

Opinioni a confronto

LE IPOACUSIE GENETICHE: CLASSIFICAZIONE E ASPETTI CLINICI E GENETICI

L. GARAVELLI, A. DONADIO, C. ZANACCA, S. PEDORI, G. BANCHINI

*Ambulatorio di Genetica Clinica - Unità Operativa di Pediatria - Dipartimento Materno-Infantile
Arcispedale S. Maria Nuova - Azienda Ospedaliera - Reggio Emilia*

I PARTE

RIASSUNTO

Attualmente almeno la metà delle ipoacusie severe dell'infanzia è attribuita a cause genetiche e la prevalenza approssimativa delle ipoacusie genetiche è stata calcolata intorno a 1:1000. Lo spettro è ampio e varia da ipoacusie semplici senza altre anomalie associate a sindromi geneticamente determinate in cui l'ipoacusia è uno dei segni clinicamente riconoscibili che compongono la sindrome. Il 30% delle ipoacusie geneticamente determinate sono sindromiche e il 70% sono non sindromiche. Queste ultime sono dovute nel 77% a mutazioni recessive. Un'ereditarietà autosomica dominante si riscontra nel 22% dei casi e X-linked nell'1%. L'ipoacusia può inoltre essere dovuta a una delezione cromosomica, così come ad un'ereditarietà mitocondriale e ad una predisposizione di tipo mitocondriale a fattori ambientali. Molti geni, si pensa più di un centinaio, sono coinvolti nei differenti tipi di ipoacusia, sindromica e non sindromica, e diversi sono stati identificati e clonati. Nonostante siano stati descritti più di 20 loci per le ipoacusie autosomiche recessive non sindromiche (DFNB), un singolo locus, DFNB1, è coinvolto in un'alta proporzione di casi, con una variabilità che dipende dalle varie popolazioni studiate. Il gene coinvolto in questo tipo di ipoacusia è GJB2, che codifica per la "gap junction protein" connessina 26 (Cx26). Dati recenti indicano che DFNB1 può anche essere dovuta a una delezione di 342Kb che coinvolge GJB6 (connessina 30), un gene

molto vicino a GJB2. Questa delezione può causare la sordità sia in omozigosi che in eterozigosi con una mutazione puntiforme di GJB2 in trans. La delezione si comporta come recessiva determinando ipoacusia nei soggetti che sono doppi eterozigoti per la delezione e per una mutazione in GJB2. Le metodiche di biologia molecolare rendono possibile la diagnosi nel 50% dei casi e potranno nel futuro chiarire la complessità genetica di queste condizioni. D'altra parte la valutazione di genetica clinica è molto importante per la diagnosi delle ipoacusie che presentano una notevole eterogeneità genetica.

Parole chiave: Ipoacusie genetiche, connessina 26, connessina 30, GJB2, 35delG, consulenza genetica

GENETIC DEAFNESS: CLASSIFICATION AND CLINICAL ASPECTS

SUMMARY

Nowadays at least half of severe childhood deafness is attributed to genetic causes and the approximate prevalence of genetic deafness has been calculated as 1 per 1000. The spectrum of hereditary deafness is broad and ranges from simple deafness without other clinical abnormalities to genetically determined syndromes in which deafness is one of a number of clinically

recognisable signs, together comprising the syndrome. Approximately 30% of genetically determined deafness is said to occur in syndromic form and 70% in non-syndromic form. Non-syndromic hereditary deafness is mainly (77%) due to recessive genes (or mutations). Autosomal dominant inheritance accounts for a further 22% of cases and X-Linked inheritance for 1%. Deafness may also be a feature of chromosomal deletion, as well as mitochondrial inheritance and of mitochondrially determined predisposition to deafness inducing environmental agents. Many genes are involved in the different types of deafness (syndromic and non-syndromic). It is believed that more than one hundred genes could be involved in hearing impairment. Several of these genes have been identified recently by positional cloning or positional candidate gene approaches. Despite the fact that more than 20 loci have been described for non-syndromic autosomal recessive deafness (DFNB), a single locus, DFNB1, accounts for a high proportion of the cases, with variability depending on the population. The gene involved in this type of deafness is GJB2, which encodes the gap junction protein connexin 26 (Cx26). New recent data indicates that DFNB1 can also be due to a deletion of 342Kb involving GJB6 (Connexin 30), a gene that is very close to GJB2. This deletion has been reported to cause deafness both in the homozygous status and in heterozygosity with a GJB2 point mutation in trans. The authors suggest that the deletion is a recessive mutation causing hearing loss in individuals that are double heterozygous for the deletion and a mutation in the GJB2 gene.

The technology of molecular genetic make possible the diagnosis in 50% of cases and is the most sophisticated method yet applied to genetic deafness and must represent

the best chance of resolving the genetic complexities inherent to the group of condition. Nevertheless, the clinical genetic evaluation is very important for the diagnosis of syndromic deafness, that present great genetic heterogeneity.

Key words: Genetic deafness, connexin 26, connexin 30, GJB2, 35delG, genetic counselling

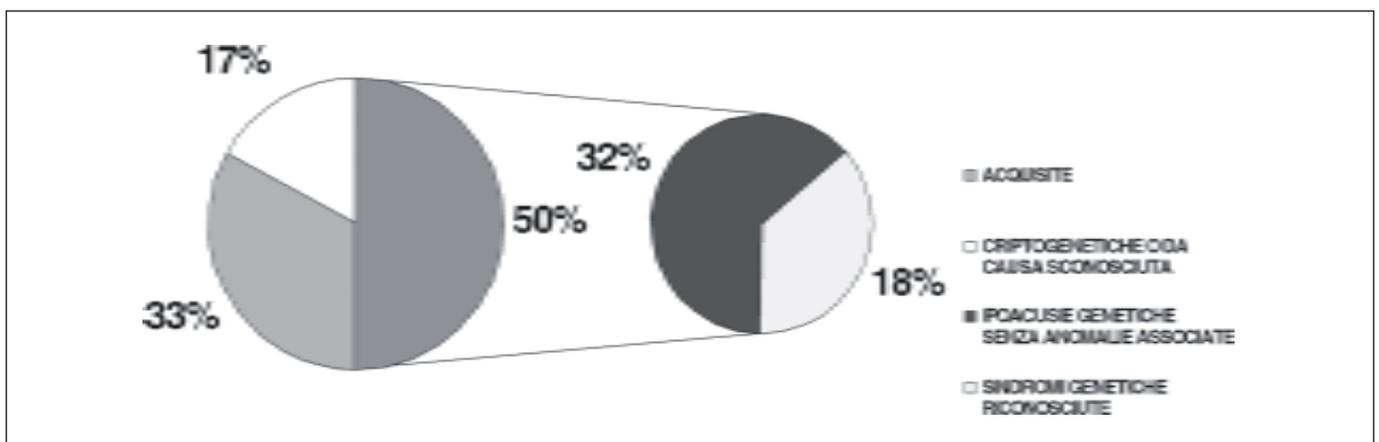
“The deaf and dumb ought to abstain from marriage..... for the good of the commonwealth, because there is evidence they beget children like themselves”

Questa affermazione di Paulus Zachias risale all’inizio del XVII secolo.

Intorno alla metà dell’ottocento William Wilde (1815-1876), un eminente otorino irlandese, identificò alberi genealogici “con trasmissione della malattia come tara ereditaria” e fece distinzione tra questi e quelli in cui “una troppo stretta consanguineità tra i genitori doveva essere vista come fatto predominante”. Non solo egli identificò così l’ereditarietà autosomica dominante (AD) e recessiva (AR) delle sordità, ma pose anche l’accento sul lieve eccesso di maschi tra i pazienti congenitamente sordi e questo può essere spiegato con la presenza di forme X-linked (X-L). Così i tre tipi di eredità mendeliana sono stati documentati da Wilde più di una decade prima che Mendel pubblicasse le sue osservazioni sui piselli.

INCIDENZA ED EZIOLOGIA

E’ generalmente accettato che un’ipoacusia genetica di qualche tipo ha una prevalenza compresa tra 1:500 e



1:1000 nati. Le ipoacusie genetiche rappresentano inoltre il 50% (range 25-60%) di tutte le forme di sordità infantile, secondo le seguenti proporzioni (1-14):

● IPOACUSIE GENETICHE 50% (25-60%)

ipoacusie genetiche senza anomalie associate 32%

sindromi genetiche riconosciute 18%

● IPOACUSIE ACQUISITE 33% (30-40%)

● IPOACUSIE CRIPTOGENETICHE O DA CAUSA SCONOSCIUTA 17% (15-40%)

Studi epidemiologici recenti eseguiti negli USA orienterebbero verso una ben più elevata incidenza delle sordità genetiche, che potrebbero rappresentare il 58% di tutte le ipoacusie infantili.

PATOLOGIA DELL'OSSO TEMPORALE NELLE SORDITA' GENETICHE

Da studi sull'osso temporale nei soggetti ipoacusici sono state descritte 5 principali classi di anomalie:

- TIPO MICHEL, rara, caratterizzata da una totale mancanza di sviluppo dell'orecchio interno
- TIPO MONDINI, con appiattimento della coclea e sviluppo del solo giro basale
- TIPO SCHEIBE, che è un'anomalia di sviluppo del dotto cocleare e del sacculo, con un organo del Corti scarsamente differenziato; è questa la forma più comune di anomalia nelle sordità di origine genetica
- TIPO SIEBENMANN-BING, rara, che presenta un'aplasia del labirinto membranoso vestibolare
- TIPO ALEXANDER, anch'essa rara, in cui vi è un'aplasia del dotto cocleare

I tentativi di correlare specifiche anomalie dell'orecchio interno a particolari singoli geni nell'uomo sono andati incontro spesso a fallimento per varie ragioni: nel topo, che è stato l'animale più studiato, infatti sono conosciute più di 70 differenti mutazioni che colpiscono l'orecchio medio e nell'uomo sono stati identificati 77 loci per le ipoacusie non sindromiche, 40 autosomici dominanti, 30 autosomici recessivi e 7 X-linked, con mutazioni in diversi geni e sono state quindi documentate oltre 150 forme di ipoacusia ereditaria attraverso distinzioni tra differenti alberi genealogici e quadri clinici diversi per età d'insorgenza, tipo di progressione ed audiometria (15). Particolare importanza sta acquisendo negli ultimi anni lo studio delle mutazioni nel gene della connessina 26

(GJB2), che sarebbero responsabili del 50% delle ipoacusie recessive non sindromiche dell'infanzia, ma possono causare anche forme autosomiche dominanti. Inoltre studi sul topo hanno documentato che lo stesso gene può produrre un'ampia varietà sia di aspetti clinici, che di anomalie istopatologiche, sia in relazione a differenti mutazioni che a varianti alleliche, responsabili sia di forme sindromiche che isolate, ma probabilmente anche per motivi anche legati al background genetico entro il quale il gene deve essere espresso (16-33).

CLASSIFICAZIONE DELLE SORDITA' GENETICHE

La sordità è uno dei principali aspetti di diverse centinaia di sindromi riconosciute e sicuramente molte altre non sono state identificate. Lo spettro delle forme genetiche è quindi molto ampio e varia dalle ipoacusie senza anomalie associate alle forme sindromiche, in cui la sordità è solo uno dei segni clinicamente riconoscibili che fanno parte di quella determinata patologia.

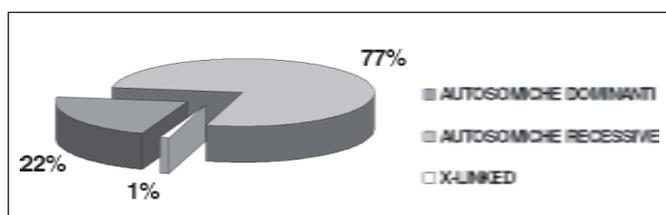
Dal punto di vista clinico è importante sottolineare come nelle prime si tratti quasi sempre di sordità neurosensoriali, mentre nelle seconde i quadri clinici sono più eterogenei e ci possiamo trovare di fronte a sordità trasmissive, neurosensoriali o miste (1-14). Distinguiamo quindi:

- IPOACUSIE GENETICHE SENZA ANOMALIE ASSOCIATE 60-80%
 - SINDROMI GENETICHE RICONOSCIUTE 20-40%
1. Ipoacusie genetiche associate ad anomalie del padiglione auricolare
 2. Ipoacusie genetiche associate a patologie muscolo-scheletriche
 3. Ipoacusie genetiche associate a patologie cutanee
 4. Ipoacusie genetiche associate a patologie oculari
 5. Ipoacusie genetiche associate a patologie del sistema nervoso
 6. Ipoacusie genetiche associate a patologie renali
 7. Ipoacusie genetiche associate a patologie endocrine e metaboliche
 8. Ipoacusie genetiche associate a cromosomopatie
 9. Ipoacusie genetiche associate a patologie oro-dentarie
 10. Altre ipoacusie genetiche sindromiche

IPOACUSIE GENETICHE SENZA ANOMALIE ASSOCIATE

Sono state riconosciute modalità di trasmissione autosomica dominante, recessiva e X-linked ed è probabile che ci sia una considerevole eterogeneità (1-14). Studi epidemiologici condotti su ampie casistiche di famiglie con ipoacusia hanno portato a risultati differenti riguardo alla frequenza delle varie forme. Morton (34), prendendo in considerazione vari studi ha proposto le seguenti proporzioni:

- AUTOSOMICHE RECESSIVE 77%
- AUTOSOMICHE DOMINANTI 22%
- X-LINKED 1%



Le AUTOSOMICHE DOMINANTI sono quasi tutte percettive e vengono classificate in base all'età di insorgenza, al tipo di progressione e alle anomalie dell'esame audiometrico. Sono state riconosciute le seguenti forme:

1. Congenita severa
2. Per le basse frequenze
3. Progressiva per le basse frequenze ad insorgenza precoce
4. Per le medie frequenze
5. Progressiva per le alte frequenze
6. Unilaterale
7. Progressiva con disfunzione vestibolo-cocleare

I loci coinvolti sono almeno 40 [DFNA1-DFNA40] e sono stati clonati 15 geni-malattia.

- Ipoacusia neurosensoriale congenita severa AD: Ipoacusia neurosensoriale congenita severa (60-100 dB) non progressiva; variabile risposta vestibolare.
- Ipoacusia neurosensoriale congenita per le basse frequenze AD: Ipoacusia neurosensoriale congenita moderata (20-60 dB) per le basse frequenze (250-1000 Hz) senza progressione; normale risposta vestibolare.
- Ipoacusia neurosensoriale progressiva per le basse frequenze ad insorgenza precoce AD: (Ipoacusia di Monge DFNA1 5q31): Ipoacusia neurosensoriale

moderata (20-60 dB nei giovani) per le basse frequenze (250-1000 Hz) ad insorgenza nella 1°-2° decade, con lenta progressione a ipoacusia moderatamente severa (40-100 dB) per tutte le frequenze, con relativa miglior conservazione del range 2000-4000 Hz; normali risposte vestibolari.

- Ipoacusia neurosensoriale per le medie frequenze AD: ipoacusia neurosensoriale progressiva (10-60 dB) per le medie frequenze (1000-4000 Hz) ed eventualmente tutte le frequenze nell'adulto; normale risposta vestibolare.
- Ipoacusia neurosensoriale progressiva per le alte frequenze AD: (gene GJB3, membro della famiglia delle connesine 1p33p35) Ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze (> 2000 Hz) con progressiva estensione alle medie e basse frequenze (500-1000 Hz) con l'età.
- Ipoacusia progressiva mista AD: descritta in 2 sole famiglie.
- Ipoacusia neurosensoriale unilaterale AD: ipoacusia neurosensoriale congenita moderata-severa unilaterale o più raramente bilaterale; normale funzione vestibolare.
- Ipoacusia neurosensoriale progressiva con disfunzione vestibolo-cocleare AD: (DFNA9 14q12-13) Ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze o più raramente tutte le frequenze con insorgenza in età adulta e disfunzione vestibolo-cocleare.

Un'ereditarietà AUTOSOMICA RECESSIVA è sempre possibile quando un bambino ipoacusico ha genitori normali e l'anamnesi è negativa per l'eventuale intervento di altri fattori di origine ambientale, soprattutto se c'è consanguineità. Sono state descritte alcune varietà, tutte percettive, ed è probabile che ce ne siano altre:

1. Severa
2. Retrococleare
3. Moderata
4. Ad insorgenza precoce progressiva
5. Progressiva per le alte frequenze

I loci implicati sono molti, almeno 30 [dal locus DFNB1 che si associa al gene della connesina 26 GJB2 (13q11),

la cui mutazione più frequente nella popolazione caucasica è la "35delG", al locus DFNB30], e sono stati clonati 9 geni (16-33).

- Ipoacusia neurosensoriale congenita severa-profonda AR: (Frequente- almeno il 50% delle cause genetiche sono AR) (Diversi geni interessati, da 2 a 6, tra cui il gene della connessina [DFNB1, gene della connessina 26 GJB2 (13q11)] Ipoacusia neurosensoriale severa-profonda (80-100 dB in tutte le frequenze); funzione vestibolare di solito normale.
- Ipoacusia congenita retrococleare AR: Lieve perdita (30-40 dB) alle basse frequenze (250-500 Hz) con caduta a 60-90 dB a 1000-4000 Hz e lieve miglioramento a 8000 Hz.
- Ipoacusia neurosensoriale congenita moderata AR: Ipoacusia neurosensoriale congenita simmetrica non progressiva moderata, più grave per le alte frequenze (media alle tre frequenze 500-1000-2000 Hz di 30-50 dB), con normale funzione vestibolare.
- Ipoacusia neurosensoriale ad insorgenza precoce progressiva AR: Ipoacusia neurosensoriale severa ad insorgenza precoce, severa dopo i 5-6 anni di età (60-100 dB a tutte le frequenze), con normale funzione vestibolare.
- Ipoacusia neurosensoriale progressiva per le alte frequenze AR: Ipoacusia neurosensoriale progressiva per le alte frequenze (inizio per le alte frequenze a 5-15 anni e lento declino, con interessamento delle basse frequenze); normale funzione vestibolare.

Il lieve eccesso di maschi tra i bambini ipoacusici può essere spiegato con le forme X-LINKED. Come nelle altre categorie viste c'è eterogeneità e sono state distinte le seguenti forme:

1. Congenita
2. Ad insorgenza precoce
3. Moderata
4. Per le alte frequenze
5. Progressiva mista con "perilymphatic gusher"

Sono tutte percettive, tranne l'ultima, che è mista. Sono stati identificati 8 loci: [DFN1-DFN8] e sono stati clonati 2 geni, DDP che mappa in Xq22 e POU3FA in Xq21.1 (16-33,35).

- Ipoacusia neurosensoriale congenita X-L: [DFN3 (Xq21.1) DFN4 (Xp21.2)] Ipoacusia neurosensoriale congenita severa (70-100 dB tutte le frequenze), in alcuni casi con ritardo mentale (MR); normale funzione vestibolare.
- Ipoacusia neurosensoriale ad insorgenza precoce X-L (definita successivamente sindromica: S. di Mohr-Mageroy).
- Ipoacusia neurosensoriale moderata X-L: Ipoacusia neurosensoriale moderata, più marcata per le alte frequenze, lentamente progressiva ad insorgenza nell'adolescenza; normale funzione vestibolare.
- Ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze X-L: Ipoacusia neurosensoriale non progressiva per le alte frequenze (1500-1800 Hz).
- Ipoacusia progressiva mista con "perilymphatic gusher" X-L: [DFN3 (Xq21.1) allelica alla forma congenita] (0,5% delle ipoacusie profonde) Ipoacusia mista, con componente trasmissiva più marcata per le basse frequenze, da moderata a severa, progressiva, con esordio nel primo anno di vita; fissazione della placca del piede stapediale e "perilymphatic gusher" dopo stapedectomia; ipofunzione vestibolare.

DAL PUNTO DI VISTA CLINICO peraltro è importante distinguere 2 forme:

1. FORME SEVERE DI SORDITA' NEURO SENSORIALE CONGENITA (SORDOMUTISMO)
2. SORDITA' NEUROSENSORIALI GENETICHE PARZIALI O PROGRESSIVE

1. Un'elevata percentuale di casi riconosce un'ereditarietà autosomica recessiva, anche se l'esatta proporzione è difficile da calcolare in quanto i differenti tipi sono spesso clinicamente indistinguibili:

AR 50%

AD 10%

X-L rara (0,5%)

Cause sconosciute o ambientali 40%.

Frequentemente ci troviamo di fronte a genitori sani che hanno un figlio ipoacusico ed è necessario talvolta, in mancanza di supporti diagnostici obiettivi e/o molecolari, dover ricorrere a figure di rischio empirico per quanto riguarda la consulenza genetica. Quando l'anamnesi è negativa il 70% (7/10) delle ipoacusie sono genetiche e

2/3 di queste sono autosomiche recessive. Pertanto i genitori non affetti di un paziente sono eterozigoti e, in media, 1/4 dei loro figli sarà affetto. Il rischio empirico di ricorrenza viene pertanto calcolato come segue: $7/10 \times 2/3 \times 1/4 = 1/9$ Il rischio di ricorrenza della sordità nei figli successivi della coppia è pari a 1 su 9. Se invece consideriamo una persona affetta da sordità autosomica recessiva che ha un partner non affetto, non consanguineo e con familiarità negativa, il rischio empirico di avere un figlio affetto è di 1/60. Il genitore ipoacusico trasmette infatti il gene-malattia ai figli (probabilità 1), la frequenza degli eterozigoti nella popolazione generale è 1/30 e, in media, la metà dei figli degli eterozigoti eredita il gene-malattia. Il rischio pertanto sarà $1 \times 1/30 \times 1/2 = 1/60$. Nelle famiglie con chiara trasmissione autosomica dominante il rischio per i figli di un affetto è del 50% (1 su 2) (16,31).

Alternativamente, ed è una situazione abbastanza frequente, i genitori sono entrambi affetti da ipoacusia neurosensoriale profonda; nel 5-10% delle coppie si tratta dello stesso gene recessivo o differenti alleli allo stesso locus e allora tutti i figli saranno affetti; nel 70% delle coppie si tratta di differenti geni recessivi, per cui la prole sarà rappresentata da soggetti normoacusici doppi eterozigoti per i loci interessati. Nella rimanente quota uno dei due genitori sarà affetto da una forma AD e l'altro da una forma AR e allora ci aspetteremo la metà dei figli affetti (16,31).

2. Il deficit uditivo non è sufficiente per determinare un "sordomutismo congenito"; alcune forme sono presenti alla nascita e sono statiche, mentre altre insorgono più tardivamente e sono progressive, mentre i test audiometrici possono mostrare la perdita di particolari frequenze. Devono essere tenuti presenti i seguenti concetti:

-una proporzione considerevole di casi deriva da un'ereditarietà autosomica dominante e, in una percentuale minore, autosomica recessiva e X-linked
-la variabilità dell'ipoacusia entro una stessa famiglia può essere considerevole, per la variabile espressività delle forme dominanti, per cui è necessaria molta cautela prima di porre diagnosi sicura di normoacusia.

ALTRE FORME SENZA ANOMALIE ASSOCIATE

- Ipoacusia neurosensoriale con ereditarietà mitocondriale: Ipoacusia neurosensoriale severa-

profonda (70 dB) progressiva per tutte le frequenze.

- Malformazioni familiari ossiccolari, padiglioni auricolari normali, ipoacusia trasmissiva.
- Sindrome di Ménière ereditaria (AD o AR). L'85% dei casi di S. di Ménière sono sporadici; tuttavia esiste un tipo di ipoacusia ereditaria neurosensoriale (N) da lieve a severa, talora progressiva associata ad anomalie vestibolari che si manifestano talvolta con crisi vertiginose e cefalalgiche unilaterali, in genere dopo i 20 anni.
- Displasia di Mondini AD e ipoacusia neurosensoriale.
- Otosclerosi: Ipoacusia trasmissiva (T) o mista (M), simmetrica lentamente progressiva, di severità variabile, ad insorgenza graduale nelle prime decadi di vita e normale risposta vestibolare. Il deficit uditivo è sostenuto dalla crescita ossea nel labirinto osseo e a livello della staffa. Ereditarietà probabilmente multifattoriale.

SINDROMI GENETICHE RICONOSCIUTE

Possiamo identificare diversi capitoli (1-14):

IPOACUSIE GENETICHE ASSOCIATE AD ANOMALIE DEL PADIGLIONE AURICOLARE

- Atresia auricolare congenita (nel 5% dei casi senza microtia/anotia) Vengono distinte tre forme a severità ingravescente: Tipo I: orecchio quasi normale con atresia fibrosa o ossea del condotto laterale. Tipo II: padiglioni dismorfici con aplasia parziale o totale del condotto uditivo esterno Anomalie ossiccolari. Tipo III: microtia severa con atresia ossea completa del condotto uditivo esterno, cavità timpanica molto piccola o assente.
- Atresia auricolare e ipoacusia trasmissiva (S. di Hefter-Ganz) (AD): atresia del meato e ipoacusia trasmissiva (10-60 dB).
- Atresia auricolare congenita AD, microtia e ipoacusia trasmissiva: microtia unilaterale o bilaterale, atresia auricolare unilaterale o bilaterale e ipoacusia congenita trasmissiva da moderata a severa.

- Atresia auricolare congenita AR, microtia e ipoacusia trasmissiva: anotia o microtia unilaterale o bilaterale, atresia del meato esterno unilaterale o bilaterale e ipoacusia trasmissiva congenita da moderata a severa.
- Atresia auricolare, microtia, anomalie dell'arco aortico e ipoacusia trasmissiva.
- Atresia auricolare, microtia, ipertelorismo, clefting facciale e ipoacusia trasmissiva (S. HMC, S: di Bixler) (AR): microtia e atresia del meato, ipertelorismo, labiopalatoschisi, anomalie renali, deficit accrescitivo e ipoacusia trasmissiva.
- Atresia auricolare, microtia, facies inusuale, pseudopapilledema, ipoacusia mista (AR): microcefalia, ritardata e incompleta eruzione dentaria, malocclusione, facies inusuale, nevi pigmentati multipli e macchie caffè-latte, anomalie digitali, microtia, atresia del meato uditivo esterno e ipoacusia mista congenita, bilaterale e di moderata severità.
- Atresia auricolare, microtia, mastocitosi, bassa statura, ipoacusia trasmissiva o mista.
- Atresia auricolare, MCA/MR e ipoacusia trasmissiva (S. di Cooper-Jabs) (AR): anomalie auricolari bilaterali, bassa statura, ritardo dello sviluppo psicomotorio, DIV, ano anteriorizzato, atresia del meato uditivo esterno, ipoacusia mista.
- Atresia auricolare, talo verticale e ipoacusia trasmissiva (S. di Rasmussen) (AD): piede equino bilaterale e talo verticale, atresia dei condotti uditivi laterali con padiglioni normali, ipoacusia trasmissiva (45-55 dB).
- Bassa statura, displasia dell'anca, malformazioni auricolari e ipoacusia trasmissiva (S. Coxo-auricolare): bassa statura, displasia dell'anca con anomalie vertebrali minori, vari gradi di microtia e ipoacusia trasmissiva mono o bilaterale.
- Sindrome Branchio-oculo-facciale (AD): labio e/o palatoschisi o pseudocleft del labbro superiore, ostruzione del dotto naso-lacrimale, incanutimento precoce, timo cervicale con aplasia della cute cervicale, anomalie dei padiglioni auricolari e ipoacusia trasmissiva (da lieve a moderata).
- Sindrome Branchio-oto-renale (BOR) (AD) (8q21.1) (2% delle ipoacusie profonde infantili) Fistole preauricolari unilaterali o bilaterali (70-80%), fistole branchiali unilaterali o bilaterali poco profonde a capocchia di spillo, con depressione dell'elice in corrispondenza della sua inserzione superiore, anomalie dell'orecchio esterno (microtia, "a coppa", "lop-ear", condotti uditivi esterni ristretti), medio e della catena ossiculare e interno, anomalie renali di vario tipo e gravità, ipoacusia trasmissiva, neurosensoriale o più spesso mista nel 75% dei casi, con età di insorgenza dall'infanzia all'età adulta, raramente progressiva.
- Associazione CHARGE (sporadica, occasionalmente AD, raramente AR): anomalie dell'orecchio esterno (orecchie "a coppa", corte e ampie, con conca triangolare e antelice prominente, lobi piccoli o assenti, appendici preauricolari, atresia del condotto uditivo), medio (anomalie ossiccolari) e interno, paralisi del facciale, microftalmia con coloboma, cardiopatia congenita, di solito tronco-conale, atresia delle coane, deficit accrescitivo e ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipoplasia genitale di possibile origine ipotalamica e ipoacusia neurosensoriale o, raramente, mista nell'85% dei casi, congenita, da lieve a severa-profonda soprattutto per le alte frequenze.
- Sindrome Di George (nel 90-95% dei casi: Del22q11.2): ipoplasia o aplasia delle paratiroidi e del timo, ipocalcemia, infezioni ricorrenti, facies caratteristica, orecchie prominenti a livello del 1/3 superiore, anomalie dell'orecchio medio con alterazioni della catena ossiculare e della finestra ovale, cardiopatia tronco-conale (interruzione dell'arco aortico, tronco arterioso, tetralogia di Fallot), ipoacusia trasmissiva nel 33-60% dei casi.
- Disostosi acro-cranio-facciale (AR): Malformazioni del padiglione auricolare con condotti uditivi esterni ristretti e fistole preauricolari, anomalie cranio-facciali caratteristiche, bassa statura e ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipoacusia neurosensoriale e trasmissiva, moderatamente severa, non progressiva.
- Sindrome di Genée-Wiedemann (Disostosi acro-

- facciale postassiale, orecchie a coppa, ipoacusia trasmissiva – S. di Miller AR): Disostosi acro-facciale, ipoplasia malare con ectropion, filtro lungo, micrognatia, palatoschisi, anomalie postassiali dei 4 arti, orecchie semplici a coppa, ipoacusia trasmissiva.
- **Sindrome LADD (Lacrimo-auricolo-dento-digitale) (AD):** orecchie a coppa quasi sempre presenti, ostruzione dei dotti naso-lacrimali e ipoplasia del punto lacrimale, con occasionale assenza di formazione di lacrime, varie anomalie del raggio preassiale/radiale, denti “a picchetto” o oligodontia, displasia dello smalto, ipoacusia mista con ampia componente neurosensoriale.
 - **Lobi auricolari ispessiti e anomalie incudo-stapediali (AD con penetranza completa):** lobi auricolari ipertrofici, ipoacusia trasmissiva dovuta a malformazione della giunzione incudo-stapediale.
 - **“Lop ears”, micrognatia e ipoacusia trasmissiva (AD):** orecchie malformate, ispessite, ipoacusia trasmissiva o mista secondaria ad anomalie ossiculi dell’orecchio medio.
 - **Sindrome di Nager:** E’ di solito sporadica, occasionalmente AD e forse AR. E’ caratterizzata da facies caratteristica con rime palpebrali down-slanting, ipoplasia malare e zigomatica, palatoschisi, microretrognatia, anomalie del raggio radiale, in particolare ipo/aplasia del I dito, ipo/aplasia radiale, malformazioni dei padiglioni auricolari, spesso ad impianto basso e retrorotati, e ossiculi, condotti uditivi esterni ristretti o atresici nel 50% dei casi, ipoacusia trasmissiva, frequentemente congenita e di solito moderata nel 50% dei pazienti.
 - **Spettro fenotipico Oculo-Auricolo-Vertebrale (Microsomia emifacciale, S. di Goldenhar) (sporadica, raramente AD 1-2%)** Anomalie auricolari (microtia/anotia malformazioni del padiglione auricolare con appendici preauricolari, condotti uditivi esterni ristretti), ossiculi e dello sviluppo oromandibolare, con asimmetria, in genere monolaterale, occasionalmente bilaterale, anomalie delle vertebre cervicali, dermoidi epibulbari, cardiopatie congenite, ritardo mentale nel 5-15% dei casi, ipoacusia trasmissiva. occasionalmente neurosensoriale in oltre il 50% dei casi.
 - **Orecchie a coppa, microcefalia, MR, ipoacusia neurosensoriale (AD):** orecchie a coppa con lobi attaccati e/o appendici preauricolari, microcefalia che può risolversi in età adulta, ritardo mentale lieve e ipoacusia neurosensoriale non progressiva.
 - **Sindrome oto-facio-cervicale (AD):** orecchie prominenti con conca profonda, fistole preauricolari, fistole latero-cervicali, ipoplasia e debolezza della muscolatura cervicale con range anomalo dei movimenti delle spalle, caratteristiche anomalie radiologiche e ipoacusia trasmissiva da moderata a severa.
 - **Padiglioni auricolari dismorfici, MR e ipoacusia mista (AR):** ipoacusia trasmissiva o mista, bilaterale, progressiva, da media a severa.
 - **Padiglioni auricolari dismorfici e ipoacusia trasmissiva (AR):** orecchie a basso impianto, dismorfiche (piccole, con elice ripiegato, a coppa), unilaterali o bilaterali, MR nel 50% dei casi, ipogonadismo nei maschi, ipoacusia trasmissiva da lieve a severa.
 - **Padiglioni auricolari dismorfici, paralisi del faciale e anomalie dello stapedio (AD):** anomalie dei padiglioni, con assenza della parte superiore dell’orecchio esterno, condotti uditivi esterni ristretti, fistole pre o post-auricolari, paralisi del faciale mono o bilaterale, anomalie dello stapedio e ipoacusia trasmissiva severa-profonda.
 - **Sindrome di Townes-Brocks (AD):** orecchie da satiro, “lop-ears” con ripiegamento dell’elice superiore, spesso con appendici (30%) e, meno frequentemente, fistole preauricolari, ano imperforato con fistola rettovaginale o retto-perineale, stenosi anale, ano anteriorizzato, pollice trifalangeo, anomalie renali, cardiopatia congenita e ipoacusia neurosensoriale unilaterale o bilaterale nel 30% dei casi.
 - **Sindrome di Treacher-Collins o disostosi mandibolo-facciale (AD 5q31.3-q33.3):** E’ una delle sindromiche più chiaramente definite e incide con una percentuale di circa il 2% nell’ambito delle ipoacusie genetiche. E’ caratterizzata da ipoplasia mandibolare,

ipoplasia degli zigomi, con conseguenti rime palpebrali down-slanting, coloboma delle ciglia medialmente ai colobomi, malformazione dei padiglioni auricolari (microtia/anotia), dei condotti uditivi esterni e delle strutture dell'orecchio medio, appendici preauricolari, ipoacusia trasmissiva, che è bilaterale nel 55% dei pazienti, con audiogramma piatto o declive.

- Tumore di Wilms, stenosi dei condotti uditivi e ipoacusia trasmissiva.

IPOACUSIE GENETICHE ASSOCIATE A PATOLOGIE MUSCOLO-SCHELETRICHE

Patologie craniotubulari

Nella maggior parte dei casi l'ipoacusia è la conseguenza della compressione dell'VIII nervo cranico da parte dell'eccessiva crescita ossea all'interno dei forami cranici, con o senza coinvolgimento delle strutture dell'orecchio medio. L'ipoacusia è pertanto in genere ad insorgenza tardiva, progressiva e mista.

- Disosteosclerosi (AR): bassa statura, ossa incurvate, ispessite e sclerotiche, ritardata chiusura dei forami del cranio, atrofia maculare cutanea, otosclerosi variabilmente progressiva
- Displasia diafisaria progressiva (M. di Camurati-Engelmann AD): sclerosi e iperostosi del cranio e delle ossa lunghe, debolezza e riduzione delle masse muscolari, dolori agli arti inferiori e marcia anomala, ipoacusia mista nel 5-7% dei casi e disordini vestibolari
- Displasia cranio-diafisaria: slargamento e sclerosi delle ossa del cranio e facciali, delle coste, delle clavicole, aspetto cilindrico delle ossa lunghe con endostosi diafisaria, crescita ossea a livello dei forami del cranio con conseguente cecità e sordità, elevati livelli di fosfatasi alcalina e ipoacusia mista
- Displasia cranio-metafisaria (AD AR): iperostosi e sclerosi del cranio, della base cranica e talvolta della mandibola, svasamento metafisario delle ossa lunghe e corte, paralisi del facciale occasionale e ipoacusia mista, evidente nell'infanzia nella metà circa dei casi,

lentamente progressiva e moderata-severa (30-90 dB) nella 4ª decade.

- Displasia fronto-metafisaria (X-L): facies caratteristica con arcate sopraorbitarie prominenti e mento appuntito, deperimento muscolare degli arti con deformità in flessione delle articolazioni, anomalie scheletriche caratteristiche e ipoacusia mista, soprattutto trasmissiva.
- Displasia Oculo-dento-ossea (S. Oculo-dento-digitale) (AD): Facies tipica con naso sottile con ali ipoplasiche, microcornea, ipoplasia dello smalto, camptodattilia bilaterale e spesso sindattilia del IV-V dito, scarso rimodellamento delle zone metafisarie delle ossa lunghe e ipoacusia trasmissiva
- Osteopatia striata (AD): incremento della circonferenza cranica, aspetto radiologico delle ossa lunghe "pettinato", aumentata densità della base del cranio, MR lieve nel 30% dei casi, palatoschisi nel 50% dei casi e ipoacusia mista nel 50% dei casi, progressiva, di gravità variabile.
- Osteopetrosi AR con acidosi tubulare renale (deficit di anidrasi carbonica II).
- Osteopetrosi benigna AD: aumentata radiopacità di tutto lo scheletro, decorso fondamentalmente asintomatico, raramente osteomielite, ipoacusia trasmissiva nel 20% dei casi.
- Osteopetrosi severa AR (M. di Albers-Schonberg): Osteosclerosi con interessamento di tutte le ossa, paralisi del facciale e riduzione del visus, ipoacusia mista da lieve a moderata nel 25-50% dei pazienti, con esordio in età infantile.
- Iperfosfatemia (m. di Paget giovanile AR): febbre, dolore osseo e incurvamento nei primi anni di vita, allargamento del cranio, frequente pseudoxantoma elastico, anomalie radiologiche simili a quelle della malattia di Paget, incremento della fosfatasi alcalina e della fosfatasi acida, ipoacusia progressiva mista (60-80 dB dal 4° al 14° anno).
- Scleroosteosi (AR): Osteosclerosi generalizzata con iperostosi del cranio, mandibola, clavicole, pelvi,

sindattilia del II e III dito, statura aumentata, aumentata pressione intracranica, disfunzione dei nervi cranici, ipoacusia mista con esordio nell'infanzia o nell'adolescenza.

- Malattia di Van Buchem (AR): iperostosi e osteosclerosi dello scheletro e ipoacusia mista.

Condrodisplasie

Si tratta di displasie scheletriche ereditarie la cui principale caratteristica è la bassa statura. La diagnosi è clinica e radiologica, mentre è in continua evoluzione la conoscenza delle basi molecolari di queste patologie.

- Acondroplasia (AD nuove mutazioni nell'80% dei casi – 4p16.3): nanismo, arti corti, macrocrania, naso a sella, micromelia rizomelica, mano corta a tridente, lordosi, tipiche anomalie scheletriche, anomalie ossiculiari, deformazioni cocleari, ipoacusia trasmissiva o neurosensoriale frequente (72%).
- Displasia campomelica (AR): tibie e femori incurvati, "sex reversal" frequente, frequentemente letale, malformazioni ossiculiari e dell'orecchio interno, ipoacusia trasmissiva.
- Displasia diastrofica (AR): micromelia, aspetto delle dita delle mani corte e tozze, deviate in senso ulnare con pollice "da autostoppista", piede torto, contratture articolari, aspetto "a cavolfiore dei padiglioni auricolari, anomalie ossiculiari, stenosi del condotto uditivo esterno, ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale per le alte frequenze.
- Condrodisplasia tipo Khaldi (nanismo osteocondrodisplasico, retinite pigmentosa e ipoacusia neurosensoriale).
- Displasia di Kniest (metatropica tipo II- AD 12q13.1-q13.3): bassa statura sproporzionata, collo corto, facies arrotondata e appiattita, articolazioni slargate e con anchilosi, miopatia, displasia ossea spondiloepimetafisaria, palatoschisi e ipoacusia mista, frequente, con evoluzione anche prima della pubertà.
- Condrodisplasia tipo Nance-Sweeney: ipoacusia mista

lentamente progressiva, più severa per le alte frequenze.

- Condrodisplasia metafisaria tipo Rimoin-McAlister: ipoacusia trasmissiva moderata con esordio nell'adolescenza.
- Displasia spondiloepifisaria congenita (AD): bassa statura, collo corto, torace "a campana", miopia, palatoschisi nel 15-20% dei casi, alterazioni displasiche delle ossa, ipoacusia neurosensoriale moderatamente severa (30-60 dB) soprattutto per le alte frequenze, nel 30% dei casi.
- Condrodisplasia tipo Temtamy (AR).

Craniosinostosi

- S. di Apert (AD quasi sempre "de novo" per ridotta fitness riproduttiva), craniosinostosi con acrobachicefalia, ipertelorismo, ipoplasia medio-facciale, sindattilia dei tessuti molli e progressiva sinostosi delle mani e dei piedi con aspetto "a guanto o a calza", frequente ritardo mentale e ipoacusia trasmissiva congenita lieve.
- Auricolo-cefalo-sindattilia.
- S. Auricolo-digito-anale: ipoacusia neurosensoriale.
- S. di Crouzon (AD 10q23-q26): "frog face", craniosinostosi prematura variabile, ipoplasia medio-facciale, ipertelorismo e proptosi oculare, naso "a becco", prognatismo mandibolare relativo, malformazioni dell'orecchio medio, atresia dei condotti uditivi nel 15% dei casi e ipoacusia trasmissiva nel 50% dei casi.
- Craniosinostosi di Fryns: ipoacusia neurosensoriale di 35-45 dB per le basse e medie frequenze.
- S. di Gorlin-Chaudhry-Moss: ipoacusia trasmissiva.
- Craniosinostosi di Hersh: ipoacusia neurosensoriale.
- S. di Pfeiffer (AD): craniosinostosi, pollici larghi e

alluci ampi, sindattilia, fissazione della catena ossiculare e ipoacusia trasmissiva in alcuni casi.

- S. di Saethre-Chotzen (AD 7p21.2): craniosinostosi, ptosi palpebrale, asimmetria facciale, ridotto angolo fronto-nasale, brachidattilia e sindattilia cutanea, nel 15% dei casi ipoacusia trasmissiva di grado moderato.

S. Oro-facio-scheletriche

- S. EEC (ectrodattilia, displasia ectodermica, labio-palatoschisi) (sporadica, occasionalmente AD con penetranza incompleta – 7q11.2): variabile ectrodattilia delle mani e dei piedi, assenza dei punti lacrimali, labiopalatoschisi, variabile ipopigmentazione dei capelli, anomalie ossiculi, dell'orecchio esterno ed interno, ipoacusia trasmissiva nel 30% dei casi e possibili anomalie vestibolari.
- S. Oro-facio-digitale tipo I (X-L D letale nel maschio): pseudocleft nella linea mediana del labbro superiore, lieve ritardo mentale nel 40% dei casi, lingua bifida con amartomi, palatoschisi asimmetrica, frenuli iperplastici che dividono i processi alveolari, anomalie delle mani (brachidattilia, clinodattilia, polidattilia) rene policistico dell'adulto e occasionalmente ipoacusia trasmissiva.
- S. Oro-facio-digitale tipo II (S. di Mohr- AR): anomalie del cavo orale con frenuli ipetrofici, soprannumerari, ugola bifida, palato ogivale e palatoschisi, dismorfismi della facies con telecanto e naso largo, anomalie digitali con polidattilia post-assiale delle mani e polisindattilia degli alluci, con aspetto particolarmente caratteristico del I metatarso, malformazione degli ossicini, principalmente dell'incudine, ipoacusia trasmissiva.
- S. Oro-facio-digitale con displasia tibiale tipo IV- (AR): lingua bifida con amartomi, ritardo mentale lieve, varie anomalie digitali, tibie corte, occasionale ipoacusia trasmissiva.
- S. Oro-facio-digitale tipo VI (S. di Våradi - AR): polidattilia metacarpo centrale a forma di Y, labio-palatoschisi, amartomi linguali e lingua bifida, anomalie cerebellari, occasionale ipoacusia trasmissiva.

- S. Oto-palato-digitale tipo I (X-L con lieve espressività nelle femmine eterozigoti - Xq28): Arcate sovraorbitali larghe, ponte nasale largo, rime palpebrali down-slanting, palatoschisi, sublussazione della testa radiale, incremento del I spazio interdigitale dei piedi, alluci corti, clinodattilia, falangi terminali "a spatola", anomalie radiologiche, anomalie ossiculi, condotti uditivi esterni piccoli e ipoacusia trasmissiva (30-90 dB).

- S. Oto-palato-digitale tipo II (X-L con lieve espressività nelle femmine eterozigoti): bassa statura, facies inusuale, palatoschisi, displasia scheletrica, anomalie ossiculi e ipoacusia trasmissiva in alcuni pazienti.

Altre patologie muscolo-scheletriche

- Anomalie del carpo e del tarso, palatoschisi, oligodontia e ipoacusia trasmissiva (AR): dorsiflessione degli alluci, fusione talo-navicolare e talo-calcaneale, fusione del II e III cuneiforme, talo malformato, articolazione talo-tibiale anomala, ipoplasia delle ossa carpo-navicolari, oligodontia, palatoschisi e ipoacusia trasmissiva da fissazione della staffa.
- Anomalie scheletriche, ptosi palpebrale e ipoacusia trasmissiva (AR).
- Brachidattilia A1, nanismo, ptosi, microcefalia, ritardo mentale e ipoacusia mista.
- Brachidattilia tipo Char e ipoacusia congenita neurosensoriale profonda.
- Brachidattilia B, coloboma maculare e ipoacusia severa mista (S. di Sorsby).
- Brachidattilia, I dito ampio, ipermetropia e ipoacusia congenita trasmissiva (AD).
- S. di Carraro (agenesia tibiale, ipoacusia congenita): brevità significativa delle tibie e ipoacusia congenita profonda.
- Disostosi acrofaciale tipo Kelly.
- Disostosi acrofaciale tipo Reynolds.

- Disostosi maxillofacciale X-linked.
- Displasia cleido-cranica (AD 6q22): assenza o ipoplasia delle clavicole e altre anomalie scheletriche (ossa Wormiane, ritardata chiusura delle fontanelle), denti non erotti, denti soprannumerari, ipoacusia trasmissiva o mista.
- Displasia epifisaria multipla, miopia e ipoacusia trasmissiva.
- Displasia dell'epifisi della testa femorale, miopia severa e ipoacusia neurosensoriale.
- Displasia Facio-auricolo-radiale (AD): variabili anomalie dell'orecchio esterno, ipoplasia medio-facciale con filtro lungo e naso bulboso, varie anomalie del radio o dei raggi radiali e ipoacusia trasmissiva unilaterale o bilaterale.
- Displasia metafisaria, anomalie pigmentarie retiniche e ipoacusia neurosensoriale.
- Displasia spondiloepifisaria, miopia e ipoacusia neurosensoriale.
- Distrofia facio-scapolo-omeroale e ipoacusia neurosensoriale (AD elevata penetranza: 75% a 15 anni 95% dopo i 20 anni; variabile espressività): debolezza dei muscoli della faccia e delle spalle con diffusione ad altri gruppi muscolari, teleangectasie retiniche con progressione verso la malattia di Coats, occasionalmente ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale, che è rara nelle forme con esordio in età adulta, mentre è frequente in quelle con esordio in età infantile (20-100 dB per le alte frequenze nel 62% dei pazienti).
- Distrofia miotonica (19q13.2-q13.3): debolezza e deperimento dei muscoli della faccia e distali, più tardiva debolezza dei muscoli prossimali, miotonia, cataratta, difetti di conduzione cardiaca, apatia e talvolta ritardo mentale, degenerazione retinica e ipoacusia neurosensoriale.
- Distrofia muscolare oculo-faringea (AD).
- Facio-audio-sinfalangismo (AD): facies inusuale, con naso sottile, semicilindrico, marcia inusuale, cubito valgo, sinfalangismo progressivo e fusione carpale e tarsale e ipoacusia trasmissiva progressiva.
- Malformazione Fronto-nasale: ipertelorismo, radice nasale larga e assenza della punta nasale, cranio bifido occulto, ipoacusia, rara, neurosensoriale o trasmissiva.
- Fusioni articolari, insufficienza mitralica e ipoacusia trasmissiva .
- Condrodisplasia Grebe-like e ipoacusia mista.
- S. di Hajdu-Cheney (acro-osteolisi tipo VI-AD): Dissoluzioni delle falangi terminali, dolicocefalia con prominenza occipitale, bassa statura, perdita prematura dei denti e ipoacusia neurosensoriale o trasmissiva.
- Iperostosi del cranio e ipoacusia mista (AD).
- Ipoplasia del radio, ritardo psicomotorio e ipoacusia neurosensoriale.
- Ipoplasia delle ossa nasali, contratture delle mani e ipoacusia neurosensoriale.
- S. di Keipert (S. naso-digito-acustica, falangi terminali ampie, facies tipica e ipoacusia): facies inusuale, falangi terminali larghe e ipoacusia neurosensoriale.
- S. di Keutel (calcificazione delle cartilagini, brachitelefalangia, stenosi polmonare periferica e ipoacusia mista - AR): Brachitelefalangia, calcificazione e/o ossificazione delle cartilagini del naso, orecchie con esordio nei primi tre anni di vita ed evoluzione progressiva, trachea, bronchi, coste, stenosi periferiche polmonari multiple, otiti medie ricorrenti, sinusiti e bronchiti e ipoacusia mista (30-75 dB) maggiore per le alte frequenze, con esordio prima dell'ammissione a scuola, in quasi tutti gli affetti.
- Labiopalatoschisi, ritardo mentale e accrescitivo, polidattilia postassiale e ipoacusia neurosensoriale (AD).
- S. di Larsen: facies appiattita, lussazioni articolari congenite multiple, deformità e lussazioni ossiculi,

- Ipoacusia (rara) trasmissiva, mista o neurosensoriale.
- S. di Lenz-Majewski: Macrocefalia, cute lassa e vene prominenti, sclerosi progressiva del cranio, ritardo mentale e ipoacusia probabilmente neurosensoriale.
 - Lineamenti grossolani, displasia scheletrica e ipoacusia mista (AD).
 - Discondrosteosi (deformità di Madelung, m. di Leri-Weil AD): deformità del radio distale e dell'ulna e delle ossa carpali prossimali e nanismo mesomelico, ipoacusia trasmissiva.
 - S. di Marfan (AD-15q21.1): aracnodattilia, scoliosi, ipermobilità articolare, lussazione del cristallino e anomalie cardiache; ipoacusia raramente documentata.
 - Ritardo mentale e di crescita, ipertrofia muscolare generalizzata, limitazioni articolari, facies inusuale e ipoacusia mista (S. di Myhre).
 - Bassa statura, ponte nasale depresso, palatoschisi e ipoacusia neurosensoriale (OSMED, displasia megaepifisaria) (AR): bassa statura, epifisi larghe, ponte nasale depresso, ipoplasia medio-facciale, miopia, palatoschisi e ipoacusia neurosensoriale da lieve a moderata.
 - Le Osteogenesi imperfette (AD- COL1A1 17q21-31 e COL1A2): aumentata fragilità ossea, osteoporosi, ipoacusia generalmente mista.
Tipo I: fragilità ossea da lieve a moderatamente severa, sclere blu, denti normali (IA) denti opalescenti (I B) displasia della dentina (IC) Immobilità ossiculare, otosclerosi, microfratture Ipoacusia mista ma soprattutto neurosensoriale progressiva (< 30 anni 50% - > 30 anni 95%).
Tipo III: fragilità ossea da severa a moderatamente severa, sclere blu nell'infanzia che si attenuano con l'età, non infrequente la morte nelle prime decadi di vita. Ipoacusia trasmissiva nel 5 % dei pazienti.
Tipo IV (A,B): fragilità ossea da lieve a moderatamente severa, sclere normali, ma blu pallido nella prima infanzia, denti normali (IVA) opalescenti (IVB) Ipoacusia mista, meno frequente rispetto al tipo I (> 30 anni 30%).
 - Osteolisi familiare estesa (AD 18q21.1-q22): Ipoacusia inizialmente trasmissiva con evoluzione verso l'ipoacusia mista.
 - Osteoma dell'orecchio medio.
 - Paralisi a sguardo fisso orizzontale, scoliosi e ipoacusia neurosensoriale (AR).
 - Ritardo mentale e di crescita, dita corte a bacchetta di tamburo, anomalie EEG e ipoacusia mista.
 - S. Scapolo-peroneale (AD).
 - Sinfalangismo progressivo, ipoacusia trasmissiva (AD): fusione progressiva prossimale delle articolazioni interfalangee delle dita, fusione ossea carpale e tarsale, anchilosi della staffa e ipoacusia trasmissiva.
 - Sinostosi (IV-V metacarpo/metatarso) ipospadia e ipoacusia neurosensoriale profonda.
 - Sinostosi omero-radio-ulnare e ipoacusia neurosensoriale congenita.
 - S. di Stickler (AD 12q13.12q13.3): Nell'America del nord è considerata la più frequente malattia del connettivo ad ereditarietà AD. Disturbi dell'ossificazione, con anomalie epifisarie, restringimento diafisario e platispondilia, ipermobilità articolare, ipoplasia medio-facciale, miopia severa e spesso distacco di retina, occasionalmente palatoschisi e ipoacusia neurosensoriale, trasmissiva o mista nell'80% dei pazienti.
 - S. Trico-rino-falangeali: Clinodattilia, epifisi a cono, capelli radi e sottili, naso bulboso con assenza della svasatura alare, orecchie prominenti e variabile deficit accrescitivo Tipo I: (delezione 8q24.12) AD; Tipo II (S. di Langer Giedion) (delezione 8q24.12 più ampia): presenta inoltre: esostosi cartilaginee multiple, ritardo mentale frequente, microcefalia, cute lassa ridondante nell'infanzia e lassità legamentosa. Ipoacusia in alcuni casi di tipo II, mista di grado da moderato a severo.
 - S. dell'Unione spondilo-carpo-tarsale con o senza striscia non segmentata unilaterale (AR): Scoliosi con

o senza striscia non segmentata unilaterale, fusione delle vertebre cervicali, unione carpale e tarsale, piede piatto, palatoschisi variabile e ipoacusia neurosensoriale o mista.

- S. di Wildervanck (S. cervico-oculo-acustica, anomalia di Klippel-Feil plus): vertebre cervicali fuse, paralisi dell'abducente con globo retratto e ipoacusia neurosensoriale, trasmissiva o mista nel 30% dei pazienti, con esordio in genere nella prima decade di vita.

IPOACUSIE GENETICHE ASSOCIATE A PATOLOGIE CUTANEE: si fa riferimento alla trattazione a parte dei colleghi dermatologi.

IPOACUSIE GENETICHE ASSOCIATE A PATOLOGIE OCULARI

Retinopatia pigmentaria e ipoacusia

Tra tutte le persone con ipoacusia congenita il 3-10% ha una retinopatia pigmentaria e tra tutte le persone con retinopatia pigmentaria il 10% ha ipoacusia.

- S. di Refsum (eredopatia atassica polineuritiforme AR): retinite pigmentosa atipica, progressiva, con campi visivi ridotti e cecità notturna, atassia cerebellare lieve e nistagmo, anomalie pupillari, e progressiva oftalmoplegia, neuropatia periferica ipertrofica, aritmie cardiache, anomalie scheletriche, anosmia e ittiosi, aumento dell'acido fitanico plasmatico, ipoacusia neurosensoriale progressiva nell'80% dei pazienti, con esordio nella II- III decade e severa a partire dalla IV decade, che interessa principalmente le alte frequenze.
- Sindrome di Refsum Infantile (AR): bassa statura, microcefalia e ritardo mentale, facies inusuale, retinite pigmentosa, epatomegalia e alterazioni della funzionalità epatica, ipoacusia neurosensoriale profonda bilaterale in tutti gli affetti
- Coroideremia, obesità e ipoacusia neurosensoriale congenita (X-L con lieve espressività nelle femmine eterozigoti a livello oculare): Obesità, coroideremia e ipoacusia congenita neurosensoriale o mista.
- Retinopatia pigmentaria, diabete mellito, obesità e

ipoacusia neurosensoriale (S. di Alstrom AR): degenerazione retinica atipica, con perdita della visione centrale, con esordio nell'infanzia, diabete mellito con esordio nell'infanzia, obesità transitoria, cataratta posteriore corticale con esordio nella II decade, nefropatia con esordio nella III decade, acanthosis nigricans, esordio di ipoacusia neurosensoriale progressiva, pressochè costante, intorno a 5 anni.

- Retinopatia pigmentaria, diabete mellito, ipogonadismo, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale (S. di Edwards AR): esordio nell'infanzia di nistagmo, fotofobia e cecità progressiva, ritardo di sviluppo e ritardo mentale lieve-moderato, obesità ad insorgenza infantile, talvolta acanthosis nigricans, diabete mellito e ipogonadismo maschile e insorgenza nella tarda infanzia (8-10 anni) di ipoacusia neurosensoriale progressiva (perdita di 60-75 dB).
- Retinopatia pigmentaria, facies inusuale, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale (S. di Hersh AR): ritardo mentale, facies inusuale, retinopatia pigmentaria, ipogonadismo lieve, ipotonia e ipoacusia neurosensoriale severa.
- Retinite pigmentosa inversa, ipogonadismo e ipoacusia neurosensoriale (AR): retinite pigmentosa inversa, cecità notturna assente, precoce perdita della visione centrale, preferenza per l'illuminazione debole, ipogonadismo e ipoacusia neurosensoriale.
- Retinite pigmentosa, nistagmo, emicrania emiplegica e ipoacusia neurosensoriale (possibilmente AD con variabile espressività): retinite pigmentosa, emicrania emiplegica, preceduta o accompagnata da fenomeni sensoriali e motori, nistagmo e ipoacusia neurosensoriale severa.
- Retinite pigmentosa, vitiligine e ipoacusia neurosensoriale.
- Retinite pigmentosa e ipoacusia neurosensoriale (S. di Usher) (3-10% delle ipoacusie infantili – L'incidenza varia da 3:1.000 in Danimarca a 3:10.000 in altri paesi. AR Tipo I: 11q13.5, 11p13, 14q32 Tipo II: 1q41) Retinite pigmentosa con esordio del difetto

visivo, con cecità notturna e progressiva diminuzione del campo visivo in età infantile nel tipo I, post-puberale nel tipo II e variabile nel tipo III, all'oftalmoscopia caratteristico pigmento a spicule ossee, alterazione della trama vascolare retinica, pallore della papilla, ipoacusia neurosensoriale congenita severa nel tipo I, da moderata a severa, principalmente per le alte frequenze nel tipo II e variabile nel tipo III, risposta vestibolare assente nel tipo I, con ritardo dello sviluppo motorio e atassia dopo l'età infantile.

Sindromi con miopia e ipoacusia

Miopia e sordità neurosensoriale rappresentano le componenti di un certo numero di sindromi rare.

- Miopia, ipertelorismo e ipoacusia neurosensoriale congenita (S. Facio-oculo-acustico-renale, S. di Holmes-Schepens AR): ipertelorismo e fronte prominente, miopia, atrofia coroidea, cataratta, ipoplasia dello stroma irideo, possibile distacco di retina e ipoacusia neurosensoriale congenita profonda.
- Miopia, ipertelorismo, agenesia del corpo calloso, ernia diaframmatica, onfalocoele e ipoacusia neurosensoriale (AR): miopia, ernia diaframmatica, onfalocoele e/o malrotazione intestinale, ritardo di sviluppo, agenesia del corpo calloso e ipoacusia neurosensoriale.
- Miopia e ipoacusia neurosensoriale congenita (AR): miopia congenita severa, lieve deficit intellettivo in alcuni affetti e ipoacusia neurosensoriale congenita, da moderata a severa, non progressiva.
- Miopia, cataratta, naso a sella e ipoacusia neurosensoriale (S. di Marshall – AD o X-L?): bassa statura, miopia severa, cataratta congenita e giovanile, naso a sella, anomalie scheletriche, ipoacusia neurosensoriale ad insorgenza precoce, moderata, progressiva.
- Cecità X-linked, paraplegia spastica, distonia e ipoacusia neurosensoriale progressiva ad insorgenza precoce (S. di Mohr-Mageroy X-L Xq21): miopia,

ridotta acuità visiva, campi visivi ridotti, ERG anomalo, paraplegia spastica e distonia, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale moderata nella prima infanzia con quasi completa perdita dell'udito dall'età scolare.

Ipoacusia e atrofia del nervo ottico

L'atrofia del nervo ottico è la complicanza tardiva della maggior parte delle sindromi con degenerazione retinica e ipoacusia, ma può essere anche la manifestazione oculare preponderante di un certo numero di sindromi rare.

- Atrofia ottica congenita, brachitelefalangia, ipoacusia neurosensoriale (S. Di Berk-Tabatznik): atrofia ottica congenita, cifosi cervicale, quadriplegia spastica, brachitelefalangia bassa statura e ipoacusia neurosensoriale.
- Atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale severa (S. di Gernet - AD): atrofia ottica progressiva e ipoacusia neurosensoriale di solito congenita o infantile, generalmente severa.
- Atrofia ottica, polineuropatia e ipoacusia neurosensoriale (S. di Jéquier-Deonna - AR): atrofia ottica, polineuropatia nella 2ª decade e ipoacusia neurosensoriale progressiva nell'infanzia con disfunzione vestibolare.
- Atrofia ottica, demenza e ipoacusia neurosensoriale (S. di Jensen - X-L R): atrofia ottica, demenza e ipoacusia neurosensoriale profonda bilaterale, cocleare, con esordio intorno a 1-2 anni e rapidamente progressiva.

Altre patologie oculari con ipoacusia

- Coloboma, palatoschisi, bassa statura, ipospadia e ipoacusia mista (S. di Abruzzo- Erickson – probabilmente X-L): coloboma dell'iride, della coroide e della retina, palatoschisi, bassa statura, sinostosi radiale, ipospadia e ipoacusia neurosensoriale o mista.
- Albinismo oculare con ipoacusia neurosensoriale ad

- insorgenza tardiva intorno a 45 anni, con lenta progressione, talvolta severa o per le alte frequenze (X-L).
- Anestesia corneale, anomalie retiniche, ritardo mentale, facies inusuale e ipoacusia neurosensoriale (AD): anestesia corneale, assenza dell'epitelio pigmentario retinico, ritardo mentale moderato, facies inusuale e ipoacusia neurosensoriale da moderata a severa.
 - Aniridia e ipoacusia neurosensoriale.
 - Cataratta congenita, ipercolesterolemia, paraparesi spastica e ipoacusia neurosensoriale
 - Cataratta e ipoacusia neurosensoriale progressiva (AD): cataratta con interessamento asimmetrico ed età di insorgenza variabile e ipoacusia neurosensoriale progressiva.
 - Cataratta congenita, sublussazione della testa radiale, facies inusuale e ipoacusia neurosensoriale.
 - Cecità totale per i colori, cataratta, iper- insulinismo e ipoacusia neurosensoriale (probabilmente AR): cecità totale per i colori, pigmentazione retinica, cataratta, iperinsulinismo, possibile ritardo mentale lieve e ipoacusia neurosensoriale non progressiva da lieve a severa.
 - Cecità totale per i colori, degenerazione epatica, disfunzione endocrina e ipoacusia neurosensoriale (probabilmente AR): cecità totale per i colori progressiva, degenerazione epatica, disfunzione endocrina (sterilità, ipotiroidismo, diabete) e ipoacusia neurosensoriale moderata, cocleare e progressiva.
 - Cheratopatia familiare a banda, metabolismo del calcio anomalo e ipoacusia: modalità di trasmissione possibilmente autosomica dominante con espressività variabile, cheratopatia a banda con insorgenza in età adulta, verosimilmente nelle decadi più tardive, metabolismo del calcio anomalo, caratterizzato da prolungato tempo di transito del calcio nel pool metabolicamente attivo e ipoacusia di tipo non specificato.
 - Displasia dell'iride, ipertelorismo, ritardo psicomotorio e ipoacusia neurosensoriale (AD-X-L?) (S. di DeHauwere): disgenesia mesodermica dell'iride di Rieger, ipertelorismo, ritardo psicomotorio, ipotonia con iperlassità articolare, ventricoli cerebrali dilatati e ipoacusia neurosensoriale lieve.
 - Distrofia dei bastoncelli, disfunzione renale e ipoacusia neurosensoriale (AR).
 - Sindrome di Ehlers-Danlos tipo VI-(AR) (cheratocono, cheratogloba, sclere blu, legamenti lassi e ipoacusia): cheratocono o cheratogloba, con cornea sottile, fragile, sclere blu, legamenti lassi, ipoacusia mista.
 - Crioptalmia (S. di Fraser -AR): estensione unilaterale o più spesso bilaterale della cute della fronte a coprire completamente l'occhio o gli occhi, sindattilia variabile delle mani e dei piedi, coloboma dell'ala del naso, varie anomalie urogenitali, anomalie del padiglione auricolare, talvolta a coppa, anomalie ossiccolari, e atresia dei condotti uditivi esterni, ipoacusia mista.
 - Distrofia corneale congenita e ipoacusia neurosensoriale progressiva (S. di Harboyan- AR): distrofia corneale congenita con lenta progressione, esordio nell'infanzia di ipoacusia neurosensoriale lentamente progressiva.
 - Oftalmoplegia, difetto radiale, trombo-citopenia e ipoacusia congenita mista (S. IVIC - AD a penetranza completa e variabile espressività): ipoplasia dei raggi radiali, oftalmoplegia esterna, trombocitopenia e ipoacusia congenita mista, più comunemente per le alte frequenze.
 - Blefarofimosi-ptosi, epicanto inverso, labiopalatoschisi, ritardo mentale e ipoacusia mista (S. di Michels - AR 3q22): blefarofimosi-ptosi, epicanto inverso, ritardo mentale, labiopalatoschisi, ipoacusia mista.
 - S. di Norrie (displasia oculo-acustico-cerebrale X-L, Xp11.3): anomalie oculari, quali proliferazione gliale retinica, progressive dolorose alterazioni strutturali del vitreo, cataratta, ritardo mentale da lieve a grave in

circa 2/3 dei casi, ritardo mentale o psicosi nel 65% dei casi, ipoacusia neurosensoriale da lieve a severa, progressiva, di origine cocleare in genere più marcata per le alte frequenze nel 35% dei pazienti, che evolve dopo i 10 anni.

- Oftalmoplegia, ipotonia, atassia, ipoacusia, atetosi (S. OHAHA- AR): atassia, atetosi, oftalmoplegia, ipotonia, ipoacusia neurosensoriale progressiva con

esordio precoce (1-4 anni) e rapida progressione a 90 dB o più e marcata disfunzione vestibolare con totale perdita della risposta al calore.

- Blefarofimosi-ptosi, ritardo mentale e ipoacusia (S. di Ohdo-possibile AR): blefarofimosi- ptosi, ritardo mentale, padiglioni auricolari dismorfici e piccoli, con stenosi dei condotti uditivi e ipoacusia, possibilmente trasmissiva.

(continua)