

NEUROPATÍA AUDITIVA

María Cruz Tapia Toca
 Otorrinolaringóloga
 Hospital Clínico San Carlos
 Instituto Antolí Candela
 Madrid

RESUMEN

Los pacientes con neuropatía auditiva presentan por definición disminución de la comprensión de la palabra. Las otoemisiones acústicas (OEA) son normales, significando que las células ciliadas externas (CCE) funcionan correctamente. Por el contrario, los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) se registran planos o alterados. Aparentemente la afectación auditiva compromete al nervio VIII par, aunque algunos pacientes padecen lesiones en las células ciliadas internas (CCI) y sus sinapsis. Las audiometrías en estos pacientes muestran desde mínimas pérdidas auditivas hasta hipoacusia de grado profundo generalmente bilateral. Varias son las etiologías implicadas en las neuropatías auditivas (idiopáticas, genéticas y adquiridas). El diagnóstico precoz de esta enfermedad y su tratamiento (logopedia, audífonos o implantes cocleares), según cada caso, favorece las capacidades lingüísticas de estos pacientes, cuya evolución clínica es a veces imprevisible.

INTRODUCCIÓN

Se están identificando cada vez más pacientes con déficit auditivos fundamental-

mente para la comprensión del lenguaje, con unos PEATC distorsionados o ausentes y otoemisiones acústicas transitorias normales. Estos métodos de exploración electrofisiológica nos permiten evaluar la funcionalidad de las células ciliadas externas de la coclea, así como la actividad eléctrica de la porción periférica del VIII par craneal y en su recorrido por el tronco cerebral. A estos hallazgos patológicos se le ha asignado la denominación de neuropatía auditiva, aunque dada la variedad de etiologías que justifican a esta entidad clínica es más apropiado hablar de neuropatías auditivas.

La aportación clínica de las OEA a la audiología ha venido a resolver el dilema diagnóstico de las neuropatías auditivas, puesto que no es un trastorno auditivo de reciente aparición. A partir de 1980 se publicaron los casos de algunos pacientes con características similares en cuanto a la ausencia de PEATC y una disminución en la comprensión de la palabra que no correspondía con sus audiogramas tonales, ya que esos pacientes presentaban déficit mínimos en su audición, por ello, fueron publicados como casos paradójicos, disfunción auditiva central, alteraciones en la sincronización neural del VIII par craneal. La utilización posterior, des-



Figura 2

de un punto de vista audiológico de las OEA, ha sido una herramienta básica para la exploración de estos casos, confirmando con su presencia que la lesión no compromete a las células ciliadas externas. La figura 1, muestra los resultados audiológicos de un paciente con neuropatías auditivas, donde se observa en el audiograma tonal una hipoacusia de grado moderada, que no corresponde con la alteración de los PEATC planos a 90dB. Las OEA son normales.

La edad de aparición de la neuropatía auditiva es variable, desde el nacimiento hasta la sexta década de la vida, con una mayor incidencia en la infancia. La etiología que provoca esta enfermedad, tiene una influencia en la edad en que se manifiestan las neuropatías auditivas. Como veremos posteriormente, en los niños con antecedentes de sordera genética por mutación en el gen OTOF, que

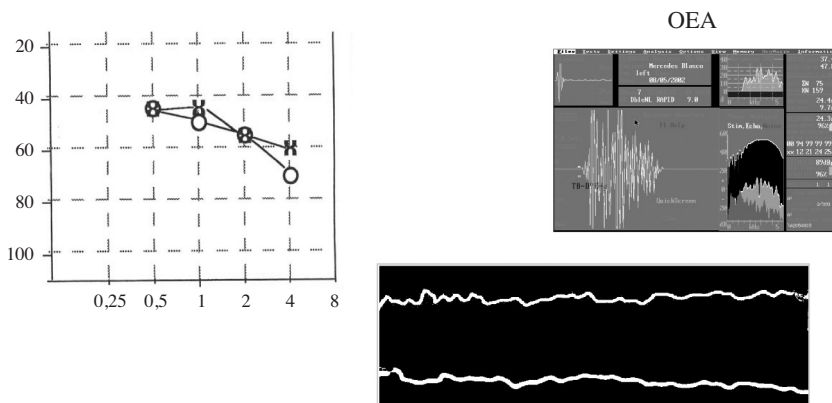


Figura 1: Fenotipo audiológico de la neuropatía auditiva.

Tabla 1. Probables localizaciones anatómicas en las neuropatías auditivas (Starr y cols., 1996)

- Célula ciliada interna
- Sinapsis células ciliadas interna-dendrita
- Ganglio espiral
- Fibras VIII par
- Varias de la anteriores

codifica la proteína otoferlina, la pérdida auditiva es de grado profundo y bilateral desde el nacimiento. En cambio, en otras etiologías relacionadas con las neuropatías auditivas, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la pérdida auditiva es más tardía. Los porcentajes de aparición entre hombres y mujeres eran similares en las neuropatías auditivas.

Cualquier alteración del VIII par craneal hasta el córtex auditivo cerebral puede corresponder a una neuropatía auditiva, aunque la definición más específica las sitúa en regiones más periféricas, desde las células ciliadas internas y el tronco cerebral. Arnold Starr y cols. sugieren como probables localizaciones de la lesión auditiva en las neuropatías auditivas, las células ciliadas internas de la cóclea, las sinapsis entre éstas y las fibras del VIII par, las neuronas en el ganglio espiral, los axones de las neuronas ganglionares en su curso hacia el tronco cerebral o una combinación de las anteriores (tabla 1). Se excluyen las células ciliadas externas de la cóclea que generalmente están indemnes, ante la presencia de las OEA y de los microfónicos cocleares (MC). Estos últimos reflejan la actividad eléctrica de las CCEExt, mientras que las OEA son reflejo de la actividad contráctil de las mismas.

Otra clasificación más reciente las denomina: a) neuropatías auditivas tipo I (proximal), cuando la lesión compromete a las células ganglionares y sus axones. Son más frecuentes de presentar estas lesiones las neuropatías auditivas hereditarias con neuropatía periférica. Los resultados del implante coclear en estos casos son dudosos. Por el contrario, las neuropatías auditivas tipo II (distal), la lesión compromete a las células ciliadas internas y dendritas terminales, como ocurre en las mutaciones por el gen OTOF y AUNA. Estos pacientes responden positivamente al implante coclear.

ETIOLOGÍAS IMPLICADAS EN LAS NEUROPATÍAS AUDITIVAS

Las etiologías que justifican las neuropatías auditivas son variables, se han clasifi-

cado como neuropatías auditivas idiopáticas cuando no existe una causa aparente de la manifestación de la enfermedad y son aproximadamente un 30% de los casos. Las hereditarias se aproximan a un 40% de los pacientes y las adquiridas como consecuencia de enfermedades que afectan a la vía auditiva principalmente, se detectan en un 30% de los pacientes. En el grupo de las neuropatías auditivas determinadas genéticamente, se ha publicado una mayor casuística de las neuropatías auditivas asociadas a un proceso hereditario sensitivo motor, y no como un hallazgo aislado. En este sentido, destacan la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth o neuropatía sensitiva motora tipo I, que se hereda de forma autosómica dominante. Otras enfermedades hereditarias son la ataxia de Friedreich, el síndrome de Ehlers Danlos o la enfermedad de Refsum. Los resultados de la autopsia de un paciente con neuropatías auditivas y neuropatía periférica por mutación del gen MPZ, mostraron lesiones en el 90% de las células ganglionares y normalidad en las células cocleares. Dentro de las neuropatías auditivas genéticas que afectan a la audición como la única manifestación clínica destacan, la mutación Q829X en el gen OTOF (2p22; DFNB9), que codifica la otoferlina, proteína que se expresa en las células ciliadas internas y las vesículas sinápticas. Estas alteraciones son las responsables de un 3,5% de las hipoacusias prelinguales, de grado profundo bilateral con carácter autosómico recesivo. Otra mutación es en el gen Auna, localizándose en el cromosoma 13q 14-21, y determina anomalías en las células ciliadas internas, dendritas terminales y sus sinapsis, provocando una sordera de tipo autosómica dominante, afectando a varios miembros de una misma familia, cuyas manifestaciones audiológicas son una hipoacusia bilateral de grado leve, con aparición en jóvenes adultos y progresión de la pérdida auditiva hacia grados severos según avanza la edad del paciente. Recientemente se ha descubierto una mutación de un gen que codifica la proteína pejuakina y provoca una hipoacusia severa profunda (en prensa).

Se ha descrito una predisposición a las neuropatías auditivas debido a causas adquiridas de origen tóxico, metabólico,

algunas enfermedades infecciosas como la parotiditis, las enfermedades de origen autoinmune, así como su mayor incidencia en los niños prematuros y con hiperbilirrubinemia. Cabe también destacar que algunos pacientes con cuadros febriles intermitentes presentan una sordera transitoria con ausencia de los PEATC durante el período febril y una vez superado éste, los registros son normales; este cuadro se denomina neuropatía auditiva intermitente.

En la historia clínica hay que resaltar si hay antecedentes hereditarios de neuropatías sensitivomotoras, antecedentes de prematuridad, hiperbilirrubinemia, sufrimiento fetal agudo, anoxia perinatal y cuadros febriles, estas patologías facilitan las neuropatías auditivas. La exploración ORL, neurológica y una resonancia magnética de los oídos y de los ángulos pontocerebelosos, deben incluirse en la batería de pruebas diagnósticas para descartar que la causa de la hipoacusia sea por un tumor en el VIII par craneal y justifique unos PEATC alterados. Los pacientes con neuropatías auditivas no presentan anomalías en la resonancia magnética. Los estudios de genética molecular otológica deben practicarse para descartar una mutación en el gen OTOF u otro (tabla 2).

Respecto a la casuística de neuropatías auditivas, Berlin afirma que 5 de cada 60 hipoacúsicos pueden pertenecer a este grupo de población, mientras que Kraus y cols. consideran que el 14% de los pacientes con PEATC planos corresponden a esta patología. Según Rance, en su programa de *screening* neonatal detectó una a tres neuropatías auditivas por cada 10.000 recién nacidos. A partir de un programa de cribado auditivo neonatal para la

Tabla 2. Diagnóstico de las neuropatías auditivas

- Anamnesis
- Exploración ORL
- Exploración neurológica
- Resonancia magnética de oídos-craneal
- Estudio genético
- Pruebas audiológicas
- Pruebas electrofisiológicas auditivas

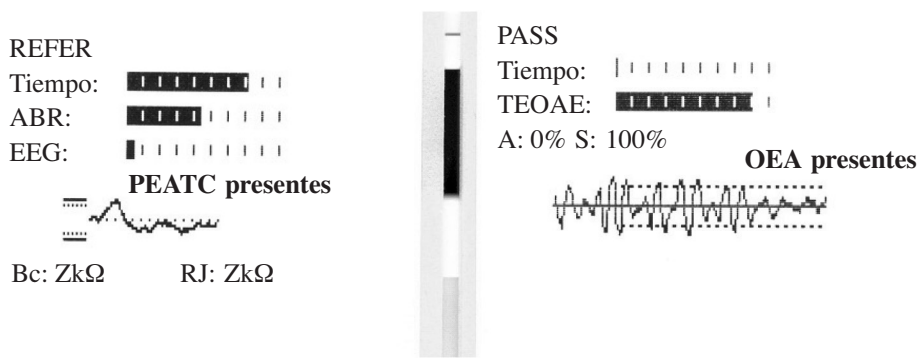


Figura 3: Cribado auditivo universal para la detección precoz de las neuropatías auditivas.

detección de la hipoacusia, es factible el diagnóstico precoz de las neuropatías auditivas. La combinación de ambas pruebas: OEA y PEATC permiten la identificación de estos pacientes. Nuestra propuesta es comenzar con los PEATC automáticos por su rápida realización como prueba de cribado; si el recién nacido no pasa esta prueba, se realiza una OEA. Si ésta es normal, puede tratarse de un niño con una neuropatía auditiva (fig. 2), siendo necesario confirmar este diagnóstico en otorrinolaringología para comenzar la rehabilitación del lenguaje de forma temprana. Sobre 13.503 recién nacidos procedentes del cribado auditivo universal en nuestro hospital, dos niños presentaron neuropatías auditivas.

La configuración audiométrica es heterogénea en los pacientes con neuropatías auditivas, como se exponen en la figura 3, con predominio de la hipoacusia en las frecuencias graves en un 28% de los pacientes; hipoacusia en todo el espectro frecuencial (curva pantonal) en el 43%; hipoacusia en las frecuencias agudas en un menor porcentaje de pacientes. El gra-

do de hipoacusia en las series publicadas oscila entre leve a profunda, pudiendo presentar fluctuaciones auditivas. Estas hipoacusias son predominantemente bilaterales y simétricas, aunque también se observan pérdidas auditivas asimétricas en un 14% de los casos, y un 4% son unilaterales. Una de las características de los pacientes con neuropatía auditiva es una deficiente comprensión de la palabra, en particular en ambientes ruidosos, con porcentajes de discriminación verbal máxima inferiores a lo que se esperaría si la hipoacusia fuese de asiento puramente coclear.

El registro de las OEA (fig. 4), así como los microfónicos cocleares es significativo de una correcta funcionalidad de las células ciliadas externas de la cóclea, lo cual contribuye al diagnóstico de una neuropatías auditivas. No obstante, se ha descrito que un 9% de los pacientes no han mostrado OEA durante las evaluaciones audiológicas, además, en el 11% de los pacientes éstas desaparecen durante la evolución de la enfermedad sin que haya podido explicarse qué fenómeno incide en esta falta de respuestas.

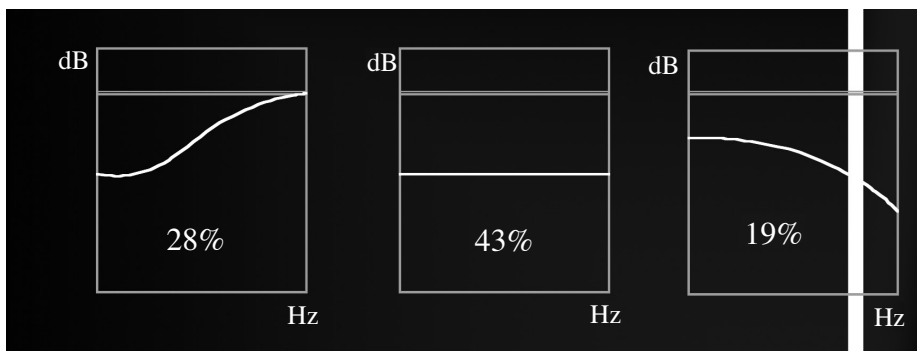


Figura 4: Configuración audiograma.

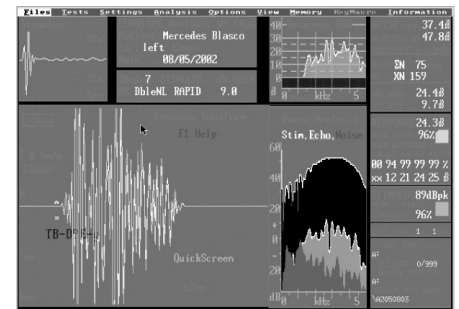


Figura 5: Otoemisiones acústicas.

Debido a la deficiente sincronización neural del VIII par que se observa en las neuropatías auditivas, los componentes I a V de los PEATC están ausentes en el 70% de los casos (v. registro superior de la fig. 5), mientras que el 30% de los pacientes presentan otras anomalías; por ejemplo, solamente se registra la onda V con un umbral desproporcionadamente elevado en relación con el audiograma conductual, o desestructurado, como el registro inferior de la figura 5.

Los tratamientos de las neuropatías auditivas se muestran en la tabla 3. La rehabilitación del lenguaje a través de la palabra complementada (*cued-speech*), es un método eficaz de apoyo visual a la lectura labial mediante una representación manual fonológica. La precocidad en la instauración de esta técnica influye de manera positiva en el lenguaje de estos pacientes, sobre todo si son niños. Otros enfermos, utilizan la lectura labial y el lenguaje de signos para comunicarse, así como la estimulación vibrotáctil. Los sistemas de frecuencia modulada sobre todo en el colegio ayudan a mejorar la inteligibilidad de la palabra. No exis-

Tabla 3. Tratamientos

- Palabra complementada
- Lectura labial
- Lenguaje de signos
- Estimulación vibrotáctil
- Frecuencia modulada
- Audífonos
- Implante coclear

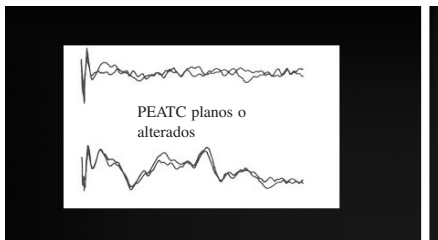


Figura 6: PEATC planos o alterados

ten datos clínicos sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos en los pacientes con neuropatías auditivas. Creemos que en un futuro próximo, algunos medicamentos facilitarán la mejoría auditiva actuando sobre su causa de esta enfermedad. En la actualidad existe controversia sobre la indicación de la adaptación protésica; según Berlin, los pacientes con neuropatías auditivas no son candidatos en general para los audífonos y debe reservarse su empleo para los pacientes con hipoacusia de origen coclear con ausencia de las OEA, por lesiones en las CCext, con normalidad en la actividad eléctrica del VIII par y, por consiguiente, con una eficiente sincronización neural, lo que se refleja en las latencias absolutas de los componentes I, III y V. Por el contrario, los pacientes con neuropatías auditivas, las CEEExt indemnes (presencia de OEA), la alteración de los PEATC que generalmente no están en relación con el grado de hipoacusia, además de la deficiente inteligibilidad de la palabra contribuye al escaso beneficio

de la adaptación protésica. Sin embargo, en nuestra casuística, un 33% de los pacientes detectan mejoría en la adquisición del lenguaje con la adaptación. Rance publica que un 50% de los pacientes mejoran en la comprensión del lenguaje con los audífonos. La aplicación de los implantes cocleares en aquellos casos con hipoacusia bilateral severa o profunda debida a una neuropatías auditivas está siendo un tema controvertido. Sin embargo, en la práctica, la opinión más generalizada es que el implante coclear es eficaz, si la localización de las neuropatías auditivas es por mutación del gen OTOF, que afecta a las CCint y sus dendritas. Otro ejemplo del beneficio de la implantación es en los casos de mutación en el gen Auna, que compromete a las CCint y sus sinapsis. En cambio, cuando la localización de la lesión es en las células ganglionares del VIII o hacia los núcleos cocleares, los resultados de la implantación son dudosos. No obstante, algunos pacientes con lesiones que comprometen la parte neural del VIII par, han mejorado con el intervalo de confianza. Se especula, que la señal eléctrica a través del implante coclear puede resincronizar la actividad neural del nervio auditivo que se supone comprometida en los pacientes con neuropatías auditivas.

La evolución audiológica es variable; en la bibliografía revisada se demuestra la existencia de un deterioro auditivo

progresivo en las neuropatías auditivas asociadas a neuropatías periféricas. Otros estudios destacan que la audición se mantiene estable o fluctuante como es el caso de los pacientes con episodios febriles intermitentes. En algunos lactantes hemos observado que la propia inmadurez de la vía acústica debida a la edad conlleva a una ausencia de los PEATC y que progresivamente con la maduración y el aumento de la mielinización a nivel del VIII, comienzan a registrarse los diferentes componentes, ondas I, III y V. El seguimiento audiológico de estos pacientes permitirá tener un mejor conocimiento de las neuropatías auditivas, cuya complejidad clínica es patente.

El enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con neuropatías auditivas debe realizarse desde un punto de vista multidisciplinario donde intervienen diferentes profesionales (fig. 6). Enfatizamos en el cribado auditivo neonatal para identificar las neuropatías auditivas antes del alta hospitalaria en la maternidad, donde están implicados pediatras y ORL. Posteriormente, ante la sospecha de una neuropatías auditivas, si existen otoemisiones acústicas normales y PEATC alterados, se deriva al paciente a la fase de diagnóstico para completar el estudio ORL y audiológico. Si se diagnostica la neuropatías auditivas, el enfoque terapéutico debe ser lo más temprano posible, y según cada tipo de neuropatías auditivas y su grado de pérdida auditiva se puede optar por adaptar audífonos o un implante coclear. Cualquier paciente necesitará un tratamiento logopédico. El consejo genético a la familia y su ayuda mediante las asociaciones de discapacitados auditivos es una parte esencial dentro de este enfoque multidisciplinario.

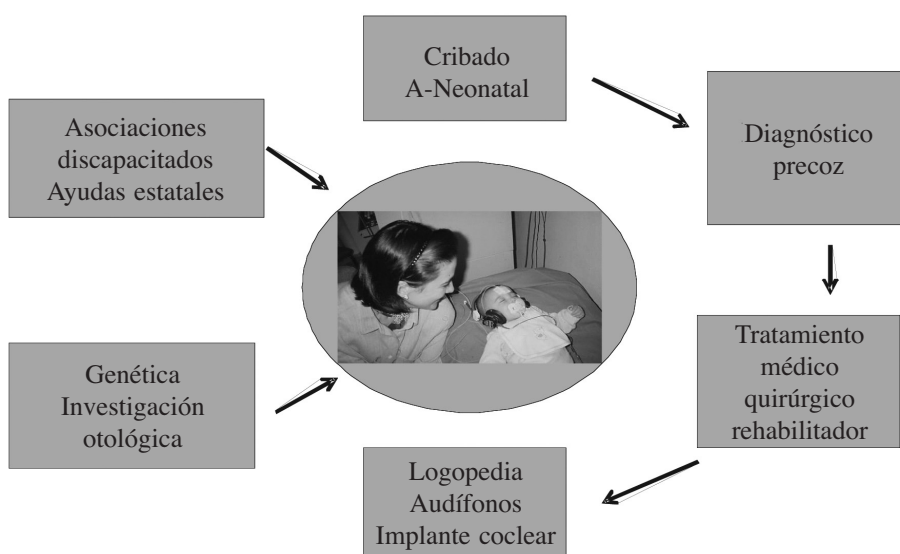


Figura 7

BIBLIOGRAFÍA

Berlin, C. I., Hood, L., Cecola, R. P., Jackson, D. F., Szabo, P. (1993). Does type I afferent neuron dysfunction reveal itself through lack of efferent suppression? *Hear Res*, 65, 40-50.
 Butinar, D., Zidar, J., Leonardis, L., Popovic, M., Kalaydjeva, L., An-

- gelicheva, D. (1999). Hereditary auditory, vestibular, motor, and sensory neuropathy in a Slovenian Roma (gypsy) kindred. *Ann Neurol*, 46, 36-44.
- Delmaghani y cols. (2007). Mutation in the gene encoding pejuakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway cause DFNB59 auditory neuropathy. *Nature Genet*, 38, 770-778.
- Hood, L. (1998). Auditory neuropathy. What is it and what can we do about it? *Hearing Journal*, 51, 8-10.
- Kim, T. B., Issacson, B., Sivakumaran, T.A., Starr, A., Keats, B. J., Lesperance, M. (2004). A gene responsible for autosomal dominant auditory neuropathy maps to a novel locus (AUNA 1). *J Assoc Res Otolaryngol* (abstract 242).
- Kovach, M. J., Campbell, K. C., Herman, K., Waggoner, B., Gelber, D., Hughes, L. F. (2002). Anticipation in a unique family with Charcot-Marie-Tooth syndrome and deafness: delineation of the clinical features and review of the literature. *Am J Med Genet*, 108,295-303.
- Kraus, N. (2001). Auditory neuropathy: an historical and current perspective. En Sininguer, Y., Starr, A., eds. Auditory neuropathy: a new perspective of hearing disorders. Singular Thomson Learning (p.1-14).
- Oysu, C., Aslan, I., Basaran, B., Baserer, N. (2001). The site of the hearing loss in Refsum's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 61, 129-34.
- Rance, G., Beer, D. E., Cone-Wesson, B., Shepard, R., Dowell, R.C., King, A. M., Richards, F. W. (1999). Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear*, 20, 238-252.
- Rodríguez Vallesteros, M., del Castillo, F. J., Martín, Y., Moreno, F. y cols. (2003). Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene. *Human Mutation*, 22, 454-456.
- Satya-Murti, S., Cacace, A., Hanson, P. (1980). Auditory dysfunction in Friedreich ataxia. Result of spiral ganglion degeneration. *Neurology*, 30, 1047-53.
- Sininguer, Y., Oba, S. (2001). Patients with auditory neuropathy: Who are they and what can they hear? En Sininguer, Y., Starr, A., eds. Auditory neuropathy: a new perspective of hearing disorders. Singular Thomson Learning (pp.15-36).
- Starr, A., Picton, T. W., Sininguer, Y., Hood, L., Berlin, C. I. (1996). Auditory Neuropathy. *Brain*, 741-753.
- Starr, A., Sininguer, Y., Winter, M., Derebery, M. J., Oba, S., Michalewski, H. (1998). Transient deafness due to temperature-sensitive auditory neuropathy. *Ear Hear*, 19,169-79.
- Starr, A., Michalewski, H. J., Zeng, F. G., Fujikawa-Brooks, S., Linthicum, F., Kim, C. S., Winnier, D., Keats, B. J. (2003). Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145> Ser). *Brain*,126, 1604-19.
- Starr, A., Brandon, I., Michalewski, H., Zeng, F.G., Kong, Y.Y., Beale, P. y cols. (2004). A dominantly inherited progressive deafness affecting distal auditory nerve and hair cells. *Journal of Association for Research in Otolaryngology*, 214-224.
- Tapia, M. C., Lirola, A., Moro, M., Antolí Candela, F. (2000). Neuropatía auditiva en la infancia. *Acta Otorinolaringol Esp*, 51, 482-489.
- Tapia, M. C., Savio, G., Almenar, A., Moro, M. (2003). Diagnóstico y tratamiento de la neuropatía auditiva. En Ars Médica editores. Práctica en ORL. Audiología. Técnicas de exploración. Hipoacusias neurosensoriales (p. 108-123).
- Varga, R., Kelley, P. M., Keats, B. J., Starr, A., Leal, S. M., Cohn, E., Kimberling, W. J. (2003). Non syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTG) gene. *J Med Genet*, 40, 45-50.