

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

II PARTE

IPOACUSIE ASSOCIATE A PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO

Sindromi con atassia e ipoacusia

- Atassia, neuropatia motoria e sensoriale, ritardo mentale, cataratta e ipoacusia neurosensoriale (S. di Begeer-probabilmente AR): cataratta, ritardo mentale, atassia, neuropatia sensitivo-motoria e ipoacusia neurosensoriale progressiva.
- Atassia, ritardo mentale, neuropatia sensoriale e motoria, diplegia spastica e ipoacusia neurosensoriale (S di Berman AR): atassia, ritardo mentale, diplegia spastica, neuropatia sensitivo-motoria e ipoacusia neurosensoriale.
- S. di Cockayne (AR 2q21; forma late-onset 10q21.1): deficit accrescitivo grave, ritardo mentale, quadriplegia spastica, atassia, neuropatia sensitivo-motoria, retinopatia pigmentaria, atrofia ottica, cataratta, fotodematite, riduzione del tessuto sottocutaneo, dismorfismi facciali, difettoso "DNA repair", ipoacusia neurosensoriale per riduzione delle fibre mieliniche dei nervi vestibolare e cocleare.
- Atassia, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale AR (S. di Dobyns): atassia, atrofia ottica, neuropatia sensitivo-motoria e ipoacusia neurosensoriale.
- Atassia, neuropatia motoria e sensoriale, cataratta, miopia, retinopatia pigmentaria, anomalie scheletriche e ipoacusia neurosensoriale (S. di Flynn-Aird AD con espressività variabile): atassia, cataratta, miopia, retinopatia pigmentaria, neuropatia sensitivo-motoria con evoluzione verso il dolore neuropatico, anomalie scheletriche come cifoscoliosi, atrofia cutanea, crisi inusuali e ipoacusia neurosensoriale bilaterale che inizia nell'infanzia, di solito come primo segno della malattia e progredisce ad un variabile grado di compromissione comunque severa della funzione uditiva dalla seconda alla sesta decade.
- Atassia di Friedreich e Friedreich Atassia-like syndrome (AR 9q13-q21.1): esordio prima dei 25 anni di atassia progressiva, assenza dei riflessi tendinei agli arti inferiori e neuropatia sensitivo-motoria. Le manifestazioni più tardive comprendono diplegia spastica lieve, scoliosi e piede cavo, atrofia ottica non frequente e ipoacusia neurosensoriale non frequente (8% dei pazienti).
- Atassia, amiotrofia delle mani, paraplegia spastica, ipogonadismo, bassa statura e ipoacusia neurosensoriale (S. di Gemignani): atassia, amiotrofia localizzata delle mani, paraparesi spastica, ipogonadismo, bassa statura e ipoacusia neurosensoriale.

- Atassia, retinopatia pigmentaria e ipoacusia neurosensoriale (S. di Hallgren- possibile AR): atassia, neuropatia sensitivo-motoria lieve, retinopatia pigmentaria e ipoacusia neurosensoriale progressiva, per le alte frequenze, con esordio tra 15 e 40 anni.
- Atassia, demenza, fibrosi miocardica e ipoacusia neurosensoriale (S. di Jeune-Tommasi AR): atassia progressiva, demenza ad esordio nell'infanzia, fibrosi miocardica associata ad anomalie di conduzione, anomalie pigmentarie cutanee, possibile retinite pigmentosa e ipoacusia neurosensoriale.
- Atassia e ipoacusia neurosensoriale AD (con possibile ridotta penetranza) (S. di Klippel-Durante): atassia e ipoacusia neurosensoriale che può essere meno severa che nella forma recessiva.
- Atassia e ipoacusia neurosensoriale AR (S. di Lichtenstein-Knorr): atassia, patologie muscolo-scheletriche associate come scoliosi e piede cavo e ipoacusia neurosensoriale.
- Degenerazione Ottico-cocleo-dentata (S. di Muller-Zeman AR): ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotonia che evolve verso la quadriplegia spastica, atassia, demenza, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale progressiva, con esordio diversi anni dopo la patologia oculare, associata a singolare degenerazione delle vie ottiche, cocleari, dentate e del lemnisco mediale.
- Atassia, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale (S. di Reardon - AR? – X-LR?): atassia con esordio nell'infanzia, ritardo di sviluppo globale e ipoacusia neurosensoriale con esordio a 2-3 anni.
- Atassia, ipogonadismo ipogonadotropo, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale (S. di Richards-Rundle AR): atassia, amiotrofia distale, ritardo mentale, diabete mellito, sviluppo assente dei caratteri sessuali secondari e ipoacusia neurosensoriale progressiva.
- Atassia, atrofia ottica, esotropia, disfagia e ipoacusia neurosensoriale con peggioramento episodico (S. di Schmidley X-L R): esordio nell'infanzia con successiva progressione, episodi di deterioramento

neurologico, atassia, disfagia e crisi di soffocamento, ipotonia precoce e più tardiva spasticità e areflessia, ritardo mentale, convulsioni, esotropia che evolve verso l'oftalmoplegia, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale.

- Atassia, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale (S. di Sylvester) (probabilmente AD): atassia, variabile spasticità e amiotrofia, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale.
- Atassia, cataratta, demenza e ipoacusia neurosensoriale (S. di Stromgren): cataratta polare posteriore che compare durante la terza decade, emorragia intrabulbare, atassia ad esordio tardivo, esordio più tardivo di psicosi paranoide e demenza, ipoacusia neurosensoriale severa ad esordio tardivo e perdita della funzione vestibolare.

Patologie delle corna anteriori e neuromuscolari

- Paralisi ponto-bulbare e ipoac. Neurosensoriale (S. di Brown-Vialetto-Van Laere) (probabilmente AD): paralisi ponto-bulbare progressiva, con interessamento dei nervi cranici inferiori e del midollo cervicale, ipoacusia neurosensoriale, con esordio nella media infanzia (range: 1-20 anni).
- Atrofia muscolare spinale, disturbo di conduzione cardiaca, cataratta, ipogonadismo, osteocondrosi e ipoacusia neurosensoriale (S. di Nathalie – probabilmente AR): ipoacusia neurosensoriale, prevalentemente per le alte frequenze, con esordio intorno prima dei 5 anni e lentamente progressiva.
- Anomalia artrogripica della mano e ipoacusia neurosensoriale (S. di Stewart-Bergstrom AD): anomalia congenita della mano che ricorda l'artrogriposi, con pollici digitalizzati con assenza dell'opposizione e dita affusolate prive delle linee di flessione e ipoacusia neurosensoriale, probabilmente congenita e non progressiva.

Neuropatie sensitivo-motorie

- Neuropatia motoria, paralisi delle corde vocali e

- ipoacusia neurosensoriale (S. di Boltshauser – probabilmente AD).
- Neuropatia sensitivo- motoria con ipoacusia neurosensoriale progressiva AR (S. di Bouldin, di Charcot-Marie- Tooth AR – 8q13-q21.1).
 - Neuropatia sensitivo-motoria e ipoacusia neurosensoriale progressiva AD (S. di Charcot-Marie-Tooth AD – 17p11.2 CMT1A - 1q21.3-q23 CMT1B – altra forma: CMT1C, mentre la forma neuronale della CMT pare essere localizzata in 1p36-p35) (Ipoacusia neurosensoriale nel 30% dei pazienti con CMT).
 - Neuropatia sensitivo-motoria e ipoacusia neurosensoriale X-L recessiva (S.di Cowchock, di Charcot-Marie-Tooth X-L – probabilmente Xq13): neuropatia sensitivo-motoria congenita (simile al tipo II), ritardo mentale in alcuni individui, ipoacusia neurosensoriale congenita ad esordio precoce (di solito intorno ai 5 anni).
 - Neuropatia sensitivo-motoria, nevralgia del trigemino e ipoacusia neurosensoriale (S. di Cruse – AD con penetranza variabile o X-L dominante): neuropatia sensitivo-motoria più simile a HMSN tipo I, con esordio nell'infanzia, nevralgia del trigemino, ipoacusia neurosensoriale con esordio intorno ai 30 anni.
 - Neuropatia sensitivo-motoria, insufficienza corticosurrenale, epatosplenomegalia, atrofia ottica, retinopatia pigmentaria, ipoacusia neurosensoriale (S. di Dick – autosomica o X-linked recessiva).
 - Neuropatia sensitivo-motoria, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale AD (S. di Hagemoser): neuropatia sensitivo-motoria (simile a HMSN tipo II), ipoacusia neurosensoriale da lieve a moderatamente severa, con riflessi acustici assenti, mai severa come il deficit visivo e a progressione lenta.
 - Neuropatia sensitivo-motoria, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale AR (S. di Iwashita): neuropatia sensitivo-motoria più simile a HMSN tipo II, ipoacusia neurosensoriale severa, bilaterale con esordio intorno agli 11-13 anni.
 - Neuropatia sensitivo-motoria, retinopatia pigmentaria e ipoacusia neurosensoriale (S. di Pauli AD): ipoacusia neurosensoriale con esordio nella prima infanzia e progressione da moderata a severa: può rappresentare l'unica manifestazione clinica della malattia.
 - Polineuropatia, oftalmoplegia, leucoencefalopatia, pseudo-occlusione intestinale e ipoacusia neurosensoriale (POLIP sindrome -probabilmente AR): pseudo-ostruzione intestinale cronica, neuropatia sensitivo-motoria (simile a HMSN tipo I) con associata neuropatia dei nervi cranici, con diplegia facciale, disfagia e deficit degli oculomotori, con oftalmoplegia e ptosi palpebrale, leucoencefalopatia asintomatica e ipoacusia neurosensoriale, in genere lieve e con esordio dopo gli altri sintomi della malattia.
 - Neuropatia sensitivo-motoria, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale X-L (S. di Rosemberg-Chutorian) neuropatia sensitivo-motoria, più simile a HMSN tipo I, atrofia ottica, ereditarietà X-L recessiva con parziale espressione nelle femmine carrier, ipoacusia neurosensoriale con deficit uditivo di 60-90 dB o più a 500-2000 Hz, con esordio nell'infanzia e severa dall'età di 5 anni, con compromissione del linguaggio.

Neuropatie sensitive e del sistema nervoso autonomo

- Neuropatia sensitiva e del SN autonomo, disordini della motilità gastrointestinale, diverticolite del tenue e ipoacusia neurosensoriale (S. di Groll-Hirschowitz – probabilmente AR): neuropatia sensitiva e del SN autonomo, disturbi del ritmo cardiaco dovuti a perdita di regolazione del SN autonomo, pseudo-occlusione intestinale, diverticolite del tenue e ipoacusia neurosensoriale bilaterale, con esordio tra i 3 e i 9 anni e con evoluzione verso la perdita totale dell'udito in un periodo di 2-8 anni.
- Neuropatia sensitiva e del SN autonomo, demenza e ipoacusia neurosensoriale (S. di Hicks - AD elevata penetranza, espressività variabile): neuropatia sensitiva e del sistema nervoso autonomo (più simile a HSAN tipo I, ipoacusia neurosensoriale bilaterale, con evoluzione lentamente progressiva verso l'ipoacusia severa nel corso di 10-20 anni.
- Neuropatia sensitiva e del SN autonomo, atassia, scoliosi e ipoacusia neurosensoriale (S. di Robinson

– probabilmente AD con variabile espressività ed età di esordio): neuropatia sensitiva moderata con atassia, scoliosi toraco-lombare e ipoacusia neurosensoriale bilaterale.

Patologie mitocondriali

- Encefalomiopatia mitocondriale, atassia, neuropatia periferica, epilessia mioclonica progressiva, retinopatia pigmentaria, cardiomiopatia e ipoacusia neurosensoriale (S. di Borud): ereditarietà materna (mitocondriale), atassia, cardiomiopatia, miopatia mitocondriale, epilessia mioclonica, neuropatia periferica, retinopatia pigmentaria e ipoacusia neurosensoriale lentamente progressiva con esordio tra 18 e 26 anni, spesso come sintomo preminente e, in alcuni casi, l'unico sintomo riconosciuto.
- Encefalomiopatia mitocondriale, atassia, amiotrofia, epilessia mioclonica progressiva, ipoplasia del midollo osseo, nefropatia, disfunzione tiroidea e ipoacusia neurosensoriale (S. di Cutler): ereditarietà possibili: AR o materna mitocondriale, atassia, amiotrofia, epilessia mioclonica progressiva, ipoplasia del midollo osseo che porta ad anemia, leucopenia, trombocitopenia, nefropatia, patologia tiroidea con gozzo e ipoacusia neurosensoriale.
- Encefalomiopatia mitocondriale, epilessia mioclonica progressiva, atassia, demenza, diabete mellito, nefropatia e ipoacusia neurosensoriale (S. di Herrmann): probabile ereditarietà mitocondriale materna, epilessia mioclonica progressiva, atassia, demenza, diabete mellito, nefropatia, possibile neuropatia e ipoacusia neurosensoriale progressiva, con esordio diversi anni dopo l'epilessia mioclonica.
- S. di Kearns-Sayre: sporadica o ereditarietà materna (mitocondriale), oftalmoplegia progressiva esterna e ptosi, retinopatia pigmentaria atipica, miopatia mitocondriale con fibre rosse lacere, atassia, ritardo mentale o demenza, difetti di conduzione cardiaca, deficit accrescitivo, pubertà ritardata, proteine elevate nel liquor, ipoacusia neurosensoriale nel 50% dei casi, per le alte frequenze e lentamente progressiva, anomalie vestibolari.
- Encefalomiopatia mitocondriale, acidosi lattica,

episodi stroke-like e ipoacusia neurosensoriale (MELAS): sporadica o ereditarietà materna (mitocondriale), miopatia mitocondriale con fibre rosse lacere, episodio di cefalea e vomito, episodi stroke-like con emiparesi, emianopsia o cecità corticale, convulsioni, demenza, deficit accrescitivo, acidosi lattica e ipoacusia neurosensoriale, in circa la metà dei pazienti, progressiva e spesso severa.

- Encefalomiopatia mitocondriale, epilessia mioclonica, fibre rosse lacere e ipoacusia neurosensoriale (MERRF): sporadica o ereditarietà materna mitocondriale, epilessia mioclonica progressiva, miopatia mitocondriale con fibre rosse lacere, atassia, demenza e ipoacusia neurosensoriale.
- Encefalomiopatia mitocondriale, malattia gastrointestinale, neuropatia sensoriale e motoria, oftalmoplegia e ipoacusia neurosensoriale (MNGIE): ereditarietà AR o materna, ptosi ed oftalmoplegia, miopatia mitocondriale con fibre rosse lacere, neuropatia sensitivo-motoria, malattia gastrointestinale, deficit accrescitivo e ipoacusia neurosensoriale.
- Encefalomiopatia mitocondriale, atassia, oftalmoplegia, ptosi, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale (S. di Treft - AD): atassia, ptosi ed oftalmoplegia, atrofia ottica, miopatia mitocondriale moderata e ipoacusia neurosensoriale, con esordio tra 6 e 28 anni, insieme al deficit visivo o poco dopo.

Altre patologie del Sistema Nervoso e ipoacusia

- Emicrania meningitica, rash, artropatia, corioretinite e ipoacusia neurosensoriale (S. di Campbell-Clifton): emicrania meningitica, artropatia, corioretinite, rash e ipoacusia neurosensoriale, con esordio intorno a 10 anni, con progressione lenta verso ipoacusia severa, tutte possibilmente correlate ad arteriopatia periferica.
- Distonia, retinopatia pigmentaria e ipoacusia neurosensoriale (S. di Coppeto-Lessell AR): distonia con blefarospasmo, retinopatia pigmentaria, possibile demenza e talvolta ipoacusia neurosensoriale.
- Corea e ipoacusia neurosensoriale (probabilmente

- AR): corea ad insorgenza in età infantile, non progressiva, ipotonia lieve e ipoacusia neurosensoriale.
- Distrofia neuroassonale congenita con gangrena periferica (probabilmente AR): facies dismorfica, ipotonia congenita, severo ritardo dello sviluppo psicomotorio e ritardo mentale, cecità, gangrena distale, ittiosi, distrofia neuroassonale e ipoacusia neurosensoriale.
 - Ritardo mentale X-linked, microcefalia, facies inusuale e ipoacusia neurosensoriale (S. di Golabi-Ito-Hall).
 - Quadriparesi spastica, demenza/ritardo mentale, atrofia ottica, retinopatia pigmentaria e ipoacusia neurosensoriale (S. di Gordon – AR o X-LR).
 - Atrofia ottica, ritardo mentale, convulsioni, paralisi spastica, ridotta mobilità articolare e ipoacusia neurosensoriale (S. di Gustavson X-L).
 - Ritardo mentale e accrescitivo X-linked, ipogenitalismo e ipoacusia neurosensoriale (S. di Juberg-Marsidi – X-L – Xq12-q21): ereditarietà X-linked recessiva, deficit accrescitivo e ritardo mentale, ipoplasia genitale e ipoacusia neurosensoriale bilaterale, con insorgenza nell'infanzia, da moderata a severa.
 - Epilessia mioclonica progressiva, demenza e ipoacusia neurosensoriale (S. di Latham-Munro AR): epilessia mioclonica progressiva, demenza e ipoacusia congenita neurosensoriale profonda.
 - Epilessia mioclonica progressiva, atassia e ipoacusia neurosensoriale (S. di May-White): atassia, epilessia mioclonica o altre forme di epilessia e ipoacusia neurosensoriale.
 - Sindrome N (MCA/MR, deficit accrescitivo, quadriplegia spastica, cecità, rischio di neoplasie, rotture cromosomiche e ipoacusia neurosensoriale (S. di Hess-Opitz - X-LR con parziale espressione nelle femmine carrier): ritardo mentale, anomalie congenite multiple, brevità delle ossa lunghe distali, deficit accrescitivo, quadriplegia spastica, deficit visivo, cornee larghe, suscettibilità alle neoplasie, specialmente ematologiche, aumentate rotture cromosomiche e ipoacusia.
 - Microcefalia, ritardo mentale, diplegia spastica o quadriplegia, vitreo primario persistente e iperplastico, microftalmia, palatoschisi, asma e ipoacusia trasmissiva (nanismo oculo-palato-cerebrale probabilmente AR).
 - Neurofibromatosi tipo 2 (AD 50% dei casi nuove mutazioni; 22q12): Schwannoma vestibolare bilaterale (neurinoma dell'acustico), schwannomi che interessano altri nervi, tumori cerebrali, soprattutto meningiomi e gliomi, cataratta posteriore giovanile subcapsulare, talvolta macchie caffè-latte e neurofibromi sottocutanei (meno numerosi rispetto alla NF1), ipoacusia neurosensoriale ed alterata funzione vestibolare (nel 45% dei pazienti la malattia si manifesta con ipoacusia, che è unilaterale nel 75% dei casi, con esordio nella 2^a-3^a decade di vita, progressiva. Nei casi con schwannoma vestibolare bilaterale l'ipoacusia è il primo sintomo nel 50% dei casi).
 - Oloprosencefalia, mielomeningocele paralisi dell'abducente e ipoacusia neurosensoriale (probabilmente AR): oloprosencefalia, altre malformazioni cerebrali, paralisi dell'abducente, ipoacusia.
 - Paraplegia spastica, sindattilia e ipoacusia neurosensoriale (S. di Opjordsmoen-Nyberg-Hansen AD): paraplegia spastica, sindattilia e ipoacusia neurosensoriale, con esordio probabilmente in età adulta.
 - Microcefalia, ritardo mentale, epilessia, paraplegia spastica, ipoacusia neurosensoriale (S. di Renier - X-L R con parziale espressione nelle femmine): ritardo mentale, microcefalia, epilessia, paraplegia spastica e ipoacusia neurosensoriale severa.
 - Coreoatetosi, ritardo mentale, microcefalia, quadriplegia spastica, strabismo e ipoacusia neurosensoriale (S. di Schimke-Horton X-L R): ipotonia congenita, coreoatetosi, quadriplegia spastica ad esordio più tardivo con contratture, ritardo mentale, facies tipica con ponte nasale stretto, microcefalia postnatale, deficit accrescitivo ad insorgenza postnatale, apparente cecità e ipoacusia neurosensoriale severa.
 - Distonia e ipoacusia neurosensoriale (S. di Scribanu-

Kennedy X-L R): distonia, probabile demenza e ipoacusia neurosensoriale con esordio in età infantile (2-6 anni) e progressione verso ipoacusia severa o profonda.

- Distrofia neuroassonale infantile tardiva (M. di Seitelberger AR): precoce regressione e demenza, ipotonia, quadriplegia spastica, atrofia ottica, nistagmo e frequentemente ipoacusia neurosensoriale che si manifesta ad uno stadio tardivo della malattia.
- Microcefalia, facies dismorfica, ritardo mentale, palatoschisi, deficit ponderale, anomalie scheletriche e ipoacusia (S. di Weaver-Williams – probabilmente AR): microcefalia, deficit ponderale, ritardo mentale, facies dismorfica, palatoschisi, anomalie scheletriche e ipoacusia.
- Paraplegia spastica, ipogonadismo e ipoacusia neurosensoriale (S. di Wells-Jankovic X-L R): paraplegia spastica, cataratta, lieve retinopatia pigmentaria, ipogonadismo e ipoacusia neurosensoriale con esordio nell'infanzia ed evoluzione lentamente progressiva.

IPOACUSIE GENETICHE ASSOCIATE A PATOLOGIE RENALI

- Acidosi tubulare renale dell'adolescente o del giovane adulto e ipoacusia neurosensoriale lentamente progressiva (AR): acidosi tubulare renale lieve, ipercloremica con nefrocalcosi, con esordio nell'adolescenza o precocemente in età adulta e ipoacusia neurosensoriale lentamente progressiva e moderata, più marcata per le alte frequenze.
- Acidosi tubulare renale infantile e ipoacusia neurosensoriale congenita (AR): acidosi tubulare renale infantile con ipercloremia e incapacità ad acidificare normalmente le urine, deficit accrescitivo e ipoacusia neurosensoriale congenita da moderata a severa più pronunciata per le alte frequenze.
- S. di Alport (1% delle ipoacusie genetiche XL-D più frequente Xq21.3 q22, AD AR), 6 tipi sulla base di esordio giovanile o nella media età della nefropatia, anomalie oculari e ipoacusia. La forma più comune e

classica è X-L con espressione nelle femmine eterozigoti. Nefropatia progressiva con uremia (glomerulonefrite, sindrome nefrosica, nefrite interstiziale, pielonefrite fino all'insufficienza renale), con proteinuria ed ematuria che si manifestano spesso nell'infanzia, anomalie del cristallino, compresi lenticono e cataratta in quelli con esordio precoce della nefropatia, leiomiomatosi dell'esofago e occasionalmente della vulva. La malattia renale e l'ipoacusia sono meno frequenti e più lievi nelle femmine affette che raramente muoiono per complicanze renali. Ipoacusia neurosensoriale progressiva (50 dB più marcata per le alte frequenze) che inizia nella I o II decade e mostra variabile espressività legata ad atrofia dell'Organo del Corti.

- Anomalie renali, prune belly, stenosi polmonare, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale (probabilmente X-L): assenza dei muscoli addominali, anomalie renali, stenosi polmonare, ritardo mentale lieve e ipoacusia neurosensoriale.
- Nefrosi, ipoparatiroidismo e ipoacusia neurosensoriale (S. di Barakat X-L AR): sindrome nefrosica con insufficienza renale rapidamente progressiva, difetto anatomico delle paratiroidi con ipoparatiroidismo e ipoacusia neurosensoriale.
- Doppio distretto, anomalie del padiglione auricolare e ipoacusia neurosensoriale (S. Branchio-otoureterale) (AD): doppio distretto, appendici o fistole preauricolari, ipoacusia neurosensoriale unilaterale o bilaterale da moderata a severa.
- Displasia renale AD, ipoparatiroidismo e ipoacusia neurosensoriale bilaterale simmetrica, non progressiva che riguarda tutte le frequenze, ma lievemente più marcata nella parte finale del range delle alte frequenze.
- Macrotrombocitopenia, nefrite e ipoacusia neurosensoriale (S. di Epstein - AD): nefropatia simile alla classica s. di Alport, piastrine giganti con trombocitopenia e ipoacusia neurosensoriale progressiva da moderata a severa, più marcata per le alte frequenze, con esordio tra i 5 e i 10 anni.
- S. di Fechtner (AD): nefropatia che nei maschi è più

variabile che nella classica S. di Alport, piastrine giganti con trombocitopenia, inclusioni nei leucociti, che sono caratteristiche di questa sindrome e ipoacusia neurosensoriale da lieve a moderata, in genere per i toni alti, con esordio nella terza decade.

- Nefropatia mesangiale IgA, paraplegia spastica, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale (S. di Fitzsimmons–probabilmente AD): ritardo dello sviluppo psicomotorio e ritardo mentale, paraplegia spastica progressiva, nefropatia progressiva e ipoacusia neurosensoriale progressiva.
- Glomerulonefrite membranosa e ipoacusia neurosensoriale.
- Insufficienza renale, cataratta, infezioni ricorrenti e ipoacusia trasmissiva (possibile AR): cataratta con esordio nell'infanzia, insufficienza renale precoce, steatorrea e diarrea cronica, infezioni respiratorie ricorrenti e ipoacusia trasmissiva.
- Insufficienza renale, ipertensione severa, steroidogenesi anomala, ipogonadismo e ipoacusia neurosensoriale (AR): insufficienza renale progressiva, ipertensione severa con esordio durante l'adolescenza, ipogonadismo con criptorchidismo o amenorrea primaria, ipoacusia neurosensoriale progressiva, con esordio nell'infanzia.
- Iperlordismo, m. di Hirschsprung, polidattilia, agenesia renale unilaterale e ipoacusia neurosensoriale congenita (AR).
- Nefrite, neuropatia sensitivo-motoria (CMT) e ipoacusia neurosensoriale (S. di Lemieux-Neemeh–probabilmente AD con variabile espressività e penetranza incompleta): nefropatia con sindrome nefrosica e una certa progressione verso l'insufficienza renale, neuropatia progressiva simile alla neuropatia sensitivo-motoria ereditaria tipo I (Charcot-Marie-Tooth S.) e variabile presenza di ipoacusia neurosensoriale lentamente progressiva, con esordio nell'infanzia.
- Nefrite, orticaria, amiloidosi e ipoacusia neurosensoriale (S. di Muckle-Wells–AD con espressività variabile): insorgenza nell'adolescenza di ricorrenti episodi di orticaria, febbre e dolori agli arti e alle articolazioni, amiloidosi con evoluzione in nefropatia e uremia ed esordio nell'infanzia nell' 85% dei pazienti di ipoacusia neurosensoriale lentamente progressiva verso l'ipoacusia severa nella III o IV decade di vita.
- Nefrite, iperparatiroidismo e ipoacusia neurosensoriale (AR): nefropatia progressiva con insufficienza renale, variabile incidenza di iperparatiroidismo e ipoacusia neurosensoriale.
- Nefrite, malformazioni ano-rettali e ipoacusia neurosensoriale (AD).
- Nefrite, miopatia, cristalli corneali e ipoacusia trasmissiva.
- Nefropatia, anomalie digitali e ipoacusia trasmissiva (X-L o, meno probabilmente, AR): pollici e alluci bulbosi e corti, con biforcazione dell'estremità distale della falange terminale, anomalie renali, compresa stenosi ureterale e duplicazione della pelvi renale, ugola bifida, ipoacusia congenita trasmissiva o mista da moderata a severa.
- Nefropatia, iperprolinuria, ittiosi e ipoacusia neurosensoriale (AD): nefropatia, iperprolinuria, ittiosi e ipoacusia neurosensoriale lentamente progressiva.
- Rachitismo renale, retinite pigmentosa e ipoacusia neurosensoriale progressiva (AR).
- Anomalie renali, prune belly, stenosi polmonare, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale (probabilmente X-L): assenza dei muscoli addominali, anomalie renali, stenosi polmonare, ritardo mentale lieve e ipoacusia neurosensoriale.
- Anomalie renali e genitali e ipoacusia trasmissiva (S. di Winter) (AR): ipoplasia o agenesia renale unilaterale o bilaterale, variabile interessamento dell'apparato genitale con, occasionalmente, ipoplasia ovarica, delle tube o della vagina, ipoacusia trasmissiva da moderata a severa con malformazioni ossiccolari, stenosi dei condotti uditivi esterni.

IPOACUSIE GENETICHE ASSOCIATE A PATOLOGIE ENDOCRINE E METABOLICHE

MUCOPOLISACCARIDOSI

Quelle che si accompagnano frequentemente ad ipoacusia sono i tipi I II IV VI, in cui si ritrovano otite media cronica, residui mesenchimali nell'orecchio medio e foci di otosclerosi nell'osso temporale. E' difficile disporre di dati attendibili per il ritardo mentale, l'assenza di collaborazione e la morte precoce.

- MPS I-H (S. di Hurler AR 4p16.3 deficit di a-L-iduronidasi): deficit accrescitivo, ritardo mentale, dismorfismi cranio-facciali e habitus caratteristico, opacità corneali, displasia scheletrica, evidenza istochimica e biochimica di patologia lisosomiale, eccessiva escrezione urinaria di dermatan solfato ed eparan solfato, piena espressione clinica nel II anno di vita (lineamenti normali alla nascita), exitus spesso prima dei 10 anni per polmonite o scompenso cardiaco, otite media sierosa cronica, membrana mucosa dell'orecchio medio alta e papillomatosa e ipoacusia trasmissiva o neurosensoriale progressiva.
- MPS I-S (S. di Scheie AR 4p16.3 deficit di a-L-iduronidasi): facies grossolana, ma non Hurler-like, opacità corneali, intelligenza e statura solitamente normali, tronco spesso più corto degli arti, mobilità limitata di tutte le articolazioni, possibili epatosplenomegalia ed ernie inguinali e ombelicali, in genere segni di stenosi e/o insufficienza aortica in età adulta, aspettativa di vita normale o ridotta a causa della cardiopatia, nel 10-20% dei pazienti ipoacusia mista con esordio nella media età.
- MPS I-H/S (S. di Hurler-Scheie AR 4p16.3 deficit di a-L-iduronidasi): manifestazioni cliniche evidenti dall'età di 2 anni: bassa statura, displasia scheletrica, epatosplenomegalia, ernia ombelicale e/o inguinale e opacità corneali, normale intelligenza in quasi tutti i pazienti, patologia cardiopolmonare progressiva con morte dall'età di 25 anni, ipoacusia trasmissiva o neurosensoriale.
- MPS II (S. di Hunter X-L Xq27.3 deficit di iduronato-2-solfatasi): Forma mild con lieve ritardo mentale e compatibile con il raggiungimento dell'età adulta e forma severa, 3-4 volte più frequente, con rapido deterioramento mentale e progressione di deformità fisiche, con exitus prima dei 14 anni. La facies ricorda la MPS I-H, la statura è meno severamente compromessa, l'addome è prominente con ernia ombelicale, la mobilità articolare è ridotta. Nel 25-50% dei pazienti ipoacusia neurosensoriale o mista, di solito non severa.
- MPS III (S. di Sanfilippo AR 12q14 – A: deficit di eparan-N-solfatasi B: deficit di a-N-acetilglucosaminidasi C: deficit di acetil-CoA-a-glucosaminide-N-acetiltransferasi D: deficit di N-acetilglucosamina-6-solfatasi): facies lievemente grossolana talvolta nel bambino grande, non nella prima infanzia, lieve riduzione della mobilità articolare ai gomiti e alle ginocchia, aggressività, comportamento iperattivo, evoluzione verso diplegia spastica e morte tra i 10 e i 20 anni. Ipoacusia raramente riportata, difficile da studiare, con esordio a 6-7 anni e progressiva.
- MPS IVA (f.severa 16q24.3 deficit di galattoso-6-solfatasi) IVB(f.mild 3p21-p14.2 deficit di b-galattosidasi) (S. di Morquio AR): nanismo con brevità del tronco, collo corto e iperesteso, progressiva cifoscoliosi, sterno prominente, ginocchio valgo, piede piatto, normale intelligenza, cornee lievemente e diffusamente opacizzate, anomalie dentarie nel tipo IVA. Ipoacusia mista o meno spesso neurosensoriale, non severa, con esordio nella II decade.
- MPS VI (S.di Maroteaux-Lamy AR 5q11q13 deficit di arilsulfatasi B) Tre forme: tipo lieve, intermedio e severo. Nel tipo medio esordio intorno a 6 anni con bassa statura, opacità corneali, deformità spinali; nel tipo severo esordio più precoce con lineamenti grossolani, anomalie muscoloscheletriche, opacità corneali, ipoacusia, epatomegalia e splenomegalia nella metà dei casi, intelligenza quasi sempre normale, cardiopatia che porta ad exitus nell'adolescenza. Frequenti otiti medie. Nel 25% dei casi ipoacusia trasmissiva, dall'età di 5-6 anni.
- MPS VII (S. di Sly AR-7q11.2-q22 deficit di b-glucuronidasi): bassa statura, epatosplenomegalia, displasia scheletrica progressiva e ritardo mentale lieve progressivo dall'età di 2 anni. Tipo I con esordio alla

nascita, tipo II a 2-3 anni e tipo III nell'adolescenza. Le cornee sono opache nel tipo I, ove vi è anche ritardo psicomotorio. Frequenti le infezioni respiratorie ricorrenti.

OLIGOSACCARIDOSI

- Aspartilglucosaminuria (AR 4q32-q35 la maggior parte dei pazienti sono di origine finlandese): lineamenti grossolani, displasia scheletrica lieve, ritardo mentale progressivo e ipoacusia trasmissiva e/ o neurosensoriale nel 50% degli adulti.
- Malattia di Fabry (deficit di a-galattosidasi A X-L Xq22): parziale espressione, in genere limitata alla cheratopatia, nelle femmine carrier, angiokeratomi cutanei, parestesie con dolore urente alle dita delle mani e dei piedi, cheratopatia e cataratta caratteristica e ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze.
- Galattosialidosi (AR 20q13.1 deficit di b-galattosidasi e a-neuraminidasi): forma neonatale idropica, forma infantile tardiva e forma giovanile o adulta: lineamenti grossolani, deficit accrescitivo, displasia scheletrica, ritardo mentale, atassia cerebellare, mioclonie e convulsioni, macchie rosso ciliegia maculari, ipoacusia neurosensoriale o trasmissiva.
- Deficit di Glucosilceramide b-glicosidasi: nell'infanzia paralisi sopranucleare dello sguardo ed evoluzione degli altri sintomi in età adulta: idrocefalo, opacità corneali, cardiopatia valvolare, deformità delle dita dei piedi, ispessimento fibroso delle leptomeningi, calcificazione dell'aorta e stenosi mitralica, atassia cerebellare, ipoacusia neurosensoriale severa.
- a-D-Mannosidosi (AR 19p13.2-q12): Tipo I infantile più severa e tipo II giovanile-adulta più lieve. Lineamenti grossolani e collo corto, cifoscoliosi, ipotonia lieve, addome prominente, ernia inguinale e/ o ombelicale, displasia scheletrica lieve, ritardo mentale progressivo, infezioni respiratorie ricorrenti, mannosidasi ridotta nel fegato, plasma e leucociti, linfociti vacuolati e ipoacusia neurosensoriale severa per le alte frequenze.
- b-Mannosidosi (AR 19p13.2-q12): lineamenti

grossolani, displasia scheletrica, ritardo globale, infezioni respiratorie ricorrenti e ipoacusia neurosensoriale da lieve a moderata

- Mucosulfatidosi (AR): lineamenti grossolani, ittiosi, epatosplenomegalia, displasia scheletrica, ritardo psicomotorio, demielinizzazione e gliosi della sostanza bianca, ipoacusia.
- Sialidosi (deficit di neuraminidasi AR 6p21.3): tipo I o forma infantile (nefrosialidosi), la più severa, con esordio dalla nascita alla fine del primo anno di vita, sopravvivenza fino alla seconda decade, tipo II o sindrome di Spranger con esordio tra 8 e 15 anni e tipo III o forma giovanile-adulta o Sialidosi non dismorfica con statura ed intelligenza normale, deficit visivo con macchie rosso ciliegia maculari e mioclonie. Dati salienti: facies inusuale, displasia scheletrica, atassia, mioclonie, ritardo mentale, deficit visivo con macchie rosso ciliegia maculari e ipoacusia trasmissiva o mista, soprattutto documentata nel tipo II.

GANGLIOSIDOSI

- GM1 Gangliosidosi (AR 3p21-p14.2 deficit di b-D-galattosidasi acida): tipo I infantile con lineamenti grossolani alla nascita, ipotonia, difficoltà di alimentazione, deficit accrescitivo, macchie rosso ciliegia maculari nel 50% dei casi, epatomegalia, displasia scheletrica, contratture in flessione soprattutto a gomiti e ginocchia, progressivo deterioramento cerebrale ed exitus di solito tra i 6 mesi e i 2 anni per polmonite, tipo II giovanile con esordio tra 6 e 20 mesi, ritardo psicomotorio e mentale, atassia displasia scheletrica, infezioni ricorrenti e morte di solito tra 3 e 10 anni e tipo III adulto con esordio durante l'adolescenza, disturbo della marcia, distonia e disartria e decesso in genere dopo la seconda decade. Ipoacusia spesso descritta nella forma giovanile.
- M. di Krabbe (deficit di galattosilceramide b-galattosidasi, leucodistrofia a c.globoidi AR) più frequente in Scandinavia): nella fase avanzata della malattia la maggior parte dei pazienti presenta sordità profonda.
- M. di Tay-Sachs (GM2 Gangliosidosi AR – deficit di

b-esosaminidasi A - frequente negli ebrei Ashkenazi): ritardo motorio e mentale progressivo, incremento progressivo della circonferenza cranica, convulsioni, cecità e morte prima dei 3 anni di età, frequenti otiti medie e ipoacusia severa negli stadi avanzati della malattia probabilmente in tutti i casi.

LIPIDOSI

- M. di Niemann-Pick tipo C:3 fenotipi sulla base dell'età di esordio, severità e progressione; epatosplenomegalia, progressivo deterioramento neurologico, deficit uditivo per le alte frequenze, progressivo, con vari gradi severità nella maggior parte dei pazienti.

MALATTIE PEROSSISOMALI

- Adrenoleucodistrofia (X-L): diversi fenotipi, con una patologia cerebrale progressiva nel bambino, una degenerazione del midollo spinale progressiva nel giovane adulto (adrenomieloneuropatia) e una forma intermedia che interessa sia il midollo spinale che il cervello nel maschio, mentre le femmine eterozigoti presentano un interessamento lieve del midollo. Globalmente il 10% delle femmine eterozigoti presenta problemi neurologici, che comprendono paraparesi spastica progressiva, ipotonia, sintomi urinari, con esordio all'inizio dell'età adulta. Il 40% delle femmine eterozigoti presenta paraplegia spastica nella 3ª decade di vita. Nel maschio si ha progressiva demielinizzazione che evolve verso uno stato vegetativo, cecità e ipoacusia, con progressiva perdita della funzione uditiva. Alcune femmine eterozigoti sono state identificate con potenziali evocati uditivi anomali.
- Adrenoleucodistrofia neonatale (AR): facies inusuale, progressiva demenza e ritardo mentale, degenerazione neuronale, morte precoce e ipoacusia neurosensoriale essenzialmente in tutti i pazienti.
- S. di Zellweger e altre patologie perossisomali della beta-ossidazione: ipoacusia neurosensoriale.

DIABETE

- Diabete lipodistrofico e ipoacusia trasmittiva (S. di Seip-Berardinelli AR): lipodistrofia progressiva, che inizia nella prima decade di vita, iperlipemia, acantosi nigricans, diabete mellito insulino-resistente e occasionalmente manifestazioni radiolucenti ossee multiple e ipoacusia severa trasmittiva.
- Diabete mellito, anemia megaloblastica tiamina-dipendente e ipoacusia neurosensoriale (deficit di acetoglutarato-deidrogenasi AR): diabete mellito nell'infanzia, anemia megaloblastica tiamina-dipendente, varie anomalie cardiache e ipoacusia neurosensoriale di solito profonda con esordio precoce, tra 3 mesi e 6 anni.
- Diabete mellito insulino-resistente e ipoacusia neurosensoriale progressiva (probabilmente ereditarietà mitocondriale).
- Diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica, ipoacusia neurosensoriale (S.DIDMOAD S. di Wolfram AR, possibile ereditarietà mitocondriale): esordio nell'infanzia di progressivo deficit visivo per atrofia ottica, diabete mellito e diabete insipido con esordio nella prima o seconda decade e esordio nell'infanzia di ipoacusia neurosensoriale bilaterale lentamente progressiva verso l'ipoacusia moderata-severa nella seconda decade nel 60-80% dei pazienti.

ALTRE ENDOCRINOPATIE

- Assenza congenita della tiroide e ipoacusia neurosensoriale.
- Facies inusuale, palatoschisi, pseudoermafroditismo, ritardo mentale e ipoacusia trasmittiva.
- Ipogonadismo e ipoacusia congenita mista severa (X-L R con normali femmine eterozigoti): ipogonadismo primario, ossa craniche ispessite, immaturità emozionale e sociale, ipoacusia neurosensoriale congenita severa per tutte le frequenze.
- Ipoplasia surrenalica congenita, deficit di gonadotropine e ipoacusia neurosensoriale

progressiva per le alte frequenze (X-L): esordio intorno ai 14 anni dell'ipoacusia, che inizialmente interessa le alte frequenze e successivamente si estende alle basse frequenze e diventa severa (80-95 dB) con l'età.

- S. di Johanson-Blizzard (AR): ipoplasia delle ali del naso, insufficienza pancreatica, deficit accrescitivo e ritardo mentale, ipotiroidismo, singolo sbocco urogenitale, doppia vagina e utero bicorni, assenza dei denti permanenti, ipoacusia neurosensoriale congenita da severa a profonda in relazione ad anomalia di Mondini nel 65% dei casi, talora dilatazione cistica della coclea e del vestibolo e assente funzione vestibolare.
- Ipogonadismo ipogonadotropo, anosmia, ipoacusia neurosensoriale (S. di Kallmann) eterogeneità genetica (AD AR e X-L: Xp22.3): ipogonadismo, anosmia, occasionalmente labioschisi o palatoschisi e ipoacusia neurosensoriale, occasionalmente mista.
- Nanismo ad esordio prenatale, elevati livelli di GH, RM e ipoacusia congenita (AR? X-L R?): nanismo ad esordio prenatale, elevati livelli di GH, ritardo mentale e ipoacusia congenita profonda, probabilmente neurosensoriale.
- Gozzo e ip. neurosensoriale congenita profonda (S. di Pendred 2-10% delle ipoacusie genetiche) (AR 8q24) Gozzo che si manifesta nella maggior parte dei casi prima dell'adolescenza, test al perclorato positivo, ipoacusia neurosensoriale congenita, simmetrica, generalmente severa (40-100 dB) più marcata per le alte frequenze e frequenti disturbi della funzione vestibolare.
- Disgenesia ovarica AR e ipoacusia neurosensoriale congenita (S. di Perrault AR): amenorrea primaria con ovaie "streaks", infantilismo sessuale, gonadotropine urinarie elevate, ipoacusia neurosensoriale congenita profonda da moderata a severa, come unica espressione nei maschi e possibile diminuita funzione vestibolare.
- Pseudoipoparatiroidismo e ipoacusia neurosensoriale.
- Resistenza all'ormone tiroideo, epifisi punteggiate e ipoacusia neurosensoriale congenita (AR): gozzo con PBI abnormemente elevata, epifisi punteggiate (femore

prossimale e distale, tibia e omero prossimale) e ipoacusia neurosensoriale congenita da moderata a severa.

- Tiroide linguale e ipoacusia neurosensoriale.
- Nanismo ipopituitarico e ipoacusia neurosensoriale (S. di Winkelmann AR): infantilismo sessuale e somatico per deficit di GH e di gonadotropine, intelligenza normale e ipoacusia neurosensoriale, con esordio a 6-8 anni di età e rapidamente progressiva a completa perdita della funzione uditiva.
- Ipoparatiroidismo e ipoacusia neurosensoriale (S. di Yumita).

PATOLOGIE DA DEFICIT ENZIMATICI E PROTEICI

- Amiloidosi IV tipo Iowa (AD): neuropatia sensitivo-motoria cronica progressiva, cataratta, ulcera duodenale, amiloidosi renale, incremento delle proteine nel liquor e ipoacusia neurosensoriale.
- Amiloidosi VII (Oculoleptomeningea AD): varie manifestazioni neurologiche quali emicrania emiplegica, polineuropatia, convulsioni, demenza, deficit visivo, ipoacusia neurosensoriale bilaterale e ridotta funzione vestibolare.
- M. di Canavan (N-acetilaspatico aciduria AR): macrocefalia, convulsioni, ritardo dello sviluppo psicomotorio severo e progressivo, atrofia ottica, ipotonia assiale con ipertono periferico, morte precoce e ipoacusia neurosensoriale.
- S. di Chanarin-Dorfman (AR): cataratta, vacuoli lipidici citoplasmatici in molti tipi cellulari (granulociti, monociti, cellule epiteliali, epatociti e cellule muscolari striate- vacuoli simili negli eosinofili negli eterozigoti), ittiosi, miopatia lieve e ipoacusia neurosensoriale, con esordio nell'infanzia, probabilmente progressiva, bilaterale e più severa per le alte frequenze nel 60% dei pazienti.
- Deficit di biotinidasi (AR): deficit biotina dipendente di carbosilasi multipla, esordio nell'infanzia di rash, congiuntivite, alopecia, convulsioni, atassia, ipotonia, atrofia ottica e ritardo dello sviluppo psicomotorio,

- iperlattacidemia, iperammoniemia, aciduria organica e ipoacusia neurosensoriale o mista nel 15-50% dei pazienti.
- Insensibilità delle ghiandole salivari all'aldosterone (pseudoipoadosteronismo) e ipoacusia neurosensoriale con intermittente componente trasmittiva per accumulo di liquido nell'orecchio medio (probabilmente AR o X-L).
 - Istidinuria: ipoacusia neurosensoriale bilaterale di grado moderato.
 - 3-Metilglutaconico aciduria: diverse forme, di cui 1 con deficit di attività di 3-metil-glutaconil coenzima A idratasi e le altre con normale attività di tale enzima (AR per il primo tipo, X-L o sconosciuta per le altre forme: esordio precoce con acidosi metabolica, encefalopatia infantile progressiva, coreoatetosi, paraparesi spastica, demenza, convulsioni, atrofia ottica e ipoacusia neurosensoriale almeno nel 20% dei casi.
 - Ipofosfatemia X-linked e ipoacusia neurosensoriale (Rachitismo ipofosfatemico familiare X-L D): rachitismo vitamina D resistente, ipoacusia neurosensoriale età dipendente, soprattutto per le alte frequenze e ridotta funzione vestibolare.
- IPOACUSIE GENETICHE ASSOCIATE A CROMOSOMOPATIE**
- Al di là delle patologie descritte, l'ipoacusia, sia trasmittiva che neurosensoriale, è un aspetto comune di molte altre anomalie cromosomiche, dove l'incidenza dell'ipoacusia non è conosciuta, sia per la mancanza di indagini appropriate, sia perché il numero di casi riportati è troppo piccolo per consentire una stima corretta di tale incidenza. Vi possono essere alla base dell'ipoacusia anomalie strutturali dell'orecchio medio e interno, sequele di una palatoschisi, atresia o assenza del condotto uditivo esterno.
- Cat eye syndrome: l'ipoacusia è frequente e di solito è coinvolto l'orecchio medio, soprattutto nei pazienti con microtia e ostruzione dei condotti uditivi esterni, ma anche i pazienti senza queste anomalie possono presentare ipoacusia trasmittiva. L'ipoacusia neurosensoriale è meno frequente, ma è stata segnalata.
 - Del (5p) S. del Cri du chat: probabilmente l'ipoacusia ha una bassa frequenza.
 - Del (6p): ipoacusia trasmittiva.
 - Del (6q): ipoacusia trasmittiva.
 - Del (13 q): ipoacusia trasmittiva.
 - Del (18 p): Padiglioni auricolari prominenti, ampi, posteriormente ruotati. Ipoacusia trasmittiva e, meno frequentemente, neurosensoriale.
 - Del (18 q): Stenosi o atresia del condotto uditivo esterno nel 35% dei casi. Ipoacusia trasmittiva è frequente in almeno il 15% dei casi.
 - S. di Down (trisomia 21): A livello del padiglione auricolare, che di solito è piccolo, è frequente il tubercolo di Darwin a livello dell'elice. L'ipoacusia è frequente (42-77% dei casi a seconda degli Autori), trasmittiva, legata a otite media sierosa, anomalie della catena ossiculare e stenosi del condotto uditivo esterno, neurosensoriale o mista, di solito non progressiva, aggravata dalle frequenti infezioni dell'orecchio medio e si riscontra in media nel 65% dei bambini dopo i 5 anni di età.
 - S. di Klinefelter: L'ipoacusia neurosensoriale potrebbe essere frequente nei maschi con S. di Klinefelter (27% dei pazienti).
 - Ring 18: ipoacusia trasmittiva.
 - Smith-Magenis syndrome - del(17p11.2): Ipoacusia trasmittiva di solito non progressiva, raramente profonda almeno nel 65% dei casi, più raramente neurosensoriale.
 - Tetrasomia 18p: ipoacusia trasmittiva.
 - Traslocazione sbilanciata 11/22: l'ipoacusia trasmittiva in pazienti con o senza ostruzione dei condotti uditivi esterni è stata più frequentemente riportata dell'ipoacusia neurosensoriale.
 - Trisomia 8 in mosaico: padiglioni auricolari lunghi e stretti, prominenti, soprattutto nel 1/3 medio e inferiore. Ipoacusia trasmittiva e neurosensoriale non frequente.

- Trisomia 12p: ipoacusia trasmissiva.
- Trisomia 13: padiglioni auricolari lunghi e senza forma, con antelice prominente, talora con fossette preauricolari, raramente con condotto uditivo esterno stretto o atresico; le anomalie sono concentrate nell'orecchio interno. I pazienti sopravvissuti quasi sempre presentano ipoacusia neurosensoriale severa in relazione a malformazioni multiple dell'orecchio medio e displasia dell'epitelio.
- Trisomia 18: padiglioni auricolari piccoli, elice e antelice ipoplasici o scarsamente modellati, condotti uditivi esterni stretti o atresici, anomalie dell'orecchio medio, del decorso del nervo faciale e dell'orecchio interno. I pazienti sopravvissuti quasi sempre sono affetti da ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale severa in relazione a malformazioni multiple dell'orecchio medio e displasia dell'epitelio.
- Trisomia 20p: ipoacusia trasmissiva.
- S. di Turner: Padiglioni auricolari lunghi e stretti, spesso sporgenti, soprattutto nella porzione inferiore. Il condotto uditivo esterno è localizzato più anteriormente e inferiormente. Frequenti infezioni dell'orecchio medio e ipoacusia trasmissiva almeno nel 35% dei casi, ipoacusia neurosensoriale nel 50% dei casi, senza progressività, lieve o moderata; è possibile che ci sia un difetto specifico dell'organo del Corti.
- Del (4p) S. di Wolf-Hirschhorn: probabilmente l'ipoacusia ha un'elevata incidenza.

IPOACUSIE GENETICHE ASSOCIATE A PATOLOGIE ORO-DENTARIE

- Dens invaginatus anteriore multiplo e ipoacusia neurosensoriale.
- Denti neonatali, lingua bifida e ipoacusia neurosensoriale profonda.
- Displasia dello smalto, leuconichia e ipoacusia neurosensoriale (AR): ipoplasia dello smalto dei denti permanenti, anomalie ungueali minori e ipoacusia

neurosensoriale bilaterale congenita o ad esordio precoce.

- Fibromatosi gengivale e ipoacusia neurosensoriale (AD).
- Ipodontia e denti "a picchetto", displasia olivo-ponto-cerebellare, ipogonadismo e ipoacusia.
- Odontomi, ipoplasia mascellare, stenosi rettale e ipoacusia neurosensoriale.
- Oligodontia, e ipoacusia neurosensoriale congenita profonda bilaterale con esordio precoce (AR): Episodi di vertigine con esordio precoce potrebbero rappresentare un aspetto caratteristico.
- Sindrome oto-dentale (AD): anomalie dentarie, con denti globoidi posteriori e taurodontismo, ipoacusia neurosensoriale bilaterale per le alte frequenze progressiva, con esordio dall'infanzia all'età adulta.

ALTRE IPOACUSIE GENETICHE

- Anemia falciforme, ipoacusia neurosensoriale (AR): nel 12-30% dei casi ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze.
- Anomalie facciali, scheletriche, genitali e ipoacusia neurosensoriale: clefting delle falangi distali di entrambi i pollici, ernia inguinale e ombelicale, ipospadia, stenosi uretrale e ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze.
- Appendice caudale, falangi terminali corte, criptorchidismo, ritardo mentale, ipoacusia mista.
- Brachicefalia, cataratta, ritardo mentale e ipoacusia neurosensoriale.
- Atresia delle coane, facies inusuale, cardiopatia congenita e ip. neurosensoriale (S. di Burn).
- S. di Coffin-Lowry (X-L con espressività lieve nelle femmine eterozigoti): facies caratteristica, bassa statura, mani larghe e morbide, scoliosi, ritardo mentale, ipoacusia neurosensoriale da moderata a severa.

- S. di Cornelia De Lange: ritardo mentale, microbrachicefalia, synophrys, naso piccolo con narici anteverse labbro superiore sottile e angoli della bocca rivolti verso il basso, micromelia, impianto prossimale del I dito, clinodattilia del V dito, limitazione della flessione del gomito, cutis marmorata, Ipoacusia neurosensoriale, talora profonda (rari studi in Letteratura).
- Difetto di chemiotassi, craniosinostosi, bassa statura e ipoacusia neurosensoriale.
- Disgenesia ovarica, neuropatia sensitiva e ipoacusia neurosensoriale.
- Facies inusuale, disgenesia Mulleriana, anomalie scheletriche e ipoacusia trasmissiva: profilo piatto, ponte nasale prominente con punta bifida, micrognatia, condotti uditivi esterni stretti e obliqui, clavicole ipoplasiche, radio e ulna incurvate, brevità del III e IV metacarpo e del III e IV metatarso e ipoacusia trasmissiva bilaterale.
- Facies inusuale, microcefalia, lassità legamentosa e ipoacusia trasmissiva (probabilmente AR): microcefalia, naso lungo e micrognatia, ipoacusia trasmissiva bilaterale.
- Facies inusuale, ipoacusia neurosensoriale (probabilmente AD): bozze frontali prominenti, asimmetria facciale, alopecia temporale, radice nasale larga, ipoplasia delle ali del naso, frenulo linguale corto e ipoacusia neurosensoriale.
- Facies inusuale, palatoschisi sottomucosa, epilessia mioclonica e ipoacusia neurosensoriale: facies squadrata con naso piccolo, occhi prominenti e ipoacusia neurosensoriale.
- Pancitopenia di Fanconi, ipoacusia trasmissiva (AR): nel 5-15% dei casi ipoacusia trasmissiva.
- S. FG (Opitz-Kaveggia X-L) bassa statura, facies inusuale, ipotonia alla nascita, iperlassità articolare, macrocefalia relativa, ritardo mentale e stenosi anale o ano anteriorizzato; orecchie semplici, stenosi dei condotti uditivi nel 25% dei pazienti, ipoacusia neurosensoriale nel 35% dei casi.
- Facies inusuale, ritardo mentale, aree cutanee ipopigmentate ipoacusia neurosensoriale, difetti scheletrici (S.di Finucane): occhi a mandorla, naso largo, bocca ampia, scoliosi, brachidattilia del V, ritardo dell'età ossea con ossa carpali e centri di ossificazione falangei displasici, ipoacusia neurosensoriale.
- Lineamenti grossolani, ritardo mentale, granulomi cutanei e ipoacusia neurosensoriale profonda (S.di Fountain AR): bassa statura con esordio postnatale, ritardo mentale, lineamenti grossolani con granulomi cutanei, teca cranica ispessita con ossa scarsamente modellate, anomalia di Mondini e ipoacusia neurosensoriale congenita profonda.
- Fusione glossopalatina, micrognatia, anomalie digitali (falangi terminali dei pollici ipoplasiche), condotti uditivi esterni stenotici, ipoacusia trasmissiva.
- Glomus tympanicum e ipoacusia (AD)(11q23-qter-imprintig genomico: soltanto i bambini di padri affetti sviluppano il tumore, mentre i bambini di madri affette diventano carriers): paragangliomi non cromaffini (NCP) del capo e del collo e ipoacusia più spesso trasmissiva, neurosensoriale o mista nel 30-50% dei pazienti.
- Ipoacusia neurosensoriale da aminoglicosidi (ototossicità da streptomicina) (ereditarietà mitocondriale).
- S. di Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki): ritardo mentale da lieve a moderato, deficit accrescitivo ad esordio post-natale e facies caratteristica (rime palpebrali lunghe con eversione del 1/3 laterale della palpebra inferiore, padiglioni auricolari sporgenti con lobi ampi), otiti medie frequenti, possibili anomalie ossiccolari e ipoacusia nel 25% dei casi.
- Labiopalatoschisi, bassa statura, ipoacusia neurosensoriale.
- Labiopalatoschisi, lipoma sacrale, dita soprannumerarie "mal collocate" e ipoacusia neurosensoriale.
- Linfedema degli arti inferiori, anomalie ematologiche

- e ipoacusia neurosensoriale: anemia, granulocitopenia, leucemia mieloide acuta, ipoacusia congenita neurosensoriale profonda.
- Microftalmia e cataratta congenita, oligodontia, metacarpi corti e ipoacusia neurosensoriale.
 - S. di Noonan (AD): bassa statura, facies caratteristica, cardiopatia congenita (stenosi valvolare polmonare, DIA) collo largo e pterigio, pectus, ipoacusia neurosensoriale o trasmissiva (casistiche non ampie).
 - Anomalia di Duane, ipoplasia delle eminenze tenar e ipoacusia neurosensoriale (S. di Okihiro AD).
 - Anomalia di Pelger-Huet (iposegmentazione dei nuclei dei granulociti neutrofili), ritardo mentale e accrescitivo e ipoacusia neurosensoriale profonda.
 - Pollici ipoplasici, coloboma coroidale, cataratta, ritardo di sviluppo e ipoacusia neurosensoriale.
 - Pollice trifalangeo, tromboastenia di Glanzmann (ridotta concentrazione delle glicoproteine IIb-IIIa con diatesi emorragica) e ipoacusia neurosensoriale.
 - Anomalie ECG, s.della morte improvvisa e ipoacusia neurosensoriale congenita (S. di Jervell e Lange-Nielsen, S. del Q-T lungo) (0,1-1% delle ipoacusie genetiche) AR: l'eterozigote può presentare prolungamento moderato dell'intervallo QT; Il gene per la forma dominante della sindrome di QT lungo, che non si associa ad ipoacusia (s. di Romano-Ward) è stato mappato sul braccio corto del cromosoma 11, ma non è lo stesso della forma recessiva: prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG, ricorrenti attacchi sincopali che iniziano nell'infanzia e occasionalmente esitano in morte improvvisa, anomalie dell'osso temporale tipo Scheibe e ipoacusia congenita neurosensoriale severa.
 - Ritardo mentale e accrescitivo, microcefalia, convulsioni, dermatosi squamosa e ipoacusia neurosensoriale.
 - Ritardo mentale, turbe comportamentali (labilità emozionale), ipoacusia neurosensoriale.

- S. SHORT e ipoacusia neurosensoriale: short stature, hyperextensibility of joints, ocular depression, Rieger anomaly and delayed teething.
- S. Velo-cardio-faciale (S. di Shprintzen Del 22q11.2): facies caratteristica, cardiopatie congenite, lieve ritardo mentale, tonsille e adenoidi assenti, palatoschisi e insufficienza velare e ipoacusia trasmissiva o neurosensoriale nel 75% dei casi

PROTOCOLLO IPOACUSIE GENETICHE

ANAMNESI PRENATALE

Malattie infettive materne o di conviventi, terapie farmacologiche, monitoraggio ecografico, complicanze della gravidanza, modalità del parto

ANAMNESI PERINATALE

Asfissia perinatale, APGAR, PN, ittero

EVENTI POSTNATALI

Sviluppo psicomotorio, patologie infettive (meningiti) traumi cranici, otiti, ipertrofia adenoidea, acufeni, nistagmo, terapie con farmaci ototossici

ETÀ E CIRCOSTANZE DEL PRIMO SOSPETTO DI IPOACUSIA

VALUTAZIONE DEL LINGUAGGIO

RACCOLTA ALBERO GENEALOGICO

Consanguineità, età dei genitori al momento del concepimento, ipoacusia, patologie tiroidee, renali e oculari

ESAME OBIETTIVO

Rilevazioni antropometriche e craniometriche (craniosinostosi), distanze intercantali e interpupillari, ricerca eterocromia dell'iride e sclere blu, dimensioni dell'occhio, dimensioni e morfologia dell'orecchio (lop ear, appendici e fistole preauricolari, labiopalatoschisi e anomalie dentarie (displasie dello smalto, denti coniformi)

Collo: escludere Klippel-Feil e valutare la tiroide

Cuore: auscultazione

Cute: anomalie della pigmentazione della cute e dei capelli, dermatite atopica

Mani e piedi: sindattilia, polidattilia, oncodistrofia

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

esame urine, TORCH, FT3, FT4, TSH, esame molecolare per connessina 26 e 30 (in particolare nei casi ad insorgenza prima dei 5 anni, con ipoacusia bilaterale) e, se indicata, analisi mutazionale per patologie mitocondriali, ecografia tiroidea, visita cardiologica ECG, visita oculistica con fundus ed esame con lampada a fessura (ricerca retinopatie, esiti di corioretinite, atrofia nervo ottico, cataratta), Audiometria e impedenzometria, otoemissioni, ABR, TAC per orecchio interno e medio/MRI per orecchio interno e medio.

COSA FARE E COSA NON FARE NEL SOSPETTO DI UN' IPOACUSIA GENETICA

- Sospetta un'ipoacusia genetica quando l'esame audiometrico rivela una configurazione "a morso di focaccia".
- Ricorda che non è mai troppo tardi per la terapia e l'approccio riabilitativo del bambino ipoacusico: non pensare che il bambino è sordo e non c'è più niente da fare.
- Non richiedere una TAC per l'osso temporale in un neonato.
- Non pensare mai che sia troppo piccolo per inviarlo ad un Centro ORL e foniatrico per la riabilitazione (multidisciplinare).
- Ricorda che alcuni membri della "società degli ipoacusici" vedono la sordità come uno stile di vita alternativo e possono non gradire che i figli siano indirizzati verso la riabilitazione.
- Non dimenticare che altri membri della famiglia possono essere affetti.
- Non dimenticare che alcune forme di ipoacusia genetica si possono manifestare più tardi nell'infanzia.
- Non dimenticare che il pediatra gioca il maggior ruolo per la diagnosi precoce e il trattamento dell'ipoacusia.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones KL. *Smith's Recognizable patterns of human malformation*. 4th Edn. Philadelphia: WB Saunders Co, 1988.
2. Beigton P. *Hereditary deafness*. In Emery AEH, Rimoin DL. (Eds): *Principles and practice of medical genetics*. Edinburgh, Churchill Livingstone 1990:733-48.
3. Davenport SLH et al. *Deafness*. In Buyse ML. (Ed). *Birth Defects Encyclopedia*. Dover: Center for Birth Defects Information Services, Inc., 1990: 488-510.
4. Fritsch MH, Sommer A. *Handbook of congenital and early onset hearing loss*. New York: Igaku-Shoin. 1990: 3-165.
5. Winter RM, Baraiisser F. *Multiple congenital anomalies. A diagnostic compendium*. London, Chapman and Hall Med. 1991: 156-62.
6. Reardon W. *Genetic Deafness*. J Med Genet. 1992; 29:521-6.
7. Gorlin RJ, Toriello H, Cohen MM Jr. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford, Oxford University Press, 1995.
8. Smith SD, Kimberling WJ, Schaefer GB, Horton MB, Tinley ST. *Medical genetic evaluation for the etiology of hearing loss in children*. J Commun Disord. 1998; 31:371-88.
9. Steel KP. *A new era in the genetics of deafness*. N Engl J Med. 1998; 339:1545-7.
10. Steel KP. *Genetic deafness: a step closer*. Pediatrics 1999; 103:674.
11. Ben-David O, Avraham KB. *The genetics of hearing loss*. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 1999; 10:163-71.
12. Tomaski SM, Grundfast KM. *A stepwise approach to the diagnosis and treatment of hereditary hearing loss*. Pediatr Clin North Am. 1999; 46:35-48.
13. Tranebjaerg L. *Genetic causes of hearing loss-status and perspectives*. Tidsskr Nor Laegeforen. 1999; 119:1919-24.
14. Skvorak Giersch AB, Morton CC. *Genetic causes of nonsyndromic hearing loss*. Curr Opin Pediatr. 1999; 11:551-7.
15. Avraham KB. *Hear come more genes*. Nat Med. 1998; 4:1238-9.
16. Harper PS. *Deafness*. In Practical Genetic Counselling. 3rd ed. London, Wright, 1988:210-6.
17. Petit C. *Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand*. Nat Genet. 1996; 14:385-91.
18. Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, McKenna M et al. *Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction*. Nat Genet. 1998; 20:299-303.
19. Van Laer L, Huizing EH, Verstreken M, van Zuijlen D, Wauters JG, Bossuyt PJ et al. *Nonsyndromic hearing impairment is associated with a mutation in DFNA5*. Nat Genet. 1998; 20:194-7.
20. White TW, Deans MR, Kelsell DP, Paul DL. *Connexin mutations in deafness*. Nature 1998; 394:630-1.
21. Xia JH, Liu CY, Tang BS, Pan Q, Huang L, Dai HP et al. *Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment*. Nat Genet. 1998; 20:370-3.
22. Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, Gorga MP, Lefkowitz DM, Kuehn HJ et al. *Clinical studies of families with*

- hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene.* Pediatrics 1999; 103:546-50.
23. Fischel-Ghodsian N. *Mitochondrial deafness mutations reviewed.* Hum Mutat. 1999; 13:261-70.
24. Griffith AJ, Friedman TB. *Making sense out of sound.* Nat Genet. 1999; 21:347-9.
25. Grundfast KM, Atwood JL, Chuong D. *Genetics and molecular biology of deafness.* Otolaryngol Clin North Am. 1999; 32:1067-88.
26. Steel KP, Bussoli TJ. *Deafness genes:expressions of surprise.* Trend Genet. 1999; 15:207-11.
27. Van Hauwe P, Coucke PJ, Declau F, Kunst H, Ensink RJ, Marres HA et al. *Deafness linked to DFNA2:one locus but how many genes?* Nat Genet. 1999; 21: 263.
28. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N et al. *A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness.* Nat Genet. 1999; 21:363-9.
29. Zlotogora J. *Deafness and mutations in the connexin 26 gene.* N Eng J Med. 1999; 340:1288.
30. Korf BR. *New genetics of hearing loss.* Teratology 2000; 61:163-4.
31. Dallapiccola B, Mangino M, Mingarelli R *Dalla biologia alla consulenza genetica della sordità* In: Linee Guida assistenziali nel bambino con patologia malformativa e metabolica. 2002:101-8.
32. Connexin and Deafness Homepage, <http://www.iro.es/deafness/>
33. Hereditary Hearing Loss Homepage, <http://www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>
34. Morton CC. *Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system.* Hum Mol Genet. 2002; 11:1229-40.
35. Coviello A, Perroni L, Caleffi A, Primignani P, Bertorelli L, Dagna Bricarelli F, Forabosco A *Analisi molecolare del gene GJB2 codificante la connexina 26 nelle sordità neurosensoriali sindromiche* In: Linee Guida assistenziali nel bambino con patologia malformativa e metabolica. 2002: 109-14.

Corrispondenza a:

Dr. Livia Garavelli

Divisione di Pediatria, Ambulatorio di Genetica Clinica,

Arcispedale S. Maria Nuova - Azienda Ospedaliera

Viale Risorgimento, 80 42100 Reggio Emilia ITALY

Telefono: 0522-296244/296241

FAX: 0522-296266

E mail: garavelli.livia@asmn.re.it

B