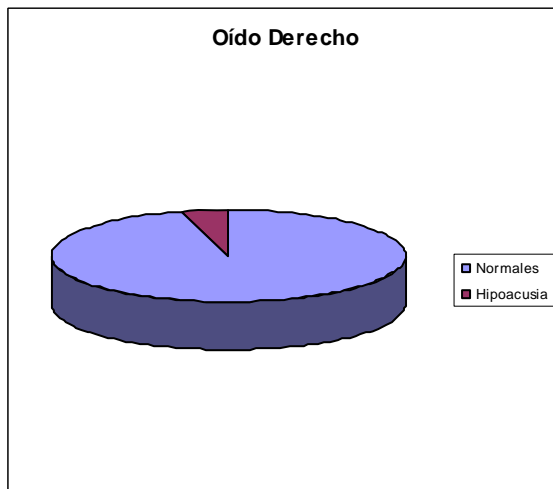
Se realizaron 24 estudios audiométricos, sin ninguna complicación, obteniendo los siguientes umbrales de audición por frecuencias e intensidades de cada uno de los pacientes estudiados.

AUDIOMETRIA TONAL LADO DERECHO

PACIENTE	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz
1	20 dB	20 dB	20 dB	20 dB	15 dB	10 dB	20 dB
2	5 dB	5 dB	5 dB	5 dB	5 dB	10 dB	5 dB
3	15 dB	10 dB	10 dB	10 dB	5 dB	10 dB	15 dB
4	10 dB	5 dB	10 dB	5 dB	0 dB	0 dB	15 dB
5	20 dB	20 dB	20 dB	15 dB	20 dB	20 dB	20 dB
6	10 dB	10 dB	5 dB	5 dB	15 dB	10 dB	10 dB
7	10 dB	10 dB	5 dB	10 dB	5 dB	0 dB	5 dB
8	10 dB	10 dB	15 dB	10 dB	5 dB	5 dB	5 dB
9	10 dB	10 dB	10 dB	0 dB	5 dB	5 dB	5 dB
10	20 dB	20 dB	20 dB	20 dB	15 dB	15 dB	5 dB
11	10 dB	5 dB	15 dB	10 dB	10 dB	5 dB	10 dB
12	20 dB	20 dB	20 dB	15 dB	15 dB	10 dB	20 dB
13	15 dB	10 dB	15 dB	10 dB	5 dB	5 dB	10 dB
14	10 dB	10 dB	5 dB	0 dB	5 dB	5 dB	15 dB
15	5 dB	0 dB	5 dB	15 dB	5 dB	5 dB	10 dB
16	15 dB	10 dB	15 dB	10 dB	5 dB	15 dB	0 dB
17	15 dB	15 dB	10 dB	5 dB	5 dB	10 dB	10 dB
18	30 dB	15 dB	10 dB	10 dB	15 dB	5 dB	15 dB
19	20 dB	10 dB	15 dB	5 dB	15 dB	5 dB	10 dB
20	20 dB	15 dB	10 dB	5 dB	10 dB	10 dB	15 dB
21	15 dB	10 dB	5 dB	15 dB	10 dB	15 dB	25 dB
22	20 dB	20 dB	15 dB	10 dB	10 dB	15 dB	10 dB
23	5 dB	5 dB	10 dB	10 dB	5 dB	10 dB	15 dB
24	25 dB	25 dB	25 dB	20 dB	30 dB	5 dB	20dB

Se obtiene que para oído derecho 23 pacientes cuentan con audición normal por promedio de tonos audibles, de éstos 1 paciente presentó una caída selectiva en 125 Hz a 30 dB, 1 paciente presentó caída selectiva en 8000 Hz a 25 dB.

Sólo un paciente presentó una hipoacusia superficial de tipo sensorial por promedio de tonos audibles.



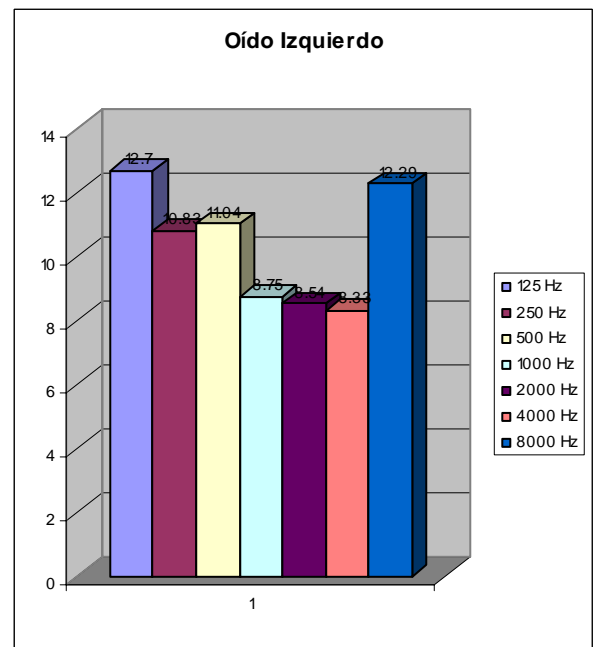
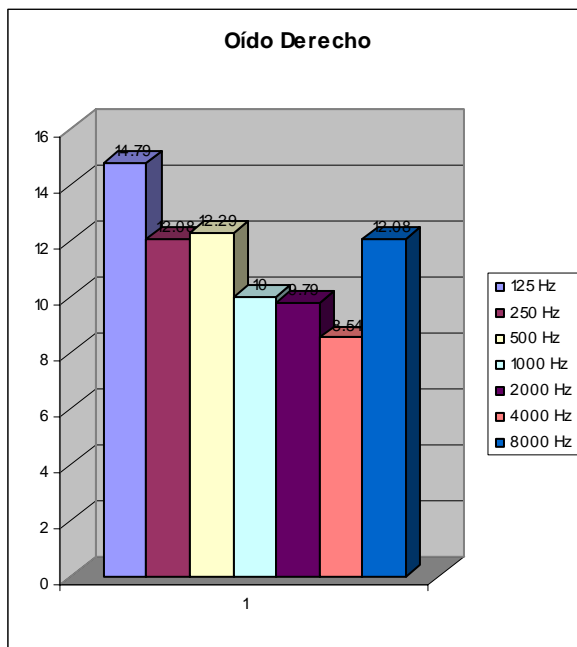
AUDIOMETRIA TONAL LADO IZQUIERDO

PACIENTE	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 HZ	8000 Hz
1	20 dB	20 dB	15 dB	15 dB	10 dB	20 dB	15 db
2	5 dB	5 dB	5 dB	0 dB	5 dB	5 dB	5 dB
3	10 dB	10 dB	10 dB	5 dB	0 dB	0 dB	15 dB
4	10 dB	10 dB	10 dB	0 dB	10 dB	5 Db	15 dB
5	10 dB	15 dB	20 dB	20 dB	15 dB	15 Db	15 dB
6	20 dB	15 dB	10 dB	5 dB	10 dB	10 dB	25 dB
7	10 dB	10 dB	10 dB	5 dB	5 dB	0 dB	10 dB
8	5 dB	5 dB	5 dB	10 dB	5 dB	5 dB	10 dB
9	15 dB	10 dB	10 dB	5 dB	0 dB	5 dB	5 dB
10	15 dB	15 dB	15 dB	15 dB	10 dB	10 dB	5 dB
11	10 dB	10 dB	10 dB	10 dB	15 dB	10 dB	10 dB
12	15 dB	20 dB	20 dB	15 dB	10 dB	20 dB	20 dB
13	10 dB	5 dB	10 dB	5 dB	10 dB	10 dB	5 dB
14	0 dB	0 dB	5 dB	5 dB	5 dB	5 dB	10 dB
15	5 dB	0 dB	0 dB	5 dB	5 dB	5 dB	5 dB
16	10 dB	0 dB	5 dB	10 dB	0 dB	5 dB	5 dB
17	15 dB	10 dB	10 dB	5 dB	5 dB	0 dB	0 dB
18	20 dB	20 dB	15 dB	10 dB	20 dB	15 dB	10 dB
19	15 dB	15 dB	10 dB	5 dB	10 dB	5 dB	15 dB
20	25 dB	20 dB	20 dB	15 dB	15 dB	20 dB	35 dB
21	15 dB	10 dB	5 dB	5 dB	0 dB	5 dB	20 dB
22	20 dB	20 dB	20 dB	10 dB	5 dB	10 dB	15 dB
23	10 dB	0 dB	5 dB	10 dB	10 Db	5 dB	15 dB
24	15 dB	15 dB	20 dB	20 dB	25 dB	10 dB	10 dB

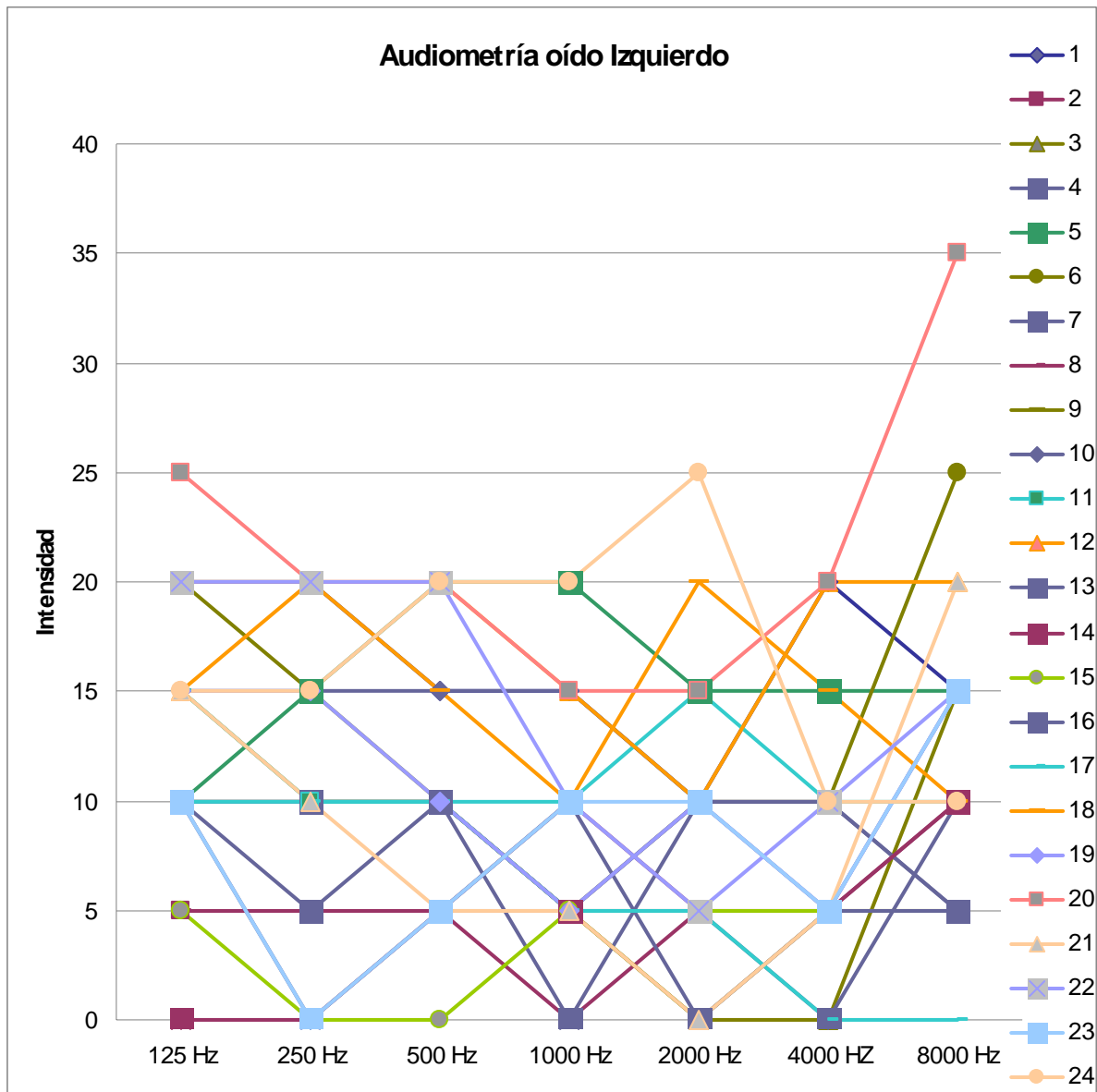
El 100% de los pacientes estudiados presentaron audición normal por promedio de tonos audibles, sólo 2 pacientes presentaron una caída selectiva en 8000 Hz a 25 y 35 dB respectivamente.

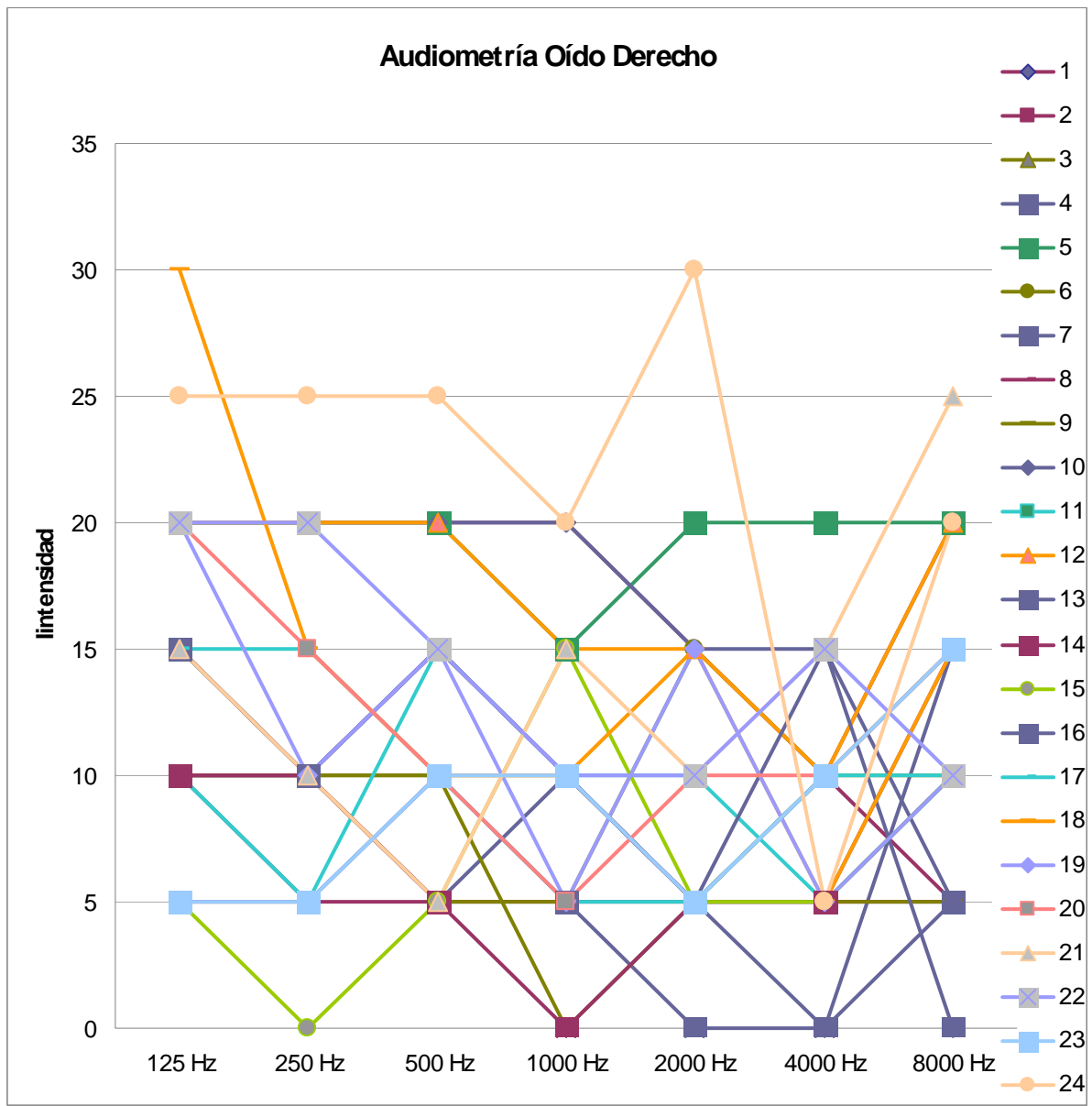


El promedio de las intensidades por frecuencias en la audiometría tonal de cada oído testado, nos indica que la audición es normal de forma bilateral y se presentan a continuación:



REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE AUDIOMETRIAS





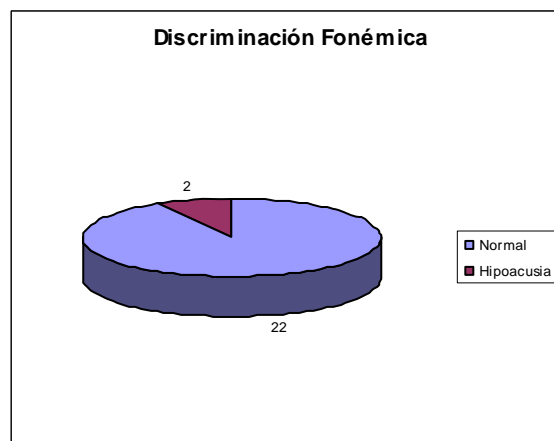
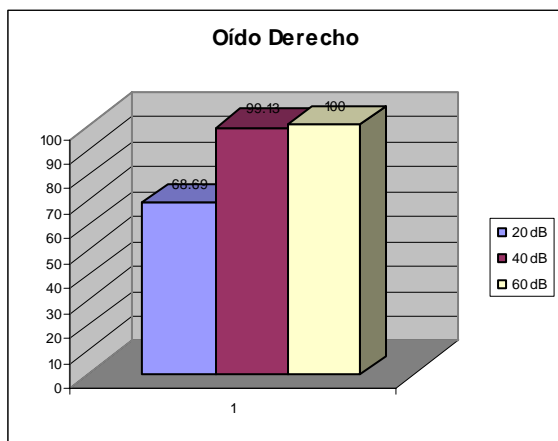
LOGOAUDIOMETRIA OIDO DERECHO

Se realizaron 24 estudios logaudiométricos, sin ninguna complicación, obteniendo los siguientes umbrales de audición que se describen por frecuencias e intensidades de cada uno de los pacientes estudiados.

PACIENTE	20 dB	40 dB	60 dB
1	50	100	100
2	50	100	100
3	50	100	100
4	50	100	100
5	70	100	100
6	90	100	100
7	80	80	100
8	50	100	100
9	80	100	100
10	50	100	100
11	40	100	100
12	50	100	100
13	80	100	100
14	90	100	100
15	80	100	100
16	70	100	100
17	70	100	100
18	60	100	100
19	70	100	100
20	80	100	100
21	90	100	100
22	80	100	100
23	100	100	100

PACIENTE	25 dB	45 dB	65 dB
24	60	90	100

Se encontró que, uno de los pacientes testados presentó falla a la discriminación fonémica, a pesar de tener audición normal por audiometría tonal, el paciente que presentó hipoacusia superficial de tipo sensorial, fue corroborado por logaudiometría presentando una máxima discriminación fonémica del 100% a 65 dB.

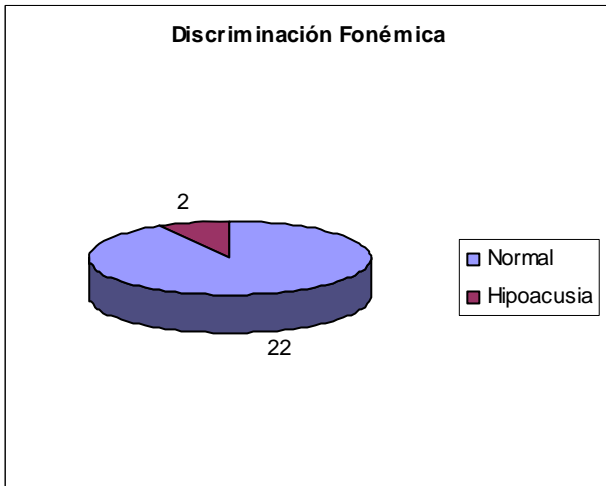
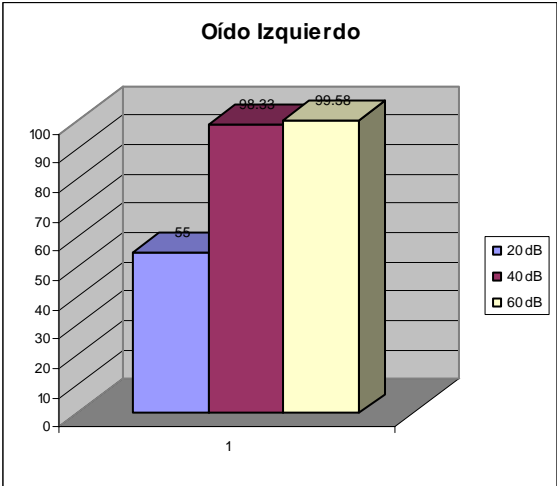


LOGOAUDIOMETRIA LADO IZQUIERDO

PACIENTES	20 dB	40 dB	60 dB
1	50	100	100
2	50	100	100
3	50	100	100
4	50	100	100
5	60	100	100
6	80	100	100
7	50	80	90
8	20	100	100
9	70	100	100
10	60	100	100
11	40	100	100
12	60	100	100
13	50	100	100
14	90	100	100
15	70	100	100
16	70	100	100
17	60	100	100
18	50	100	100
19	60	100	100
20	0	80	100
21	80	100	100
22	60	100	100
23	90	100	100
24	0	100	100

Se encontró que dos pacientes presentan fallas a la discriminación fonémica, siendo sugestivo de hipoacusia de tipo sensorial, a pesar de que, la audiometría tonal fue normal.

Se presenta el promedio por intensidades:



XV. DISCUSION

La Neuropatía Auditiva ha sido descrita en la literatura como una presentación de una combinación de hallazgos audiométricos que incluye un comportamiento elevado de umbrales auditivos y un pobre reconocimiento del habla, la neuropatía auditiva clínicamente es definida como una pérdida auditiva, usualmente bilateral, de cualquier grado, con funcionamiento normal de las células ciliadas externas y pobre discriminación del lenguaje.

En este estudio se encontraron que solo 2 pacientes en la audiometría tonal presentaron caídas selectivas en oído derecho, el resto de los pacientes testados mostraron curvas de audición normal bilateral, lo que se corrobora con los estudios publicados en diversa literatura, donde se menciona que la configuración audiométrica es heterogénea en los pacientes con neuropatía auditiva: hipoacusia neurosensorial en las frecuencias graves en el 28% de los casos, hipoacusia en todo el espectro frecuencial en el 43%; hipoacusia en las frecuencias agudas en un menor porcentaje de pacientes, el grado de hipoacusia en las series publicadas oscila entre leve y profunda, y puede presentar fluctuaciones auditivas.

Estas neuropatías son predominante bilaterales y simétricas, aunque también se observan neuropatías asimétricas en el 14% de los casos, y en el 4% son unilaterales.

Los pacientes testados en la logaudiometría realizada en este estudio, mostró que sólo 4 pacientes presentaron fallas a la discriminación fonémica, 2 en el lado derecho con curvas características de hipoacusia de tipo sensorial, mientras que en el lado izquierdo, 2 pacientes presentan curvas con características de hipoacusia de tipo sensorial y uno con características de hipoacusia conductiva, a los cuales se les realizaron pruebas de timpanometría, encontrando curvas con presión y compliancia dentro de los límites que se consideran normales en el área de Audiología del Instituto Nacional de Rehabilitación, tomando la clasificación de Jerger como referencia.

Lo que contrasta con lo referido en la literatura donde se menciona que una de las características principales de los pacientes con neuropatía auditiva es una exagerada falta de comprensión de la palabra, en particular en ambientes ruidosos, con porcentajes de discriminación verbal máxima inferiores a lo que se esperaría si la hipoacusia fuera coclear, por lo que este estudio no puede ser considerado como significativo, al no contar con mayores hallazgos que nos haga pensar en estos pacientes, en una alteración como neuropatía auditiva.

XVI. CONCLUSION

Se requiere de estudios complementarios como las Emisiones Otoacústicas y Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral, para el diagnóstico adecuado y oportuno de neuropatía auditiva, si se busca un cribado neonatal efectivo de las neuropatías auditivas, nuestra propuesta es realizar inicialmente PPATC y ante cualquier alteración de éstos, se llevarán a cabo OEAT y si éstas últimas son normales, pueden tratarse de un recién nacido con una neuropatía auditiva y será necesario realizar un seguimiento audiológico y un estudio de genética molecular, permitiendo intervenir precozmente y obtener resultados terapéuticos más favorables. Se considera conveniente realizar un estudio comparativo con un grupo control y Charcot-Marie-Tooth tipo 1 y 2 para fines de investigación.

XVII. ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, autorizo de forma libre y voluntaria mi participación en el protocolo de estudios titulado "Hallazgos audiométricos en pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo1" en donde se me ha explicado de forma clara y sencilla que al presentar ésta enfermedad, puede ser causa de problemas en la audición y pérdida del entendimiento del lenguaje, provocándome dificultad para mi comunicación en mi entorno, y si es mi caso o el de mi familiar problemas escolares que se pueden caracterizar por un bajo rendimiento en la escuela, se me ha explicado el procedimiento, el cual consiste en una exploración física para poder realizar el estudio de forma confiable, realización de una historia clínica audiológica para saber los antecedentes de mi padecimiento, así como estudio audiométrico con la que se medirá mi audición y logaudiométrico donde se hallará mi capacidad para entender palabras, se me ha explicado que es un procedimiento que no causa molestias y que no tiene riesgos para mi persona y que éste estudio me beneficiará ya que al realizar pruebas apropiadas en la detección y evaluación de mi audición puedo ser ayudado al tratamiento audiológico y médico, garantizando que se me aclarará cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento, se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación, se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención por parte del médico o la Institución, autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad, los estudios audiométricos que se me realizarán no generarán ningún costo durante la realización del estudio.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me han aclarado todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Hallazgos Audiométricos en Pacientes con Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo1

Nombre y firma del paciente (o representante legal) _____

Nombre y firma del testigo 1 _____

Dirección _____ Teléfono _____

Relación que guarda con el paciente _____

Nombre y firma del testigo 2 _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____ Teléfono _____

Formato para la recolección de datos de Historia Clínica

PACIENTE #.	
Nombre:	
Edad:	Sexo:
Teléfono:	
Ocupación:	
Fecha de los estudios audiológicos:	
ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS	
Exposición a ruido:	
Uso de ototóxicos:	
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	
Hipoacusia:	
Síndrome genético:	
Malformaciones craneofaciales:	
Otro:	
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS	
Fecha del diagnóstico de Charcot Marie Tooth:	
Diabetes:	
Hipertensión:	
Dislipidemia:	
Enfermedad tiroidea:	
Infecciones de vías aéreas superiores (por año):	
Enfermedades exantemáticas:	
Historia de otorrea:	
Diagnóstico previo de hipoacusia:	
Tratamiento o uso de auxiliar auditivo:	
Cirugía en oído:	
Trauma craneoencefálico:	
Otra patología:	
SINTOMATOLOGÍA AUDIOLÓGICA	
Hipoacusia	
Si ____ No ____	OD ____ OI ____ Bilateral ____
Tiempo evolución:	
Inicio: Súbito ____ Insidioso ____	
Evolución: Estable ____ Progresiva ____	
Acúfeno	
Si ____ No ____	OD ____ OI ____ Bilateral ____
Tiempo evolución:	Tono: agudo ____ grave ____ bitonal ____
Presentación (veces por semana) :	
Duración:	Interfiere c/audición o sueño:
Modificaciones en ambiente silente:	
Plenitud Ótica	
Si ____ No ____	OD ____ OI ____ Bilateral ____
Tiempo:	Intensidad:
Cede con maniobras de Valsalva: SI ____ NO ____	
EXPLORACIÓN FÍSICA	
Cara:	
Oídos:	
Nariz:	
Cavidad Oral:	

XVIII. BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald, Fauser, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Principios de medicina interna. 15ª edición. Tomo II, p. 2939-2943. Ed. McGraw-Hill. Interamericana.
2. Starr A, Michalewski H, Zeng F-G, Fujikawa-Brooks S, Linthicum F, Kim C, et al. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145-Ser). *Brain* 2003;126:1604-1619.
3. Villegas-Castrejón et al Neuropatías periféricas hereditarias: Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2; *Cir Ciruj* 2004; 72; 387-394.
4. Collado Corona MA. Comentario al trabajo titulado "Neuropatías periféricas hereditarias: Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2" *Cir Ciruj* 2004; 72; 395-396.
5. Sevilla T. Genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, de las neuropatías focales hereditarias y de las neuropatías hereditarias motoras distales; *Rev Neurol* 2000; 30 (1); 71-79.
6. Palau F, Cuesta A, Pedrosa L. Avances en la genética de las neuropatías hereditarias; *Rev Neurol* 2002; 35 (3); 246-253.
7. Sininger Y, Starr A. Auditory Neuropathy: a new perspective on hearing disorders. Singular Thomson Learning 2001.
8. Grumbach M, De Jonghe P, Verhoeven K, Timmerman V, Wagner K et al. Autosomal Dominant Inherited Neuropathies with prominent Sensory Loss and Mutations. *Arch Neurol*. 2003;60:329-334.
9. Papadakis C, Hajjiannou J, Kyrmizakis D, Bizakis J. Bilateral sudden sensorineural hearing loss caused by CMT disease. *The Journal of Laryngology and Otology* 2003;117:399-401.
10. De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E, De Vriendt E, Löfgren A, Cueterick C, Martin J, Van Broekhoven C. A novel type of hereditary Motor and Sensory Neuropathy characterized by a mild phenotype. *Arch Nuerol* 1999;56:1283-1288.
11. Simmons J, Beauchaine K. Auditory Neurophaty: Case Study with Hiperbilirrubinemia. *J Am Acad Audiol* 2000;11:337-347.
12. Tapia M. Children´s auditory neuropathy. *Auditio: revista electrónica de Audiología*. Vol 1; www.auditio.com
13. Shallop J, Peterson A, Facer G, Fabry L, Colin M, Driscoll W. Cochlear implants in five cases of Auditory Neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope* 2001;111:555-562.
14. Madden C, Rutter M, Hilbert L, Greinwald J, Choo D. Clinical and Audiological Features in Auditory Neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;128:1026-1030.
15. Madden C, Hilbert L, Rutter M, Greinwald J, Choo D. Pediatric cochlear inplantation in Auditory Neuropathy. *Otol Neurotol* 2002;23:163-168.
16. Kawakami H, Inoue K, Sakakihara I, Nakamura S. Novel mutation in X-Linked Charcot Marie Tooth disease associated with CNS impairment. *Neurology* 2002;59:923-926.
17. Zenker F, Barajas J. The Auditory Central Functions. *Auditio: Revista de Audiología* Vol 2; www.auditio.com
18. Cone-Wesson B. Auditory Neuropathy Evaluation and habilitation of a heraing Disability. *Infants and Young Children* 2003;17:69-81.

19. Huanca D. Otoacoustic Emissions for audiologic in the neonatal and pre-school period. *Paediatric* 2004;6(1):42-47.
20. Loundon N, Marcolla A, Rouillon I, Denoyelle F, Feldmann D, Marlin S, Garabedian N. Auditory Neuropathy or Endocochlear Hearing Loss? *Otol Neurotol* 2005;26:748-754.
21. Jun A, McGuirt T, Hinojosa R, Green G, Fischel-Ghodsian N, Smith R. Temporal Bone Histopathology in Connexin 26-related Hearing Loss. *Laryngoscope* 2000;110:269-275.
22. Bärh M, Andres F, Timmerman V, Nelis M, Van Broeckhoven C, Dichgans J. Central visual, acoustic and motor pathway involvement in a Charcot Marie Tooth family with an Asn205Ser mutation in the connexin 32 gene. *Neurol Neurosurg Psychiatric* 1999;66:202-206.
23. Kleopa K, Scherer S. Molecular Genetics of X linked Charcot Marie Tooth disease. *NeuroMolMed* 2006;8:107-122.
24. Heuhne K, Benes V, Thief C, Kraus C. Novel mutations in the Charcot Marie Tooth disease Genes PMP22, MPZ and GJB1. Human mutation, mutation in brief. *NeuroMolMed* 2006;8:1-2:321.
25. Kijima K, Numakura C, Izumino H, Umetsu K, Nezu A, et al. Mitochondrial GTPase mitofusin in Charcot Marie Tooth Neuropathy. *HumGenet* 2004;116:23-27.
26. Verhagen W, Huygen P, Gabreëls A, Engelhart et al. Sensorineural Hearing Impairment in Patients with PMP22 duplication, deletion and frameshift Mutations. *Otol Neurotol* 2005;26:406-414.
27. Varga R, Kelley B, Starr A, Leals S, Cohn E, Kimberling W. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin gene. *J Med Genet* 2003;40:45-50.
28. Sambuughin N, de Bantel A, McWilliams S, Sivakumar K. Deafness and CMT disease associated with a novel four aminoacid deletion in the PMP22 gene. *Neurology* 2003;60:506-508.
29. Hattori N, Yamamoto N, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa et al. Demyelinating and axonal features of Charcot Marie Tooth Disease with mutations of myelin-related proteins: a clinicopathological study of 105 Japanese patients. *Brain* 2000;126:134-151.
30. Seeman P, Mazanec R, Huehne K, Susliková P, Keller O, Rautenstrauss B. Hearing loss as the first of late-onset axonal CMT disease due to a novel P0 mutation. *Neurology* 2004;63:733-735.
31. Rivera T. Early detection of the Deafness. *ORL-DIPS* 2003;30(3):128-32.
32. Primignani P, Trotta L, Castorina P, Lalatta F et al. A new de novo Missence Mutation in Connexin 26 in a Sporadic Case of Nonsyndromic Deafness. *Laryngoscope* 2007;117:821-824.
33. Lee M, Nelson I, Houlden H, Sweeney M, Hilton D, Blake J, Wood N, Reilly M. Six Novel connexin 32 (GJB1) mutations in X-linked Charcot Marie Tooth Disease. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2002;73:303-306.
34. Aho T, Wallace R, Pitt A, Sivakumar K. Charcot Marie Tooth Disease: Extensive Cranial Nerve Involvement on Ct and RM imaging. *Am J Neuroradiol* 2004;25:494-497.
35. De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, De Vriendt E, Nelis E, Löfgren A et al. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot Marie Tooth phenotype. *Brain* 1999;122,2:281-290.