

Acta Otorrinolaringológica



**Organo Oficial de la
Sociedad Venezolana
de Otorrinolaringología**

MIEMBRO DE ASEREME

INCLUIDA EN EL LILACS (LITERATURA LATINOAMERICANA Y DEL CARIBE DE CIENCIAS Y SALUD)





DIRECTOR:
Dra. Glenda Cristians

EDITORES:
Dra. Teolinda Mendoza de Morales
Dra. Beatriz Carrasquel de López

COMITÉ DE REDACCIÓN:
Dr. José Angel Hernández
Dr. José Rafael Fermín
Dr. Jesús Franco Anzola
Dra. Sajidxa Mariño

CONSULTORES JURÍDICOS:
Dr. Freddy Mora Llaguno
Dra. Yoselin Soler Pérez

COMISIÓN DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS:
Dr. Francisco Pérez Olivares
Dr. Rodolfo Contreras Michelena
Dr. Oswaldo Henríquez León
Dr. Esteban Torres Ravago
Dr. Hernán Cortéz
Dra. Alejandra Daza
Dra. Inés Guillen
Dra. María Moreno
Dra. Jacqueline Alvarado

ACTA OTORRINOLARINGOLÓGICA
Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología
Colegio de Médicos del Distrito Capital, Av. Principal
de Santa Fé (Av. José María Vargas), Piso 1.
Caracas - Venezuela
Tele-Fax: (58-212) 978.33.111 Caracas, 1050-A
Cel: 0414-241.02.07
E-mail: svorl@hotmail.com • Página Web: svorl.org.ve

COORDINACIÓN Y EDICIÓN
Antonio Cárdenas Editores
Telfs: (58-212) 235.43.65 - 237.90.90 - 0412.638.22.51
E-mail: cardenaseditores@cantv.net

**SOCIEDAD VENEZOLANA
DE OTORRINOLARINGOLOGÍA**

**ACTA OTORRINOLARINGOLÓGICA
INDIZADA EN LILACS · MIEMBRO DE ASEREME
ISSN 0798-166X - Depósito Legal N° pp. 89-0006**

Volumen 20 - N° 1 - 2008

CONTENIDO

Editorial	7
TRABAJOS CIENTÍFICOS	
Diagnóstico Molecular del Síndrome de Usher (USH1B) en Venezuela. <i>Horbelys Guzmán, Aura Marina Díaz de Palacios, Elizabeth Garrido, René Utrera</i>	8
Impacto en la calidad de vida y caracterización de los pacientes con Poliposis Nasal del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007 <i>Dr. César Casanova G., Dra. María S. Fernández L., Dra. Virginia Petoia R., Dra. Rosarita Sano F., Dra. Johanna Sembergman</i>	13
Carcinoma Epidermoide de Pabellón Auricular: Reporte de un Caso. <i>Oswaldo Villalobos, Xiomara Villalobos, Oscar Acosta, Marines Azocar, Evelyn Gavidia</i>	20
Hemangioma Subglótico: A propósito de un caso. <i>García A., Acosta L., Alvarado J., Díaz M., Ramírez T.</i>	24
Calcinosis Metastásica: A propósito de un caso. <i>Oswaldo Villalobos, Xiomara Villalobos, Oscar Acosta, Marines Azocar, Evelyn Gavidia</i>	27
Utilización de Injerto Cartilaginosa Costal Autólogo en Rinoseptoplastia. <i>Dra. Nancy Miranda Dáger, Dr. Carlos Gil Larocca, Dr. Ciro Aponte, Dra. Tatiana Gómez, Gabriela Celis, Carlos Gil García</i>	31
Diagnóstico Molecular de Conexinas asociadas a Hipoacusia en Venezuela. Experiencia en el Hospital San Juan de Dios. <i>Carlos Rodrigo, Oswaldo Henríquez, Tatiana Hernández, Tatiana Macero, René Utrera</i>	37
Programa de actividades de la Sociedad Venezolana de otorrinolaringología y afines	45

SOCIEDAD
VENEZOLANA DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA
2007 - 2009

Dra. Francis Sánchez
Presidente

Dr. Esteban Torres
Vicepresidente

Dra. Nora Hernández
Secretario

Dra. Jacqueline Alvarado
Tesorera

Dr. Hernán Cortez
1er. Vocal

Dr. Neil León
2do. Vocal

Dr. Sajidka Mariño
3er. Vocal

COORDINACIÓN DOCENTE

Dr. Juan Armando Chiossone

Dra. Rosario Sano

Dra. Tatiana Hernández

Dra. Soraya García

Dr. José Gregorio Ledezma

Dra. Ligia Acosta

TRIBUNAL DISCIPLINARIO PRINCIPALES

Dr. Francisco Pérez Olivares

Dr. José Fermín

Dra. Aura M. de Palacios

PRESIDENTES
DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA
DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

Dr. Angel Bustillos

Dr. Alfredo Celis Pérez

Dr. Gabriel Briceño Romero

Dr. Silvestre Rincón Fuenmayor

Dr. Victorino Márquez Reverón

Dr. Francisco Aurrecochea

Dr. Carlos González Blank

Dr. Francisco Miralles

Dr. Wilmer Palacios

Dr. Vinicio Grillet

Dr. Vicente Alizo

Dr. Fernando Mirabal

Dr. César Rodríguez Navarro

Dr. José Angel Hernández

Dr. Roberto Oramas

Dr. Eduardo Chapellín

Dr. Francisco Conde Jahn

Dr. Oscar Serrano

Dr. Manuel Vicente Porras

Dr. Ismael Arévalo Cohen

Dr. René Wefer

Dr. José Fermin

Dr. Francisco Pérez Olivares

Dr. Oswaldo Henríquez León

Dr. Jesús Escontrela M.

Dr. Rodolfo Contreras Michelena

Dra. Teolinda Mendoza de Morales

Dr. Manuel E. Eman R.

Dr. Alfredo Naranjo

Dr. Enrique Iturriaga

Dr. Juan David Carvajal

Dra. Violeta Salazar de Páez

Dr. Aldo Aranzulla

NORMAS PARA LOS AUTORES DE PUBLICACIONES EN LA REVISTA

1. Trabajos. Deben ser dirigidos a la SVORL, Colegio de Médicos del Distrito Capital, Av. Principal de Santa Fé (Av. Leopoldo Aguerrevere), en el Piso 1. Caracas - Venezuela.
2. La Revista se reserva la propiedad de los trabajos que en ella se publiquen, así como de las ilustraciones que no podrán ser reproducidas sin su autorización.
3. Normas Editoriales: Los trabajos deberán estar impresos legibles a doble espacio sobre papel bond blanco, con amplio margen a los lados. Se exige que la versión final a entregar deberá ser incluida en un Diskette de 3^{1/2} ó en CD, grabado únicamente bajo formato Word y las imágenes utilizadas deben estar digitalizadas a una resolución de 300dpi.
4. Título del trabajo, nombre(s) y apellido(s) del autor o autores. Si se hace mención de los cargos de éstos, se hará una referencia al pie de la primera página.
5. Se seguirá el siguiente orden:
 - a) Introducción.
 - b) Material y Método del estudio.
 - c) Resultados obtenidos.
 - d) Conclusiones o Discusión.
 - e) Sumario o Resumen, que no exceda las 200 palabras.
6. Debe enviarse el original y una copia y si exceden de 10 páginas de la revista, el comité de redacción decidirá su publicación o reducción.
7. Las fotografías, dibujos y gráficos deben ser seleccionados, omitiendo los que no contribuyen a la mejor comprensión del texto.

REGLAMENTO PARA LA PRESENTACIÓN DE TRABAJOS LIBRES EN CONGRESO VENEZOLANO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

1. Los Trabajos presentados deben ser inéditos.
2. Podrán ser trabajos de investigación, de ciencias básicas de otorrinolaringología o de clínica, siempre y cuando aporten progreso al campo de la otorrinolaringología o ciencias afines.
3. Deberán ser presentados antes de la fecha fijada por el Comité Organizador en original y dos copias.
4. Es recomendable el uso de láminas, dibujos y esquemas para la presentación.
5. Se dispondrá de 10 minutos para la presentación de los mismos en el Congreso.
6. La presentación deberá hacerse en papel tipo carta a doble espacio y deberá anexarse un resumen del mismo que no sobrepase las 135 palabras.
7. Sugiere que el texto sea dividido en:
 - a) Introducción
 - b) Material y Métodos
 - c) Resultados
 - d) Conclusiones

Al final del texto deberán estar los esquemas, figuras y referencias.
8. Las referencias deben ser numeradas consecutivamente como aparecen en el texto y en esa forma enumeradas en la lista de referencias, ateniéndose a la reglamentación internacional que existe para ello.
9. Una vez revisados los trabajos presentados, se le notificará al autor el día y la hora de presentación. Igualmente se agradece especificar qué equipo de proyección será necesario (Cine Super 8, 16 mm, diapositivas, retroproyector, video, etc.).

EDITORIAL

Estimados Colegas:

Aprovecho la oportunidad brindada por este medio para saludarles nuevamente con la emoción de siempre e informarles sobre una de las tareas importantes que en este momento histórico ha asumido nuestra Sociedad.

La Junta Directiva de la Sociedad de Otorrinolaringología de Venezuela me ha honrado, en compañía de otros ex presidentes del órgano mencionado, al designarme Miembro de la Comisión Revisora de los Estatutos Legales que dieron origen a la misma, como organización civil, apolítica y científica.

La Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología, vio luz a mediados del siglo veinte, comprendiendo la necesidad de adecuar su vida a la dinámica impuesta por los nuevos tiempos, básicamente pretende con los cambios estatutarios, se propone, extender al universo de sus miembros, sin distinción o discriminación de ninguna especie, el derecho a participar y dirigir los destinos de la misma. En este sentido, se nos ha encomendado la revisión integral de sus estatutos y la redacción del correspondiente proyecto de reforma, para ser aprobado por una Asamblea instalada a dicho efecto, posiblemente de lugar a una sociedad más grande y más justa.

Nuestro reto consiste en lograr una tarea nada fácil: Conciliar el espíritu de excelencia profesional de la Sociedad, vaciado en unos estatutos originales sumamente celosos, aunque comprensibles para la época, con la democratización que sociedades equivalentes en otras latitudes del mundo demuestran. Para ello consideramos oportuno la eliminación de clasificaciones y categorías, si bien estuvieron justificadas en su momento hoy son percibidas como odiosas. Con semejante política creemos, además, motivar, la incorporación, sin reservas, de las nuevas generaciones de profesionales de la especialidad a la vida gremialista que la sociedad entraña.

Como nos enseñó la medicina, debiéndonos al prójimo, destinatario final de todos nuestros esfuerzos, esperamos no defraudarles en el cometido el cual se nos ha encargado.

Aldo Aranzulla Russo
*Ex presidente de la Sociedad de
Otorrinolaringología de Venezuela*

Diagnóstico Molecular del Síndrome de Usher (USH1B) en Venezuela.

Horbelys Guzmán *, Aura Marina Díaz de Palacios **, Elizabeth Garrido **, René Utrera*.

RESUMEN

El síndrome de Usher (USH) agrupa varias enfermedades hereditarias (autosómicas recesivas) caracterizadas por: sordera neurosensorial congénita de severidad variable, pérdida visual progresiva secundaria a retinitis pigmentosa y con o sin disfunción vestibular. Existen tres tipos de Usher descritos: tipo I (USH1), tipo II (USH2) y el tipo III (USH3). Para el USH1 han sido descritos 7 loci diferentes y 5 genes han sido identificados, siendo USH1B (gen MYO7A) el subtipo más común. La prevalencia reportada del USH varía entre 1.8-4.4/100.000 habitantes a nivel mundial, sin embargo en la población de Macanao (Isla de Margarita) en un estudio previamente realizado se estimó una prevalencia de 79/100.000 para el USH1B, siendo la más alta incidencia en Latinoamérica. En vista de que hasta los momentos los pacientes afectados en Macanao solo tienen identificado el gen involucrado (MYO7A), mas no las mutaciones del gen (120 mutaciones han sido reportadas), hemos amplificado por PCR y secuenciado el ADN genómico (sangre periférica) de 8 de los 49 exones que posee el gen MYO7A (en los que se han reportado la mayoría de mutaciones en población española), de pacientes venezolanos con diagnóstico clínico de Usher. Hasta los momentos han sido detectadas 4 mutaciones en heterocigosis que producen cambios de aminoácidos, no reportados en la literatura. Para corroborar estos datos en pacientes afectados de la población de Macanao, hemos extendido los análisis al resto de los 53 pacientes en estudio. La determinación de la (s) mutación (es) es importante para el consejo genético de la población de Macanao.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Usher (USH) es un grupo de enfermedades hereditarias, autosómicas recesivas, caracterizadas por sordera neurosensorial congénita de severidad variable, pérdida visual progresiva secundaria a retinopatía pigmentaria (retinitis pigmentosa-RP) y con o sin disfunción vestibular. Esta asociación fue descrita por Von Graefe en 3 de 5 hermanos en 1858, pero es Charles Usher en 1914 el primero en reconocer su naturaleza hereditaria. (Mets y col., 2000).

Se estima que la prevalencia del síndrome de Usher varía de acuerdo a la población en estudio, siendo reportado entre 1,8-4,4/100.000 habitantes en Estado Unidos (Nuutila, 1970; Tamayo, 1991; Haim, 1992; Hope, 1997); mientras que en la población española se estima en un 4,2/100.000 (Espinós, 1998). Para la población de Macanao en Venezuela se estima una prevalencia de 79/100.000, correspondiendo a la más alta incidencia en Latinoamérica; según lo reportado por Keogh y colaboradores (2004), el USH es común en regiones insulares, siendo las poblaciones aisladas ideales para la transmisión y reforzamiento del patrón de herencia autosómicas recesivas, el cual es probablemente debido a un efecto fundador y mantenida por la alta consanguinidad.

Múltiples sistemas de clasificación para el USH han sido propuestos (Mets y col., 2000), de los cuales tres tipos han sido reconocidos dependiendo del carácter estable o progresivo de la sordera, de la progresión de retinitis pigmentaria y a la existencia o no de disfunción vestibular. El síndrome de Usher tipo I (USH1), es el más grave, caracterizado por sordera profunda congénita, disfunción vestibular y retinitis pigmentosa (RP) de inicio pre puberal. (Astuto y col., 2000; Kumar y col., 2004).

Como es reportado por Kumar y colaboradores (2004), genéticamente para USH1 existen al menos 7 loci diferentes, siendo USH1B el subtipo más común (70%

* Universidad Simón Bolívar.

** Universidad Central de Venezuela.

* Autor de Correspondencia: rutrera@usb.ve

de los casos del tipo I) (Adato y col., 1997). En 5 de los 7 loci se han aislado los genes responsables de la enfermedad. Mutaciones en el gen MYO7A (miosina VIIA) corresponde a USH1B (Weil y col., 1995). El gen humano MYO7A contiene 49 exones y produce un transcripto de 75 Kb, su proteína miosina VIIa está estructurada por 2215 aminoácidos (230 kDa) (Kimberling y col., 1992; Smith y col., 1992; Weil y col., 1995; Liu y col., Levy y col., 1997; Kumar y col., 2004); lo cual dificulta un poco el poder realizar estudios moleculares para ubicar las diferentes mutaciones reportadas.

Han sido reportadas 75 mutaciones en el gen MYO7A que causan USH1B, 49 son únicas y 26 recurrentes, de las cuales 40 son con sentido, 16 sin sentido, 15 deleciones y 4 inserciones; aunque existen 12 exones donde no se han detectado mutaciones (exones: 2, 10, 12, 20, 24, 26, 27, 32, 33, 34, 42 y 43) (Weil y col., 1995; Weston y col., 1996; Liu y col., 1997; Levy y col., 1997; Adato y col., 1997; Cuevas y col., 1998; Espinos y col., 1998; Janecke y col., 1999; Kumar y col., 2004). En España la mutación más frecuente encontrada es G821STOP en el exón 21. Las mutaciones 2009delG situada en el exón 44 y Ala397Asp han sido también reportadas (Espinos y col., 1998; Cuevas y col., 1998; Najera y col., 2000).

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de los pacientes.

Los 53 pacientes fueron seleccionados de la base de datos obtenida en el estudio previo realizado por Keogh y colaboradores (2004) en la población de Macanao. Se obtuvo de los pacientes “el consentimiento informado”

por escrito, aprobado por el comité de bioética de la USB. Extracción de ADN genómico a partir de sangre congelada. Para la extracción del ADN genómico de alto peso molecular, se recolectaron un total de 5 ml de sangre total con anticoagulante en tubos *Vacutainer*. La extracción del ADN genómico se realizó a partir de 1 ml de sangre congelada, siguiendo la metodología Lahiri y colaboradores (1991). El ADN genómico fue evaluado electroforéticamente y espectrofotométricamente. (Sambrook y colaboradores, 1989).

Amplificación de los Exones.

El gen humano MYO7A contiene 49 exones. Se seleccionaron para amplificar por PCR 8 exones (2, 5, 7, 11, 12, 16, 21, y 42), donde han sido descritos la mayor cantidad de mutaciones en países europeos. Los oligonucleótidos sintetizados usados para la amplificación de cada exón están detallados en la Tabla I.

La amplificación por PCR se realizó en un volumen final de 20 µl conteniendo 6 ng de ADN genómico, buffer 1X de PCR (10 mM Tris-HCl pH 8.3, 50 mM KCl), 2 mM de MgCl₂, 50 µM de dNTPS (dATP, dCTP, dTTP y dGTP), 0.25 µM de cada oligonucleotido y 0.025U/µl de Taq polimerasa. Inicialmente se mezclaron el buffer de PCR, MgCl₂, los oligonucleotidos y el ADN genómico; se incubaron durante 15 minutos a 97°C; posteriormente se colocaron en hielo durante un minuto, se le adicionaron los nucleotidos y la Taq ADN polimerasa y se procedió a incubar en un Termociclador Mod. Tc. 100™. Las condiciones para cada amplificación son específicas para cada exón (ver Tabla 1).

TABLA 1

Exón	Oligo Up	Oligo Down	Tm °C	Tamaño de Producto
Exón 2	CAGAAGCATGACATGGTCTCTCT	GCAGGAATTTTCCAAGAGAACAC	57	206
Exón 5	ACTAACTCCGAGCCAGACC	CTTACACAGCACAGAGTACATAGG	63	543
Exón 7	ACCAGAGTCCGAGGGTG	AGGGGCCTGGGTCTATC	59	261
Exón 11	GGGCTGTCAAGGAGAGAGAAG	CCCATCAAGAGCCCAACTTC	64	391
Exón 12	GGTTTCACACGGCACTTTG	GCCAGGAGCCAACTAAATGTG	59	364
Exón 16	CTCCTGGGACACTGGATG	CTACCTTATCTTGACCTAG	57	273
Exón 21	GTCTGGAATGGGACAGCAG	CTACCTTATCTTGACCTAG	58	297
Exón 42	TCAGTATAGGAGGCATAGC	TCCGTCTGCTGTCCGTAA	56	275

Tabla I. Oligonucleótidos usados durante la amplificación de los exones a ser secuenciados.

Secuenciación de los exones.

Los productos de amplificación PCR se secuenciaron directamente en MacroGen (Korea). El proceso de secuenciación se realizó con los mismos oligonucleótidos utilizados en la amplificación.

Análisis de las secuencias obtenidas.

Las secuencias fueron comparadas con las secuencias conocidas disponibles en la base de datos del GenBank por medio del servicio BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), la cual se hizo vía Internet por la dirección <http://www.ncbi.nlm.gov/cgi-bin/BLAST/nph-blast>.

RESULTADOS

La evaluación clínica de los pacientes seleccionados para el presente estudio, fue realizada por un equipo multidisciplinario (Pediatras, Otorrinolaringólogos, Oftalmólogos, entre otros.) que acudieron a la Población de Macanao con la finalidad de determinar el estado de salud de la población en estudio. Donde fueron seleccionados 53 pacientes que cumplieron con los criterios de diagnóstico clínicos para el Síndrome de Usher.

Análisis de las secuencias de los exones 12 y 21.
El ADN genómico de un paciente con sospecha clínica inicial de Usher, y con indicios moleculares mediante análisis de ligamiento (Keogh y colaboradores, 2004) de estar vinculado a mutaciones en el gen MYO7A (USH1B), fueron amplificados por PCR los exones 2, 5, 7, 11, 12, 16, 21, y 42, para su posterior análisis de secuencias, (Fig. 1).

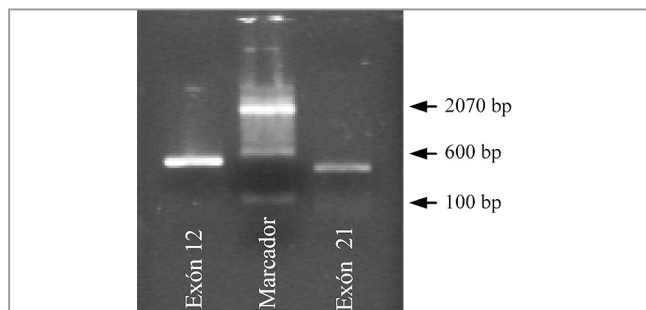


Fig. 1 Amplificación por PCR de los exones 12 (364 bp) y 21 (297 bp) del gen de la MYO7A. Marcador 100 bp DNA Leader (in vitro).

Una vez purificados los productos de PCR y enviados a secuenciar (MacroGen/Korea), las secuencias fueron comparadas en las bases de datos (<http://www.ncbi.nlm.gov/cgi-bin/BLAST/nph-blast>.) y analizados posteriormente para verificar los resultados.

Al analizar las secuencias de los 8 exones del gen de la MYO7A estudiados inicialmente, se pudieron detectar 4 mutaciones: 2 en el exón 12 y 2 en el exón 21, las cuales se encontraron en heterocigosis. En el exón 12 las 2 mutaciones puntuales encontradas fueron ubicadas en las posiciones 1573Tg G (Gly434Val) y 1603Cg T (Phe444Ser), mientras que en el exón 21 se detectaron 2 mutaciones en las posiciones 2749Tg C (A826V) y 2834Tg G (Arg854Ser), (Ver Fig. 2).

DISCUSIÓN

Se ha observado que la frecuencia del Síndrome de Usher varía de acuerdo a las poblaciones estudiadas. En Estados Unidos se ha reportado que entre 1,8 y 4,4 habitantes por cada 100.000 presentan clínica de la enfermedad (Nuutila, 1970; Tamayo, 1991; Haim, 1992; Hope, 1997); y para la población española se estima en un 4,2/100.000 habitantes (Espinós, 1998). En cuanto a la distribución por sexo y raza no se ha reportado prevalencia de la enfermedad.

El gen MYO7A contiene 49 exones, donde no han sido detectadas mutaciones en 12 exones. En el presente trabajo se evalúan 8 exones en los cuales se han reportados mutaciones en diversos estudios. Al realizar el análisis de secuenciación de los diferentes exones se pudo detectar 4 mutaciones en heterocigosis distribuidas 2 en el exón 12 y 2 en el exón 21.

Mutaciones reportadas en ambos exones por Jaijo y colaboradores (2005) exón 12 c.1342_1343delAG y polimorfismos c.1201-102T>C, c.1343+8G>A, c.1343+32C>T. Adato y colaboradores (1997) exón 21 Ala826Thr (cambio nucleotídico GCCg ACC). Weston y colaboradores (1996) polimorfismo exón 12 IVS12+8ggg a (origen Rumania). Las mutaciones puntuales encontradas en el presente estudio no han sido reportadas previamente, no pudiéndose afirmar que son la causa de las manifestaciones clínicas del paciente ya que no se han determinado su potencialidad patogénica, o ser variantes polimórficas presentes en la población venezolana. Por lo que se ha extendido la evaluación de los 8 exones del gen MYO7A a los pacientes restantes (52) y a un grupo control.

CONCLUSIONES

Como se ha mencionado el USH es una enfermedad heredable y heterogénea tanto desde el punto de vista clínico como genético, por lo que dificulta la realización de un diagnóstico precoz en las diferentes poblaciones

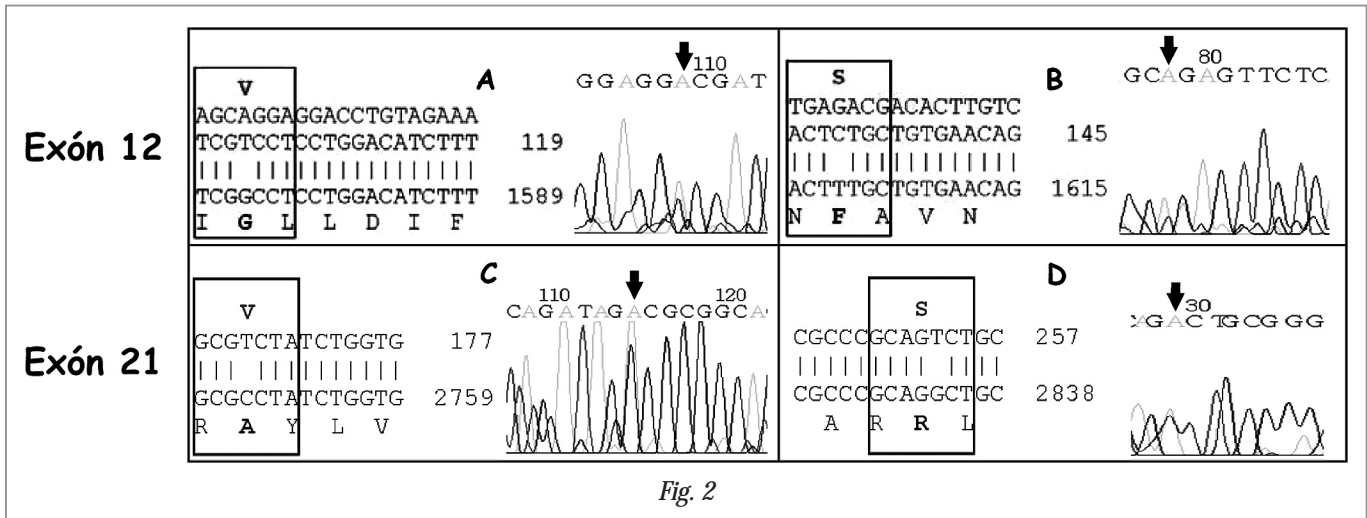


Fig. 2

en estudio. Además, en nuestro país ha sido reportado por Keogh y colaboradores (2004), una región -Península de Macanao/Estado Nueva Esparta- con alta incidencia de esta enfermedad. Por otra parte, existen dos focos de esta enfermedad en otros estados diferentes (datos no publicados, comunicación personal con la Dra. Palacios, médica otorrinolaringóloga/UCV). La existencia de poblaciones con características definidas y la ausencia de un diagnóstico molecular del USH para nuestra población, crea la necesidad de conocer las instituciones con las cuales contamos a nivel nacional que nos permitiría formar redes de contribución para un diagnóstico molecular precoz de la enfermedad, lo que contribuiría con la implementación de técnicas terapéuticas adecuadas e impidiendo el rechazo manifiesto del paciente a cualquier tipo de ayuda o apoyo que se le pueda ofrecer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adato A, Weil D, Kalinski H, Pel-Or Y, Ayadi H, Petit Korostishevsky M, Bonne-Tamir B. Mutation profile of all exons of the human myosin VIIA gene, and haplotype analysis, in Usher 1B families from diverse origins. *Am J Hum Genet* 1997;61:813-21.
- Adato A, Kikkawa Y, Reiners J, Alagramam KN, Weil D, Yonekawa H, Wolfrum U, El-Amraoui A, Petit C. Interactions in the network of Usher syndrome type 1 proteins. *Hum Mol Genet* 2005;14:347-356.
- Ahmed ZM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed Z, Khan S, Griffith AJ, Morell RJ, Friedman TB, Wilcox ER. Mutations of the protocadherin gene PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Am J Hum Genet* 2001;69:25-34.
- Alagramam KN, Yuan H, Kuehn MH, Murcia CL, Wayne S, Srisailpathy CR, Lowry RB, Knaus R, Van Laer L, Bernier FP, Schwartz S, Lee C, Morton CC, Mullins RF, Ramesh A, Van Camp G, Hageman GS, Woychik RP, Smith RJ, Hageman GS. Mutations in the novel protocadherin PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Hum Mol Genet* 2001; 10:1709-18.
- Astuto LM, Weston MD, Carney CA, Hoover DM, Cremers CW, Wagenaar M, Moller C, Smith RJ, Pieke-Dahl S, Greenberg J, Ramesar R, Jacobson SG, Ayuso C, Heckenlively JR, Tamayo M, Gorin MB, Reardon W, Kimberling WJ. Genetic heterogeneity of Usher syndrome: analysis of 151 families with Usher type I. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1569-74.
- Astuto LM, Bork JM, Weston MD, Askew JW, Fields RR, Orten DJ, Ohliger SJ, Riazuddin S, Morell RJ, Khan S, Riazuddin S, Kremer H, van Hauwe P, Moller CG, Cremers CW, Ayuso C, Heckenlively JR, Rohrschneider K, Spandau U, Greenberg J, Ramesar R, Reardon W, Bitoun P, Millan J, Legge R, Friedman TB, Kimberling WJ. CDH23 Mutation and Phenotype Heterogeneity: A Profile of 107 Diverse Families with Usher Syndrome and Nonsyndromic Deafness. *Am J Hum Genet* 2002; 71:262-275.
- Bell J. *Retinitis Pigmentosa and Allied Diseases*. 2nd ed. London: Cambridge Univ Press; 1933.
- Bolz H, von Brederlow B, Ramirez A, Bryda EC, Kutsche K, Nothwang HG, Seeliger M, del C-Salcedo Cabrera M, Vila MC, Molina OP, Gal A, Kubisch C. Mutation of CDH23, encoding a new member of the cadherin gene family, causes Usher syndrome type 1D. *Nat Genet* 2001; 27:108-12.
- Boughman JA, Fishman GA. A genetic analysis of retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1983;67:449-54.
- Chaib H, Kaplan J, Gerber S, Vincent C, Ayadi H, Slim R, Munnich A, Weissenbach J, Petit C. A newly identified locus for Usher syndrome type I, USH1E, maps to chromosome 21q21. *Hum Mol Genet* 1997; 6:27-31.
- Cuevas JM, Espinos C, Millan JM, Sanchez F, Trujillo MJ, Ayuso C, Beneyto M, Najera C. Identification of three novel mutations in the MYO7A gene. *Hum Mutat* 1999; 14:181.
- Davenport S, Omenn G. *The Heterogeneity of Usher Syndrome*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1977;426.
- Espinós C, Millán JM, Beneyto M, Najera C. Epidemiology of Usher syndrome in Valencia and Spain. *Community Genet* 1998;1:223-228.
- Fishman G, Kumar A, Joseph M, et al. Usher's syndrome: Ophthalmic and neuro-otologic findings suggesting congenital heterogeneity. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1367-1374.
- Gron Dahl J, Mjoen S. Usher syndrome in four Norwegian counties. *Clin Genet* 1986;30:14-28.

16. Haim M. Prevalence of retinitis pigmentosa and allied disorders in Denmark. II. Systemic involvement and age of onset. *Acta Ophthalmol* 1992;70:417-426.
17. Hallgren B. Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness with vestibulo-cerebellar ataxia and mental abnormality in a proportion of cases: Clinical and geneto-statistical survey. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1959;138:9-101.
18. Halmagti G, Curthoys I. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737-739.
19. Hammerschlag V. Zur Kenntnis der hereditär-degenerativen Taubstummheit und ihre differential diagnostische Bedeutung. *Z Ohrenheilkd* 1907;54:18-36.
20. Hmani M, Ghorbel A, Boulila-Elgaied A, Ben Zina Z, Kammoun W, Drira M, Chaabouni M, Petit C, Ayadi H. A novel locus for Usher syndrome type II, USH2B, maps to chromosome 3 at p23-24.2. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:363-7.
21. Hope CI, Bunday S, Proops D, Fielder AR. Usher syndrome in the city of Birmingham-prevalence and clinical classification. *Br J Ophthalmol* 1997;81:46-53
22. Gorlin R, Tilsner T, Feinstein S, et al. Usher's syndrome type III. *Arch Otolaryngol* 1979;105:353-354.
23. Jaijo T, Aller E, Beneyto M, Najera C, Millán JM. Estudio genético molecular del síndrome de Usher en España. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56: 285-289.
24. Janecke AR, Meins M, Sadeghi M, Grundmann K, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E, Rosenbergt T, Gal A. Twelve novel myosin VIIA mutations in 34 patients with Usher syndrome type I: confirmation of genetic heterogeneity. *Hum Mutat* 1999; 13:133-40.
25. Joensuu T, Hamalainen R, Yuan B, Johnson C, Tegelberg S, Gasparini P, Zelante L, Pirvola U, Pakarinen L, Lehesjoki AE, de la Chapelle A, Sankila EM. Mutations in a novel gene with transmembrane domains underlie Usher syndrome type 3. *Am J Hum Genet* 2001; 69:673-84.
26. Kaplan J, Gerber S, Bonneau D, Rozet JM, Delrieu O, Briard ML, Dollfus H, Ghazi I, Dufier JL, Frezal J, Munnich A. A gene for Usher syndrome type I (USH1A) maps to chromosome 14q. *Genomics* 1992; 14:979-87.
27. Keogh JJ, Godinho RN, Po Wu T, Diaz de Palacios AM, Palacios N, Bello de Alford M, De Almada MI, MarPalacios N, Vazquez A, Mattei R, Seidman C, Seidman J, Eavey RD. Clinical and genetic linkage analysis of a large Venezuelan kindred with Usher syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2004;68:1063-1068.
28. Kimberling WJ, Weston MD, Moller C, Davenport SL, Shugart YY, Priluck IA, Martini A, Milani M, Smith RJ. Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q. *Genomics* 1990;7:245-9.
29. Kimberling WJ, Moller CG, Davenport S, Priluck IA, Beighton PH, Greenberg J, Reardon W, Weston MD, Kenyon JB, Grunkemeyer JA, Pieke Dahl S, Overbeck LD, Blackwood DJ, Brower AM, Hoover DM, Rowland P, Smith RJH. Linkage Usher syndrome type I gene (USH1B) to the long arm of chromosome 11. *Genomics* 1992; 14:988-94.
30. Kumar A, Babu M, Kimberling WJ, Venkatesh CP. Genetic analysis of a four generation Indian family with Usher syndrome: a novel insertion mutation in MYO7A. *Molecular Vision* 2004;10:910-6.
31. Lahiri DK y Nurnberger II. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research* 1991; 19 (09):54444.
32. Levy G, Levi-Acobas F, Blanchard S, Gerber S, Larget-Piet D, Chenal V, Liu XZ, Newton V, Steel KP, Brown SD, Munnich A, Kaplan J, Petit C, Weil D. Myosin VIIA gene: heterogeneity of the mutations responsible for Usher syndrome type IB. *Hum Mol Genet* 1997; 6:111-6.
33. Liu XZ, Hope C, Walsh J, Newton V, Ke XM, Liang CY. Mutations in the myosin VIIA gene cause a wide phenotypic spectrum, including atypical Usher syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63:909-12.
34. Merin S, Auerbach E. Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol* 1976;20:303-345.
35. Mets MB, Young NM, Pass A, Lasky JB. Early Diagnosis of Usher Syndrome in Children. *Tr Am Ophth Soc* 2000;98:237-245.
36. Mustapha M, Chouery E, Torchard-Pagnez D, Nouaille S, Khraïss A, Sayegh FN, Megarbane A, Loiselet J, Lathrop M, Petit C, Weil D. A novel locus for Usher syndrome type I, USH1G, maps to chromosome 17q24-25. *Hum Genet* 2002; 110:348-50.
37. Najera C, Beneyto M, Blanca J, Aller E, Fontcuberta A, Millán JM, et al. Mutations in myosin VIIA (MYO7A) and usherin (USH2A) in Spanish patients with Usher syndrome types I and II, respectively. *Hum Mutat* 2002; 20:76-7.
38. Nuutila A. Dystrophia retinae pigmentosa-dysacusis syndrome (DRD): a study of the Usher or Hallgren syndrome. *J Genet Hum* 1970;18:57-88.
39. Pieke-Dahl S, Moller CG, Kelley PM, Astuto LM, Cremers CW, Gorin MB, Kimberling WJ. Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II: localisation to chromosome 5q. *J Med Genet* 2000;37:256-62.
40. Sankila E, Pakarinen H, Aittomaki K, et al. Assignment of Usher syndrome type III (USH3) gene to chromosome 3q. *Hum Mol Genet* 1995;4:93-98.
41. Smith RJH, Lee EC, Kimberling WJ, Daiger SP, Pelias MZ, Keats BJB, Jay M, Bird A, Reardon W, Guest M, Ayyagari R, Hejtmancik JF. Localization of two genes for Usher syndrome type I to chromosome 11. *Genomics* 1992;14:995-1002.
42. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frias JL, Alvira G, Vergara O, et al. Usher syndrome: results of a screening program in Columbia. *Clin Genet* 1991;40:304-11. Usher C. On the inheritance of retinitis pigmentosa with note of cases. *Roy London Ophthalmol Hosp Rep* 1914;14:130-136.
43. Vernoni M. Usher's syndrome-deafness and progressive blindness. *J Chronic Dis* 1969;22:133-151.
44. Verpy E, Leibovici M, Zwaenepoel I, Liu XZ, Gal A, Salem Mansour A, Blanchard S, Kobayashi I, Keats BJ, Slim R, Petit C. A defect in harmonin, a PDZ domain-containing protein expressed in the inner ear sensory hair cells, underlies Usher syndrome type 1C. *Nat Genet* 2000; 26:51-5.
45. Von Graefe. Exceptionelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei pigmententartung der Netzhaut. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1858;4:240-253.
46. Wayne S, Der Kaloustian VM, Schloss M, Polomeno R, Scott DA, Hejtmancik JF, Sheffield VC, Smith RJ. Localization of the Usher syndrome type 1D gene (Ush1D) to chromosome 10. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1689-92.
47. Wayne S, Lowry RB, McLeod DR, Knaus R, Farr C, Smith Localization of the Usher syndrome type 1F to chromosome 10. *Am J Hum Genet* 1997;61:A300.
48. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, Mburu P, Varela A, LeVilliers J, Weston MD, Kelley PM, Kimberling WJ, Wagenaar M, Levi-Acobas F, Larget-Piet D, Munnich A, Steel KP, Brown SDM, Petit C. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature* 1995;374:60-1.
49. Weston MD, Eudy JD, Fujita S, Yao S, Usami S, Cremers C, Greenberg J, Ramesar R, Martini A, Moller C, Smith RJ, Sumegi J, Kimberling WJ, Greenburg J. Genomic structure and identification of novel mutations in usherin, the gene responsible for Usher syndrome type IIa. *Am J Hum Genet* 2000;66:1199-210.
50. Weston MD, Lujendijk MW, Humphrey KD, Moller C, Kimberling WJ. Mutations in the VGLR1 gene implicate Gprotein signaling in the pathogenesis of Usher syndrome type II. *Am J Hum Genet* 2004;74:357-66.

Impacto en la calidad de vida y caracterización de los pacientes con Poliposis Nasal del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007

Dr. César Casanova G., Dra. María S. Fernández L., Dra. Virginia Petoia R., Dra. Rosaria Sano F., Dra. Johanna Sembergman

RESUMEN

La poliposis nasal se puede definir como un proceso inflamatorio crónico de la mucosa de las fosas nasales y los senos paranasales de etiología aun desconocida, con frecuencia asociada a enfermedades sistémicas. Su prevalencia en la población general oscila entre 1 y 4 %.

Sus síntomas son obstrucción nasal, rinorrea, alteraciones en el olfato y cefaleas en severidad variable. Dichos síntomas suelen causar problemas de sueño, irritabilidad, dificultades para el desempeño familiar y laboral que afectan la calidad de vida. Con el fin de cuantificar dicha afectación se llevo a cabo un estudio descriptivo de corte prospectiva que permitiera conocer la situación de los pacientes que acudieron al servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas en el período 2000-2007.

Se empleó la encuesta RSDI (Rinosinusitis Disability Index) adaptada y modificada, y para la cual se aplico una escala visual analógica (EVA) con la finalidad de otorgarle un valor mensurable a dichos síntomas, igualmente se registraron los datos referentes a las características individuales de los pacientes como edad y sexo, de forma tal que permitiera realizarse el seguimiento y modificaciones con la terapéutica aplicada.

Del universo de 128 pacientes agrupados por edad y sexo el mayor porcentaje (31,25%) corresponde al grupo etario comprendido entre los 30-39 años, con 56,25% del sexo masculino sobre el total estudiado. El síntoma predominante fue la obstrucción nasal, encontrándose en todos los pacientes y su severidad fue catalogada de moderada a severa por 66,40% de los individuos, para los cuales interfería de manera moderada el desempeño de las actividades diurnas hasta en un 39,84% de los casos. La modalidad terapéutica mas implementada fue la quirúrgica, variando los procedimientos desde polipectomía simple hasta etmoidectomías totales, con una media de control satisfactorio mayoritaria en números absolutos.

La poliposis nasal como entidad crónica e incapacitante permanece aun como objeto de estudios futuros, se evidencia de gran utilidad clínica el uso de encuestas y test estandarizados como métodos de estudios alternativos. La serie presentada demuestra un impacto marcado en la actividad diaria de los pacientes, siendo objeto de estudios futuros su repercusión en la economía. No se pudo observar diferencias significativas por género, así como correlacionar a largo plazo el grado de mejoría entre los distintos procedimientos quirúrgicos.

INTRODUCCIÓN

Los datos de que se dispone acerca de la rinosinusitis crónica (RSC) son limitados y el propio cuadro patológico esta mal definido. De hecho, la información disponible es difícil de interpretar y de extrapolar. Aunque son considerablemente útiles, los documentos de consenso sobre la RSC y la poliposis nasal publicados hasta ahora no responden a diversas preguntas relevantes que permitirían unificar la información y los conceptos actuales existentes en los campos de epidemiología, el diagnóstico, el tratamiento y la investigación, por si fuera poco, ninguno de estos documentos se basa en pruebas científicas.

Existe un interés considerable por unas guías que permitan implementar conductas asistenciales cuya eficacia se haya demostrado. Para que pueda mejorar la atención a los pacientes, las guías deben ser informativas, sencillas, y fáciles de aplicar, y en un formato que permita que se divulguen ampliamente.

La medicina basada en pruebas científicas es una herramienta básica para la preparación de guías. Por otro lado, también es importante la implementación de las guías.

La European Academy of Allergology and Clinical Immunology ha designado a un grupo de trabajo cuyo cometido es considerar lo que se conoce acerca de la RSC y de los pólipos nasales, ofrecer recomendaciones basadas en pruebas científicas sobre el diagnóstico y el tratamiento y determinar el modo en que puede progresar la investigación en este campo.

Los pólipos nasales y la RSC se suelen englobar dentro de una única entidad patológica, ya que parece imposible diferenciar claramente ambos cuadros. En consecuencia, se considera que la poliposis nasal (PN) constituye un subgrupo dentro de las RSC. Frente a ello, se plantea la pregunta de por qué aparece tumefacción de la mucosa en los pacientes con poliposis y no en todos los que presentan RS. Es posible que esto indique que la mucosa de los pacientes afectados por pólipos tiene alguna propiedad que aun no se ha identificado.

A pesar de la elevada prevalencia y de la significativa morbilidad de la RSC y de las PN, solo se dispone de un conjunto limitado de datos precisos sobre su epidemiología. Este problema se debe sobre todo a que no se dispone de una definición de RSC aceptada uniformemente. Además los criterios para la selección de los pacientes difieren mucho entre los distintos estudios epidemiológicos, lo cual dificulta aun más las comparaciones.

La poliposis nasal como gran parte de las enfermedades crónicas nasales sus síntomas suelen causar a los enfermos problemas de sueño, irritabilidad, problemas de relación sociolaboral y familiar que pueden llegar impactar profundamente la calidad de vida. Aunque la mortalidad debida a la poliposis nasal es prácticamente inexistente, la morbilidad es bastante apreciable para todos aquellos que tratamos a enfermos con esta enfermedad. Por lo tanto, nuestra primera obligación debe ser ayudarles a mejorar su calidad de vida. Existen dos tipos de cuestionarios de calidad de vida: los específicos [Rhinoconjuntivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), RinoSinusitis Disability Index (RSDI), Chronic Sinusitis Survey score (CSSS), SinoNasal Outcome Test-16 (SNOT-16)], que están enfocados sobre los síntomas nasales y su gravedad; y los genéricos (Nottingham Health Profile (NHP), Euroqol 5-D, SF-36 Health Survey), que como su nombre indica pueden ser aplicados a múltiples enfermedades crónicas. La ventaja de los cuestionarios genéricos es que permite comparar varias enfermedades crónicas no relacionadas.

Sin embargo, los cuestionarios específicos valoran de forma más exacta la alteración en la calidad de vida de los enfermos debida a la enfermedad que se está estudiando.

Piccirillo *et al.* y Gliklich *et al.* han utilizado el SF-36 para medir el impacto en la calidad de vida de los enfermos con sinusitis crónica. Este test ha sido validado en varios países y, posiblemente, es el más utilizado para valorar la calidad de vida en pacientes con patología nasal. Últimamente, Alobid *et al.* han utilizado este test para el estudio de la calidad de vida en los pacientes con poliposis nasal.

El RSDI ha sido desarrollado a partir de los trabajos sobre calidad de vida en pacientes con sordera, acúfenos, etc. Este test está compuesto de 30 preguntas agrupadas en 3 dominios: físico (9 preguntas), funcional (11 preguntas) y emocional (10 preguntas). Cada una de las preguntas tiene una valoración del 0 al 4 según el grado de afectación. Cuanta mayor puntuación mayor gravedad. El test presenta al final una valoración global de la calidad de vida que va de 1 a 7. En este caso también cuanto mayor puntuación mayor afectación en la calidad de vida. Para lograr los objetivos de nuestro trabajo se presentó una adaptación al español del RSDI y se facilitó su comprensión a fin de validar el mismo como herramienta habitual en la evaluación del paciente con poliposis nasal.

Los pacientes con poliposis nasal presentan fundamentalmente congestión y secreción nasal; además, en más del 75% de los individuos disminuye el olfato. La calidad de vida se compromete significativamente, más que en pacientes con rinitis alérgica perenne. Es frecuente que los sujetos con poliposis nasal también tengan asma, hipersensibilidad a la aspirina o fibrosis quística. Aunque se desconoce la fisiopatología del trastorno, la inflamación eosinofílica representa un hallazgo patognomónico en la mucosa nasal. Asimismo, los trabajos mostraron aumento de la liberación de interleuquinas (IL) que inhiben la apoptosis de eosinófilos, por ejemplo, IL-3, IL-5, factor estimulante de colonias de macrófagos e interferón gamma, citoquinas inflamatorias que producen bloqueo de los senos paranasales y, por último, pólipos. La colonización bacteriana también es un factor patogénico importante. El tratamiento de la poliposis nasal está destinado a reducir o eliminar estas estructuras, incrementar la permeabilidad de la vía aérea, restaurar el olfato y debe procurar evitar la recidiva.

Los objetivos fundamentales en el tratamiento de la poliposis son: restablecer el flujo respiratorio nasal, la normal ventilación y drenaje de los senos paranasales, restaurar el sentido del olfato y evitar la recidiva. El tratamiento de la poliposis es fundamentalmente médico, mediante el uso de corticosteroides tópicos y sistémicos. La cirugía se reserva para aquellos casos en que el tratamiento médico no es eficaz y se suele acompañar, no obstante, de corticoterapia preoperatoria y

postoperatoriamente para evitar o retrasar en lo posible las recidivas.

Hoy día hay consenso en que la cirugía endoscópica nasal (CEN) es el procedimiento quirúrgico de elección. Existen múltiples publicaciones acerca de las diferentes variantes de CEN usadas y sus resultados. Se podrían resumir en dos filosofías: una cirugía funcional en la que se extirpa solamente el tejido patológico, o un abordaje más radical en el que se extirparía toda la mucosa etmoidal, alegando los defensores de ésta última que este método reduciría la tasa de recidiva sin aumentar las complicaciones. En un intento para corroborar esto último, se adoptó como conducta la etmoidectomía parcial o total según el caso, en la mayoría de nuestros pacientes, y de igual forma se incluyó esta variable como objeto de estudio, para finalmente de manera comparativa, evaluar su eficacia e impacto en la mejora de los síntomas, y su consiguiente relación con la calidad de vida.

En la revisión de la literatura de los pacientes operados por CEN aparecen series de pacientes con un escaso seguimiento, con una miscelánea de patologías o con diversos sistemas de tratamiento quirúrgico y médico. Todo ello hace difícil evaluar estos resultados, razón de peso para aportar una casuística nueva a la literatura que ayude a unificar criterios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los participantes fueron reclutados voluntariamente, del grupo de pacientes con un diagnóstico comprobado de poliposis que asistieron a consulta del servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas y de aquellos que acudieron al llamado vía telefónica y que se presentaron para la aplicación de la encuesta, todos tomados del periodo comprendido entre enero de 2000 y julio de 2007.

Hemos utilizado el test de calidad de vida publicado por Benninger y Senior en 1997 (RSDI). Entendemos que la valoración que dicho test hace sobre la calidad de vida en enfermos con rinosinusitis crónica es útil para estudiar también a los enfermos con poliposis nasal por dos motivos: primero, gran parte de los enfermos con poliposis nasal tienen una rinosinusitis crónica asociada y, segundo, puede variar cuantitativamente el grado de afectación de la calidad de vida pero no el tipo de preguntas que debemos presentar al enfermo con esta patología, no obstante al revisar el mismo se modificó su extensión, tratando de simplificarlo y adaptarlo a la idiosincrasia de nuestros pacientes.

Los pacientes completaron el cuestionario durante la consulta o en un intervalo de esta. Junto con este

cuestionario, se entrega otro más general que incluye los datos de filiación del paciente, un test orientado a valorar los síntomas mayores de la enfermedad (obstrucción nasal, rinorrea, alteraciones del olfato y cefalea) mediante la utilización de una escala visual analógica (EVA).

La gravedad total del cuadro se determina mediante EVA, y según los resultados obtenidos (0-10) se definen los siguientes grados:

LÉVE= EVA 0-4 MODERADO=EVA 5-7 Y GRAVE=EVA 8-10

Para evaluar la gravedad total, se le pide al paciente que indique en una EVA la respuesta a la pregunta: ¿Qué incomodidad le provocan sus síntomas de rinosinusitis/poliposis?

Ninguna incomodidad | 10 cms. | Incomodidad máxima

RESULTADOS

De la serie estudiada de 128 pacientes con diagnóstico de poliposis comprobada clínica e imagenológicamente, la distribución demográfica de los pacientes que acudieron a la consulta de Otorrinolaringología del Hospital Vargas de Caracas en el periodo 2000-2007, mostró un leve predominio en el sexo masculino (72 individuos, 56%) sobre el femenino (56 individuos, 44%) de los cuales más de la mitad (52%) se ubican en el grupo etareo comprendido entre los 21-40 años.

La viabilidad del cuestionario fue comprobada ya que la totalidad de los encuestados pudo completarlo sin contratiempos.

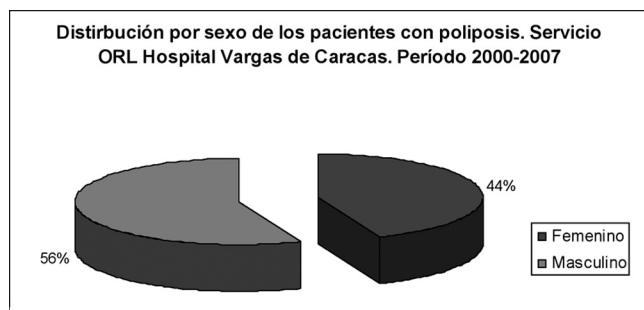
Los síntomas de presentación más frecuentes fueron la obstrucción nasal, que se presentó en todos los individuos y cuya severidad fue catalogada de moderada a acentuada en 66% de los casos, seguido por hiposmia la cual fue leve en casi todos los estudiados (92%) y rinorrea, referida en un 42 % y con inconstancia en su intensidad

Se observó gran variabilidad de respuestas a aquellas preguntas dirigidas a evaluar el grado de afectación de la enfermedad en estudio, sobre el estado de atención y concentración, sin ofrecer resultados contundentes. Al evaluar la afectación de la poliposis nasal sobre los ciclos de sueño y vigilia, resalta la similitud de respuestas entre las preguntas sobre fatiga diurna y alteración en la calidad del sueño, lo que permitió graficarlas de forma conjunta y reportando un impacto de moderado a severo en 55 % de los casos.

Las mayores diferencias se observaron en el desempeño de la actividad sexual, resaltando una marcada disfunción en la misma, donde 72 % de los encuestados refirió un impacto severo.

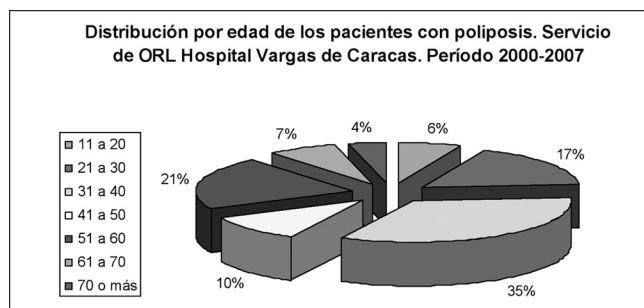
De manera global el estudio reporto que en 76 % de los casos, la poliposis nasal produce una incapacidad en grado moderado a severo sobre la actividad diaria. Al cierre de la evaluación cerca de la mitad de los encuestados permanecía sin afectación después de la terapéutica implementada, y un 22 % con limitación leve, los casos referidos como impacto negativo en grado moderado a severo coincidieron con la persistencia o recidiva de la enfermedad.

Cuadro N° 1 Distribución por sexo de los pacientes con poliposis nasal. Servicio de ORL Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007



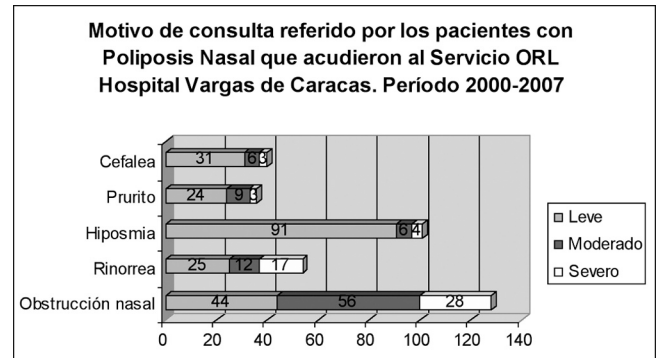
Fuente. Archivo de Historias Médicas. Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007

Cuadro N° 2 Distribución por edad de los pacientes con poliposis en el servicio de ORL Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007



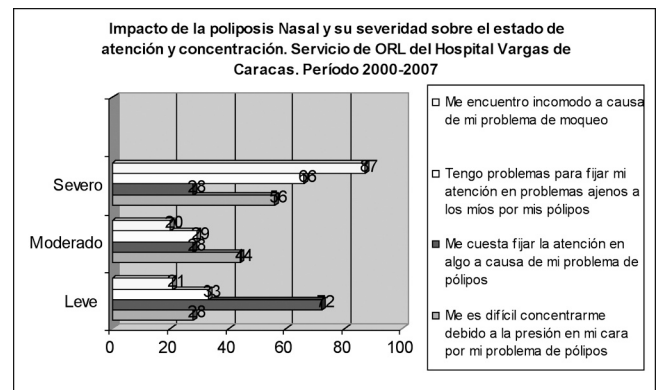
Fuente. Archivo de Historias Médicas. Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007

Cuadro N° 3 Principales síntomas y motivo de consulta referido por los pacientes con Poliposis Nasal que acudieron al Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007



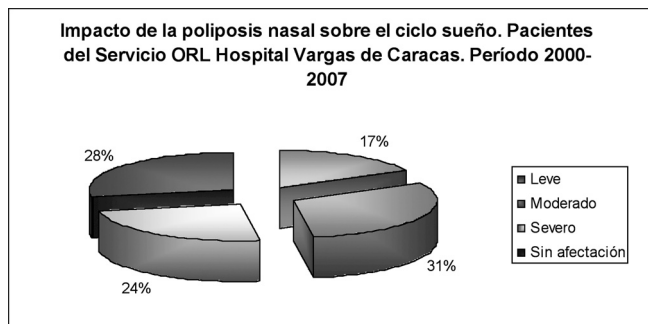
Fuente: Encuesta de RSDI (Rinosinusitis Disability Index) modificada por el Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas dirigida al presente estudio.

Cuadro N° 4 Impacto de la Poliposis Nasal y su severidad sobre el estado de atención y concentración. Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007



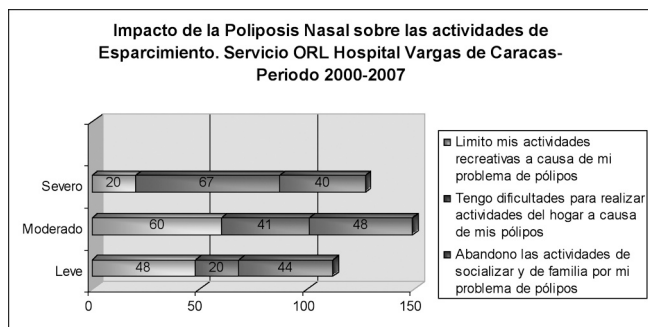
Fuente: Encuesta de RSDI (Rinosinusitis Disability Index) modificada por el Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas dirigida al presente estudio.

Cuadro N° 5 Impacto de la Poliposis Nasal sobre el ciclo sueño. Pacientes del Servicio ORL del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007



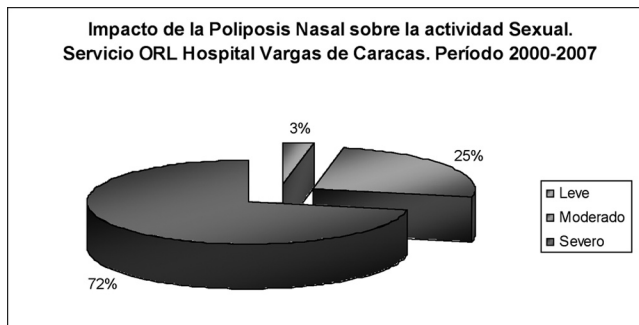
Fuente: Encuesta de RSDI (Rinosinusitis Disability Index) modificada por el Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas dirigida al presente estudio.

Cuadro N° 6 Impacto de la Poliposis Nasal y su severidad sobre las actividades de esparcimiento. Servicio ORL del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007



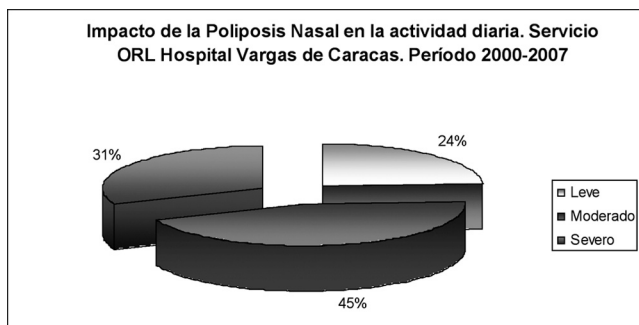
Fuente: Encuesta de RSDI (Rinosinusitis Disability Index) modificada por el Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas dirigida al presente estudio.

Cuadro N° 7 Impacto de la Poliposis Nasal sobre la actividad Sexual. Servicio ORL del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007
Pregunta: Mi actividad sexual esta afectada a causa de mi problema de pólipos



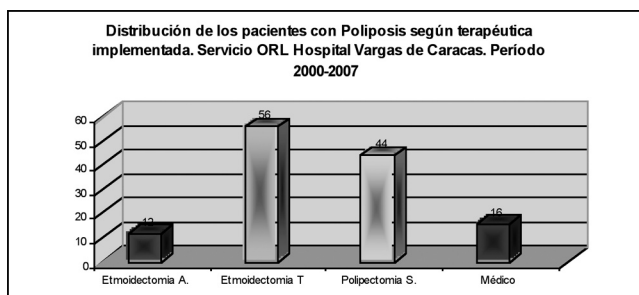
Fuente: Encuesta de RSDI (Rinosinusitis Disability Index) modificada por el Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas dirigida al presente estudio.

Cuadro N° 8 Impacto de la Poliposis Nasal en la actividad diaria. Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007
Pregunta: Indique de forma global el grado de severidad y disfunción de su problema nasal



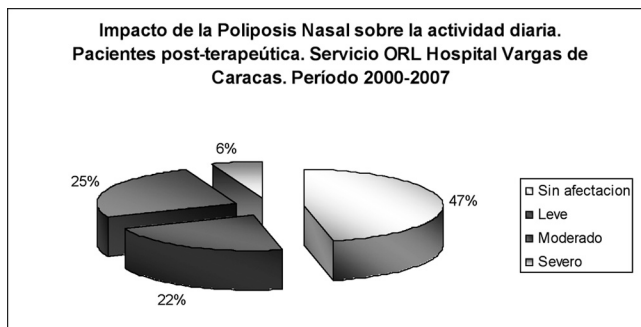
Fuente: Encuesta de RSDI (Rinosinusitis Disability Index) modificada por el Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas dirigida al presente estudio.

Cuadro N° 9 Distribución de los pacientes con Poliposis según terapéutica implementadas. Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007.



Fuente. Archivo de Historias Médicas. Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007

Cuadro N° 10 Impacto de la Poliposis Nasal en la actividad diaria. Pacientes post-terapéutica Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas. Período 2000-2007
Pregunta: Indique de forma global el grado de severidad y disfunción de su problema nasal, posterior al tratamiento recibido.



Fuente: Encuesta de RSDI (Rinosinusitis Disability Index) modificada por el Servicio de ORL del Hospital Vargas de Caracas dirigida al presente estudio.

CONCLUSIONES

El RinoSinusitis Disability Index (RSDI) es un test válido para valorar la calidad de vida de los pacientes con poliposis nasal. La revisión de la literatura disponible en la actualidad, ilustra la escasez de información precisa sobre la epidemiología de las Rinosinusitis Crónica y las Poliposis Nasal, y destaca la necesidad de que se lleven a cabo investigaciones a gran escala para determinar la prevalencia e incidencia de estas alteraciones. El presente estudio quiere contribuir a que se pueda progresar significativamente en el diseño de estrategias diagnósticas y terapéuticas aplicables a los pacientes afectados

En resumen, los hallazgos de esta encuesta demuestran que la poliposis nasal tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida, función emocional, productividad y la habilidad para realizar las actividades diarias. Al examinar los patrones de tratamiento sugiere que la aproximación quirúrgica puede ser la alternativa más adecuada para producir un alivio más prolongado o incluso una cura definitiva, no obstante el tipo de estudio no abarca en mayor profundidad este aspecto, ameritando por lo tanto nuevas investigaciones que ahonden al respecto.

Actualmente el tratamiento de los pólipos nasales solo puede considerarse paliativo pues el control de la enfermedad no siempre es posible y son frecuentes las recidivas, incluso en los casos a priori de mejor pronóstico.

En general, el tratamiento de la poliposis nasal se basa en una estrategia de tratamientos médicos y eventualmente quirúrgicos. Sea cual sea la técnica quirúrgica empleada, ésta no garantiza la no recidiva de los pólipos, ya que es difícil asumir que al extirpar una mucosa enferma la que la sustituya sea sana; pero también es sorprendente que después de la cirugía algunos pacientes no presenten recidivas de los pólipos. Quizás, en caso de existir circunstancias etiopatogénicas infecciosas o mecánicas, al ser solucionadas por un drenaje y aireación de las fosas y de los senos paranasales sea suficiente motivo para eliminar o mejorar la poliposis. Aunque la cirugía parcial limitada a unos pocos pólipos suele ser solo un alivio parcial con una rápida recidiva, tampoco se ha visto que una cirugía muy amplia y agresiva suponga la curación de la enfermedad.

Aún cuando la encuesta provee un punto de vista interesante de abordar la dimensión humana de la enfermedad de poliposis nasal, acarrea consigo ciertas limitaciones como los sesgos de selección de los pacientes que responden el cuestionario. Aquellos pacientes con síntomas o clínica más acentuados pudieron particularmente estar más motivados a participar que aquellos con síntomas más leves o adecuadamente controlados. Además; la incidencia e impacto de la poliposis nasal pueden ser mayor en una población abierta que la que puede arrojar la presente muestra.

Finalmente, al comparar los resultados con estudios análogos como los de A. Toledano, C. Herráiz en España y el de A. Shedden en Norteamérica se observaron rangos similares a los encontrados por nuestro estudio.

Anexo 1

VALIDACIÓN DEL RDSI EN POLIPOSIS NASAL

Test de discapacidad por poliposis (PDI)

El objetivo de este test consiste en identificar los problemas que usted tiene en la vida diaria debido a sus pólipos nasales. Sólo cabe una respuesta por pregunta. Responda a cada pregunta relacionándola con su poliposis.

1. Limito mis actividades recreativas a causa de mi problema de pólipos:
2. Me siento cansado a causa de mi problema de pólipos:
3. No duermo bien a causa de mi problema de pólipos:
4. Abandono las actividades de socializar y de familia por mis problemas de pólipos:
5. Me encuentro incómodo o molesto a causa de mi problema de moqueo crónico por mis pólipos:

6. Me es difícil concentrarme debido al dolor/presión en mi cara por mi problema de pólipos:
7. Me cuesta fijar la atención en algo a causa de mi problema de pólipos:
8. Tengo dificultades para realizar el trabajo de casa o del jardín a causa de mi problema de pólipos:
9. Evito las actividades sociales y laborales a causa de mi problema de pólipos:
10. Me siento deprimido a causa de mi problema de pólipos:
11. Tengo problemas para fijar mi atención en problemas ajenos a los míos o en otras cosas por mis pólipos
12. Mi actividad sexual está afectada a causa de mi problema de pólipos:

Por favor, marque una puntuación global del grado de severidad y/o incapacidad de su problema nasal:

Normal |—————| Insoportable

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Utilidad del cuestionario RSDI para la valoración de la calidad de vida en pacientes con poliposis nasal. A. Toledano, C. Herráiz. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 401-404
- J. L. Llorente, a. Martínez-farreras, J. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 102-109 Poliposis nasal: resultados a los 5 años tras cirugía endoscópica nasal
- Eli O. Meltzer, Daniel L. Hamilos THE JOURNAL OF Allergy AND Clinical Immunology VOLUME 114 NUMBER 6 Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care.
- Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life. Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 2005;60:452-8.
- Birch DS, Saleh HA, Wodehouse T, Simpson IN, MacKay IS. Assessing the quality of life for patients with chronic rhinosinusitis using the "rhinosinusitis disability index". *Rhinology* 2001;39:191-196.
- Benninger MS, Senior BA. The development of the rhinosinusitis disability index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-1179.
- Rowe Jones JM, Mackay IS. Management of nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;6:41-46.
- Llorente JL. Pólipos nasales. En: *Tratado de Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. Tomo I. Proyectos Médicos S.L. Madrid. 1999:527-37.
- Arthur Shedden. Impact of nasal Congestion on Quality of Life and Work Productivity in Allergic Rhinitis. *Treat Respir Med* 2005 (6) 439-446
- Acta Otorrinolaringológica Española*. 2005, 56 (Supl.2) Declaración Europea de Consenso sobre Rinosinusitis y Poliposis Nasal
- Round Table Discusión. The health and economic impact of rhinitis. *Am J mnag Care*. 1997; 3, S8-S18
- The Allergy report. Milwaukee (WI): American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Inc. 2000. Availabel from URL: <http://www.theallergyreport.org/repotindex.html> [Accessed 2005 Oct 31]
- Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 77-83
- Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking oto-laryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104-109.
- Smith TL, Rhee JS, Loehrl TA, Burzynski ML, Laud PW, Nattinger AB. Objective testing and quality of life evaluation in surgical candidates with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17:351-356.
- Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(suppl):S1-7.
- Jakowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 160-3.
- Holmberg K, Karlsson G. Pólipos nasales: ¿tratamiento médico o quirúrgico? *Clin Exp Allergy* 1996; 26 (Supplement 3): 23-30.
- Position statement on nasal polyps. *Rhinology* 1994; 32: 126.
- Larsen P, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991; 101: 305-12.
- Rhee JS, Book DT, Burzynski M, Smith TL. Quality of life assessment in nasal airway obstruction. *Laryngoscopie* 2003;113:1118- 1122.
- Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjerne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:224-8.
- Benninger M, Ferguson B, Hadley J, Hamilos D, Kennedy D, Lanza D, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(suppl):S1-32.

Carcinoma Epidermoide de Pabellón Auricular: Reporte de un Caso.

Oswaldo Villalobos *, Xiomara Villalobos**, Oscar Acosta***, Marines Azocar***, Evelyn Gavidia***

RESUMEN

El carcinoma epidermoide es un tumor maligno que surge de los queratinocitos de la epidermis. Crece de forma destructiva y metastatiza principalmente por vía linfática. Más frecuente en hombres de piel y ojos claros, mayores de 60 años. Es el segundo cáncer cutáneo en frecuencia, después del basocelular. Factores predisponentes: la radiación ultravioleta, en primer lugar, pero también radiaciones ionizantes, quemaduras, úlceras o lesiones dermatológicas crónicas, tabaco y mal estado dentario (en el carcinoma de labio), inmunosupresión, infección viral por VIH, etc. Suele aparecer como una lesión úlcero-costrosa de fondo vegetante sobre una base indurada, a veces dolorosa al tacto. La localización más frecuente es cara, labio, dorso de manos y antebrazos, pabellón auricular, pero puede aparecer en casi cualquier lugar.

CASO CLÍNICO: Paciente femenino de 43 años de edad, piel morena, sin antecedentes patológicos positivos, quien presenta lesión en pabellón auricular izquierdo de 4 años de evolución, crecimiento lento, no doloroso, de aspecto descamativo ulcerado, sin afectación de ganglios regionales, resistente a tratamiento convencional, quien se le toma biopsia reportando carcinoma epidermoide.

CONCLUSIÓN: El carcinoma epidermoide representa el 6% del total de neoplasias de piel, y segundo en las neoplasias de pabellón auricular, es más frecuente en varones de raza blanca y mayores de 60 años con metástasis a ganglios linfáticos regionales. El diagnóstico se corrobora con biopsia y se complementa con TAC para descartar afectación maligna de oído medio. El tratamiento es quirúrgico con resección y márgenes de seguridad.

PALABRAS CLAVES: Carcinoma, Epidermoide, Auricular.

SUMMARY

The epidermoide carcinoma is a malignant tumor that arises from the keratinocytes of epidermis. It grows mainly of destructive and metastatiza form by lymphatic route. More frequent in men of skin and clear, greater eyes of 60 years. It is the second cutaneous cancer in frequency, after basocelular. Predisponentes factors: the ultraviolet radiation, in the first place, but also ionizing radiations, chronic burns, ulcers or dermatológicas injuries, tobacco and badly been dental (in the lip carcinoma), immunosupresión, viral infection by VIH, etc. Usually it appears as a úlcero-costrosa injury of vegetating bottom on a indurada, sometimes painful base to the tact. The most frequent location is expensive, lip, back of hands and forearms, auricular pavilion, but can appear in almost any place.

CLINICAL CASE: Feminine patient of 43 years of age, skin brown, without positive pathological antecedents, who presents/displays injury in left auricular pavilion of 4 years of evolution, slow growth, nonpainful, of ulcerado, without affectation of regional ganglia, resistant descamativo aspect to conventional treatment, that takes biopsy him reporting epidermoide carcinoma.

CONCLUSION: The epidermoide carcinoma represents 6% of the total of neoplasias of skin, and second in neoplasias of auricular pavilion, is but frequent in greater men of white race and of 60 years with metástasis to regional lymphatic ganglia. I diagnose is corroborated with biopsy and it is complemented with TAC for discarding of malignant affectation of average ear. The treatment is surgical with resección and safety margins.

KEY WORDS: Carcinoma, Epidermoide, Earpiece.

INTRODUCCION

El carcinoma epidermoide es un tumor maligno que surge de los queratinocitos de la epidermis. Crece de forma

* Jefe del Servicio de ORL del HUM.
** Médico Adjunto del Servicio de ORL del HUM.
*** Médicos Residentes del Postgrado de ORL del HUM.

destruccion y metastiza principalmente por via linfatica. Mas frecuente en hombres de piel y ojos claros, mayores de 60 años. Es el segundo cancer cutaneo en frecuencia, despues del basocelular. Factores predisponentes: la radiacion ultravioleta, en primer lugar, pero tambien radiaciones ionizantes, quemaduras, ulceras o lesiones dermatologicas cronicas, tabaco y mal estado dentario (en el carcinoma de labio), inmunosupresion, infeccion viral por VIH, etc. Suele aparecer como una lesion ulcerocostrosa de fondo vegetante sobre una base indurada, a veces dolorosa al tacto. La localizacion mas frecuente es cara, labio, dorso de manos y antebrazos, pabellon auricular, pero puede aparecer en casi cualquier lugar. El carcinoma epidermoide representa el 6% del total de neoplasias de piel, y segundo en las neoplasias de pabellon auricular, es mas frecuente en varones de raza blanca y mayores de 60 años con metastasis a ganglios linfaticos regionales. El diagnostico se corrobora con biopsia y se complementa con TAC para descartar de afectacion maligna de oido medio. El tratamiento es quirurgico con reseccion y margenes de seguridad.

El carcinoma epidermoide predomina en las zonas expuestas directamente al medio externo como helix, antehelix y trago, mientras que el basocelular lo hace mayoritariamente en la region retro auricular. El conducto auditivo externo desarrolla tumores usualmente epidermoides, muy raramente adenocarcinomas. Se le atribuye etiologia subsiguiente a infecciones cronicas de larga evolucion con secrecion purulenta, aunque no existe sustento cientifico.

La neoplasia tiende a localizarse en dicha zona por largo tiempo, debido a que el componente cartilaginoso y oseoso detiene su expansion.

Finalmente la invasion se produce incluyendo el timpano y comprometiendo al oido medio.

La cirugia es el medio electivo de tratamiento. La extension de ella dependera del compromiso de la neoplasia; reseccion total del mastoideo, reseccion parcial o total del hueso temporal, son operaciones indicadas; la radioterapia complementaria y la quimioterapia, son elementos coadyuvantes.

El pronostico de sobrevivencia es malo, alcanzando apenas el 25%.

Patogenesis: Genetica: Los individuos de piel clara con baja proteccion de melanina y piel sensible (tipo I y II), Radiacion: La exposicion a los ultravioletas durante la vida es un factor importante, Radiodermatitis cronica con rayos X, Efectos cronicos del calor (cancer Kangri), Cambios

cutaneos degenerativos e inflamatorios cronicos: Lesiones pre-neoplasicas, Cicatrices a tension, Cicatrices de quemaduras, Cicatrices esclerosadas de lupus vulgar, Ulceras de larga evolucion (ulcera de Marjolín), Fistulas persistentes. La malignizacion de las ulceras avanzadas tras radiacion es del 7.07%, y en casos de ulceras con otros origenes del 0.81%, Carcinogenos quimicos: Alquitrán, Arsénico, Asbesto, Aceite de parafina, Inmunosupresion: En receptores de aloinjertos, Inmunodeprimidos, Infecciones viricas: Papilomavirus humano. Menos frecuente que el Ca. Basocelular (relacion 1:10). Mayor frecuencia en hombres, debido al trabajo al aire libre, sobre todo en poblacion rural. La forma mas frecuente ocurre en la transicion de la piel a la mucosa y en la misma mucosa. La edad de presentacion es entre 60 y 80 años, pero es inferior en paises soleados.

Localizacion topografica: cara (labio inferior), pabellon auricular, manos, brazos, genitales y mucosas. Tendencia a metastizar via linfatica. Curso progresivo. Lesion anterior precancerosa: dermatitis solares cronicas, queratosis solares o seniles, cicatrices cronicas, queilitis, leucoplasia, radiodistrofias, etc. Lesiones ulcerosas con bordes y paredes duras, bordes mamelonados o verrugosos; pueden aparecer como nodulos unicos o multiples, recubiertos por escamas o exudado fetido.

El diagnostico diferencial seria Queratosis actinicas, Queratoacantoma, Verruga vulgar, Enfermedad de Bowen, Carcinoma basocelular, Queratosis seborreica, Disqueratoma verrugoso, Melanoma maligno amelanotico, Tumores de Merkel, Tumores de foliculos de las glandulas sebaceas, sudoriparas exocrinas o apocrinas y de los foliculos pilosos terminales.

El tratamiento: Electrocirugia, Cirugia por escision, Radioterapia, Quimioterapia, Inmunoterapia. La evolucion y pronostico a menudo se inician en la epidermis como un carcinoma "in situ", despues de un tiempo pueden hacerse invasivos localmente, destructivos y metastizantes por via linfatica.

El pronostico depende de la localizacion, tamaño y grado de diferenciacion. Hasta un tamaño de 2-3 cm. pueden ser curados el 90%.

Cuanto mayor sea el grado de diferenciacion menor tendencia a metastizar. Sin embargo si la localizacion es el pabellon auricular el pronostico de sobrevivencia es malo, alcanzando apenas el 25%.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 44 años de edad, de

raza mezclada y piel morena, natural y procedente de la localidad, sin antecedentes patológicos positivos para su enfermedad actual, quien acude al servicio de otorrinolaringología del hospital universitario de Maracaibo, y consulta por presentar lesión de aspecto granulomatoso a nivel del pabellón auricular izquierdo, no dolorosa, de aproximadamente 4 años de evolución, que se ha extendido rápidamente en los últimos 4 meses, por lo cual acude y es evaluada. Niega todo tipo de antecedentes patológicos como diabetes, enfermedades cutáneas previas, otitis externas o medias anteriores y/o repetidas, exposición a radiaciones, químicos o patologías oncológicas sistémicas diagnosticadas. Además niega disminución significativa de la agudeza auditiva en el oído afectado. Al examen físico ORL presenta aumento de volumen a nivel del pabellón auricular izquierdo, con lesión de aspecto granulomatoso, de color violáceo, que abarca hélix, antihelio, concha, trago (Anexo 1, 2, 3).

El lóbulo auricular prácticamente no existe al momento del examen. Sin dolor a la palpación ni movilización del pabellón auricular. El CAE no se observa tomado por la lesión y a la otoscopia se evidencia una membrana timpánica translúcida e indemne, sin infección bacteriana o micótica activa para el momento de la consulta. No se evidencia adenopatías cervicales superficiales ni profundas ipsilateral o contra laterales.

El resto del examen físico ORL o general se encuentra dentro de los límites normales.

Se realiza toma de muestra de la lesión para biopsia y estudio anatomopatológico, el cual describe los siguientes resultados:

1. Carcinoma Epidermoide queratinizante bien diferenciado
2. Bordes de resección quirúrgica lateral y profunda tomada por la lesión neoplásica.

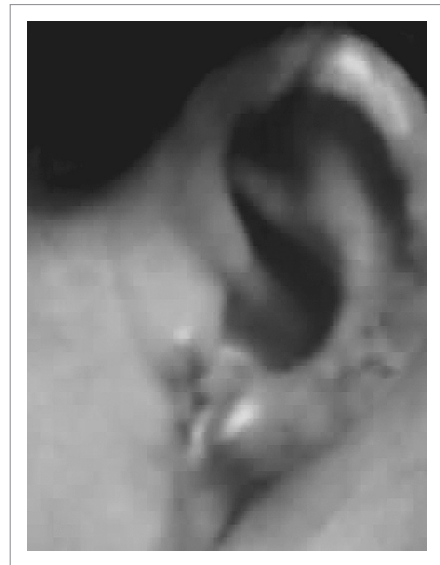
Se solicita tomografía axial computarizada de oído y de cuello, para descartar lesión o invasión carcinomatosa al oído medio y/o probables metástasis ganglionares cervicales.

DISCUSION

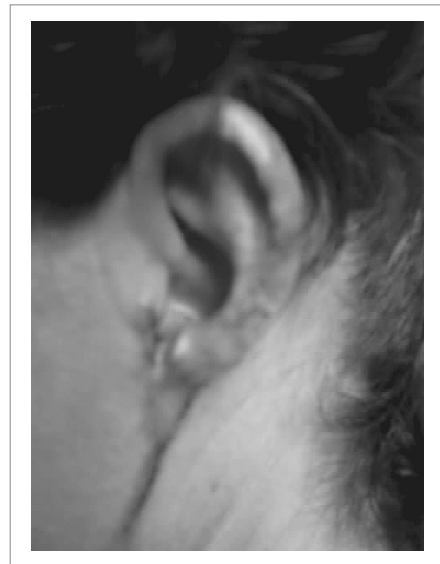
A pesar de que el carcinoma epidermoide representa la segunda patología oncológica de importancia en el pabellón auricular después del carcinoma baso celular, ambos solo llegan a constituir solo el 6% del total de todos los carcinomas de piel. Su forma de presentación mas frecuente es aquella confinada únicamente al área auricular (60%), pero aquellos en los que esta involucrado el conducto auditivo externo (CAE) alcanzan apenas un 20%

y con compromiso del oído medio un 2%, razón por la cual en proporción llega a ser una patología relativamente infrecuente.

Anexo 1



Anexo 2



Anexo 3



Afecta predominantemente individuos varones, de raza blanca, y mayores a los sesenta años de edad, con antecedentes patológicos dermatológicos, sistémicos o de exposición prolongada al sol, radiaciones o químicos, menos frecuentemente pero de igual importancia asociado a patología infecciosa crónica del oído.

Usualmente se presenta como un cuadro de muy lenta evolución pero que una vez diagnosticado representa una alta morbimortalidad, llegando a triplicarse la tasa cuando la localización es en pabellón auricular, CAE y oído medio. Así mismo son muy frecuentes las metástasis, sobre todo, y en primer lugar, a ganglios linfáticos regionales ipsilaterales tanto cadenas superficiales como profundas dándole valor diagnóstico y pronóstico al cuadro clínico. Es probable aunque muy raro la afectación del oído medio (de mal pronóstico) que cursa con grados variables de hipoacusia según su estadio y tiempo de evolución diagnóstico que puede ser determinado con estudios tomográficos y pruebas audiométricas.

Nuestro caso en particular se presenta inusual pues su evolución aunque de inicio un poco lento se reagudiza con una inusual rapidez ya agravamiento de apenas meses, lo que no es la evolución natural de este tipo de carcinoma.

CONCLUSIÓN

El carcinoma epidermoide representa el 6% del total de neoplasias de piel, y segundo en las neoplasias de pabellón auricular, es mas frecuente en varones de raza blanca y mayores de 60 años con metástasis a ganglios linfáticos regionales. El diagnóstico se corrobora con biopsia y se complementa con TAC para descartar de afectación maligna de oído medio. El tratamiento es quirúrgico con resección y márgenes de seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2000. Available at: www.cancer.org. 2001. Accessed November 2001.
2. Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J. Dermatol* 2003 Nov-Dec;13(6):515-23. Review.
3. Backvall H, Wolf O, Hermelin H, et al. The density of epidermal p53 clones is higher adjacent to squamous cell carcinoma in comparison with basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2004 Feb; 150 (2):259-66.
4. Boonchai W, Green A, Ng J et al. Basal cell carcinoma in chronic arsenicism occurring in Queensland, Australia, after ingestion of an asthma medication. *J Am Acad Dermatol* 2000 Oct; 43 (4): 664-9.
5. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 241-248.
6. Brodland DG. Surgical margins for nonmelanoma skin cancers. In: Roenigk RK, Roenigk HH, eds. *Surgical Dermatology. Advances in current practice*. 1993; 139-144.
7. Buendía Eisman A, Muñoz Negro J, Serrano Ortega S. Epidemiología del cáncer cutáneo no melanoma. *Piel* 2002; 17, 1: 3-6.
8. Buettner PG, Raasch BA. Incidences rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int J Cancer* 1998; 78: 587-93.
9. Burns CA, Brown MD. Imiquimod for the treatment of skin cancer. *Dermatol Clin* 2005 Jan; 23(1):151-64.
10. Cabrera-Della Giovanna. *Genodermatosis con potencial maligno*. Ediciones Médicas 1994.

Hemangioma Subglótico: A propósito de un caso.

García A., Acosta L., Alvarado J., Díaz M., Ramírez T.*

RESUMEN

El hemangioma subglótico es un tumor vascular benigno evidente en el primer mes de vida, que representa un 1,5% de las patologías congénitas de laringe. Predomina en el sexo femenino (2:1), su síntoma más frecuente es el estridor bifásico y dificultad respiratoria, el 50% se acompaña de hemangiomas cutáneos de cabeza y cuello. El diagnóstico se realiza por vía endoscópica. En su evolución se distinguen 3 fases: crecimiento rápido hasta los 6 a 9 meses, lento de los 12 a 18 meses e involución de 5 a 12 años. El tratamiento incluye: observación expectante, tratamiento médico y/ o quirúrgico. Presentamos el caso de una lactante menor femenina de 4 meses quien inicia a los 2 meses estridor laríngeo y dificultad respiratoria; en rinofaringolaringoscopia, se aprecia lesión tumoral en pared posterior de subglotis, rosada, lisa, sésil, ocupando el 80% de la luz aérea. En ecosonograma doppler de cuello se reporta lesión hipervascularizada de aproximadamente 0,4 por 0,6 cms de diámetro con vasos nutricios de carótida externa derecha. Se inicia tratamiento con metilprednisolona VEV 4 mg/kg/día, con disminución progresiva de la dosis 25% semanal hasta alcanzar dosis 0,5 mg/día. Observamos resolución de signos de dificultad respiratoria a la semana de inicio de tratamiento, y actualmente mejoría clínica.

Los hemangiomas subglóticos son causa de estridor en los primeros meses de vida, constituyendo los corticoesteroides el tratamiento más efectivo. La traqueostomía y resección quirúrgica representan una alternativa en pacientes refractarios al tratamiento médico. En nuestra experiencia, el tratamiento con altas dosis de esteroides resulta efectivo en esta patología.

Palabras Claves: Hemangioma subglótico, estridor, lactante.

* Servicio de Otorrinolaringología: Hospital de Niños "J.M. de los Ríos"

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son los tumores más comunes de cabeza y cuello en la edad pediátrica, un 60% de estos tienen localización en cabeza y cuello. El hemangioma congénito subglótico es un tumor vascular benigno, raro, que ocupa el 1,5% de las lesiones laríngeas congénitas. Predomina en el sexo femenino, con una proporción de 2:1. En el 50% de los casos los hemangiomas subglóticos se acompañan de hemangiomas cutáneos localizados en cara y cuello. ^(1,2)

Los hemangiomas subglóticos pueden ser causa de estridor en los primeros meses de vida. En un 30% de los casos están presentes al nacer, haciéndose clínicamente evidentes dentro del primer mes de vida en el 90% de los casos, la edad media de presentación se sitúa alrededor de los 6 meses. Los síntomas clínicos típicamente fluctúan a lo largo del tiempo, con fases de mejoría franca. El síntoma de presentación más frecuente es el estridor, bifásico, que se exacerba con la agitación, el llanto o con las infecciones respiratorias por un incremento de la presión venosa. Otros síntomas menos frecuentes son la tos, cianosis y ronquido, con síntomas variables de obstrucción de vías aéreas y, a veces, en menores de 6 meses, se presentan como episodios de laringitis recurrentes con respuesta a corticoides; su localización más frecuente es lateral, hacia el lado izquierdo. El grado de obstrucción es enormemente variable, desde aquellos que son prácticamente asintomáticos a otros que provocan hasta un 90% de obstrucción de la luz laríngea, en más del 66% de los casos hay obstrucción hasta del 70% de la vía aérea. ^(4,5)

La endoscopia directa es el procedimiento para el diagnóstico definitivo del hemangioma subglótico, determinándose el tamaño y la localización de la lesión. Esta puede reconocerse endoscópicamente como una masa sésil, unilateral, compresible, asimétrica, rosada o

azulada bajo la mucosa subglótica. La ecografía de partes blandas es una excelente técnica de imágenes considerada como el primer método de imagen ante la presencia de una masa de partes blandas. Los hemangiomas se presentan como masas complejas, su estructura interna se compone de áreas anecoicas separadas por tejido ecogénico, detectándose flujo arterial con el Doppler color.^(6,7)

Ante hemangiomas segmentarios de localización cervicofacial, lumbosacra u orbitaria, es indispensable solicitar una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) para delimitar la extensión de estas lesiones y comprobar la existencia de malformaciones estructurales asociadas. La RM es un método óptimo para evaluar los hemangiomas gracias a su excelente definición de tejido blando, demuestra lesiones bien circunscritas con incremento de los vasos de alimentación y drenaje que son hiperintensos en T2. La TC es un método complementario que permite estudiar estructuras blandas y óseas, debe realizarse con y sin contraste endovenoso para evaluar las características de los hemangiomas y los vasos aberrantes.^(6,8)

En su evolución natural (como en la de otros hemangiomas) se distinguen 3 fases, una primera de crecimiento rápido, que puede extenderse hasta los 6 a 9 meses de vida, seguida de una segunda fase estacionaria o de crecimiento más lento que da paso a una última fase de involución, los hemangiomas extensos pueden crecer hasta el año de vida. La involución ocurre en un 30% a los 3 años, del 50 al 60% cerca de los 5 años, el 70% a los 7 años y el 90% entre los 9 y 12 años, los signos de involución se manifiestan como cambios en la coloración (blanqueamiento) y disminución del volumen, la mayoría involucionan del centro hacia los bordes, la evolución clínica de estas lesiones es variable, no existen signos que predigan que hemangiomas van a regresar ni cuanto tiempo van a durar.^(2,3)

CASO CLÍNICO

Lactante menor femenina de 4 meses, natural y procedente de Margarita, Edo. Nueva Esparta, quien inicia enfermedad actual a los 2 meses de edad, caracterizada por estridor laríngeo bifásico y dificultad respiratoria intermitente, que empeoran con el llanto y la agitación, requiriendo hospitalización en 2 oportunidades; sin antecedentes obstétricos ni neonatales de importancia. Portadora de reflujo gastroesofágico (RGE) y alergia a proteína de leche de vaca, en tratamiento con ranitidina y domperidona, con control por servicio de gastroenterología, corazón sano según valoración por Servicio de Cardiología. Al examen físico, eupneica, con estridor audible y auscultable bifásico.

En rinofaringolaringoscopia, se aprecia eritema laríngeo posterior por RGE, y lesión tumoral en pared posterior de subglotis, rosada, lisa, sésil, ocupando el 80% de la luz aérea, el ecosonograma doppler de cuello reporta lesión hipervascularizada de aproximadamente 0,4 por 0,6 cms de diámetro con vasos nutricios de carótida externa derecha, sugestiva de hemangioma. En RMN de cuello se evidencia aumento de volumen posterior subglótico, con obstrucción parcial de vía aérea; durante la realización de la misma, posterior a sedación, presenta episodio de dificultad respiratoria severa, que precisó ingreso y hospitalización, mejorando progresivamente con tratamiento de soporte y B2 más esteroides inhalados.

Se inicia tratamiento con metilprednisolona VEV 4 mg/kg/día, con disminución progresiva de la dosis 25% semanal hasta alcanzar dosis 0,5 mg/día. Observamos resolución de signos de dificultad respiratoria a la semana de inicio de tratamiento, y franca mejoría clínica al finalizarlo. Se realiza rinofaringolaringoscopia control a las 3 semanas de inicio de tratamiento donde se aprecia disminución de tamaño de la lesión, obstruyendo 60% de la luz aérea. Egresada con resolución de signos de dificultad respiratoria y estridor, con disminución progresiva de dosis de corticosteroides en 4 semanas y posterior omisión, manteniéndose en control por los Servicios de Endocrinología y ORL, con evolución clínica satisfactoria.

CONCLUSIONES

Los hemangiomas subglóticos son causa de estridor en los primeros meses de vida, los corticosteroides constituyen el tratamiento más efectivo. La traqueostomía y resección quirúrgica representan una alternativa en pacientes refractarios al tratamiento médico. En nuestra experiencia el tratamiento con altas dosis de esteroides resulta efectivo en esta patología. El tratamiento de los hemangiomas subglóticos es muy variable; aunque existen varias modalidades de tratamiento, en este momento no hay ninguno ideal, dependiendo el mismo del grado de obstrucción de la vía aérea. Numerosas opciones se han descrito, desde la observación expectante con o sin traqueostomía, hasta la resección quirúrgica abierta, incluyendo corticoides sistémicos o intralesionales, láser, radioterapia y quimioterapia con interferón alfa 2a ó con citotóxicos. En los casos donde la obstrucción de la vía aérea es mínima se recomienda observación, ya que la lesión habitualmente involuciona con resolución completa de los síntomas.^(3,5,7,8)

En los casos de obstrucción moderada de la vía aérea, se ha utilizado con éxito el tratamiento con corticoides sistémicos, constituyendo el tratamiento en monoterapia más efectivo en hemangiomas comunes. La dosis inicial

es de 2-5 mg/kg/día de prednisona, evaluándose al paciente a la semana; si ha respondido, se mantiene por 2 semanas, a las 3 semanas se comienza una reducción de la dosis por 4 a 8 semanas con revaloración al mes de suspender el tratamiento. No hay evidencias claras de que la vía endovenosa resulte más efectiva que la oral, aunque puede indicarse ante signos de obstrucción de vías aéreas. Un 30% de los pacientes responden drásticamente, un 40% demuestran alguna respuesta y 30% no responden en absoluto; la administración intralesional se ha descrito, los efectos secundarios en general suelen ser temporales, describiéndose síndrome de Cushing, cambios de personalidad, molestias gastrointestinales, infecciones fúngicas y alteraciones del sueño. ⁽⁵⁾

Como alternativa terapéutica, algunas veces es útil el láser de Co2 para tratar lesiones pequeñas, bien circunscritas, evitándose este tratamiento en lesiones extensas

por su potencialidad de provocar estenosis subglótica, hasta en un 20% de los casos. El tratamiento con radioterapia actualmente se considera contraindicado, pues su efecto es variable y conlleva un riesgo importante de enfermedades malignas en niños, especialmente tiroideas. La utilización de interferón alta, dada la gravedad de sus efectos adversos neurológicos, está limitada a lesiones con riesgo vital o funcional severo que no respondan a esteroides; así mismo, se ha descrito la utilización de citotóxicos como bleomicina, vineristina y ciclotosfamida. La resección quirúrgica abierta debe

evitarse cuando sea posible, considerándose en hemangiomas de gran tamaño. En caso de obstrucción de las vías aéreas superiores severa secundaria a hemangiomas, se debe practicar una traqueostomía. ^(5,9)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Baptista P, Miklos M, López C. Hemangiomas de cabeza y cuello. *Act otorrinol* 1995; 7 (1): 23-27.
- 2.- Cordisco M.R. Lesiones vasculares en la infancia. *Dermatol pediatri Lat* 2005; 3(2): 101-114.
- 3.- Álvarez C, Holmgren L, Caussade S, Paz F, Jofré D, Sánchez F. Estridor de causa inhabitual en lactantes. Descripción de 3 casos. *Rev Chil. Pediatr.* 2002; 73 (2) 152-158.
- 4.- Arroyo J, Fernández E, Zarrallo L, Mogollón C, Caldesa J. Hemangiomas faciales asociados a hemangioma subglótico. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 155-160.
- 5.- Lloret P. Tratamiento médico de los hemangiomas. *Anal Navarra* 2004; 21 (1) 30-45.
- 6.- Martínez de la Cuesta A. Estudios de imagen en el diagnóstico de los hemangiomas y malformaciones vasculares. *Anal Navarra* 2004; 21 (1) 100-112.
- 7.- Myer III C, Cotton R. Anomalías congénitas de la laringe y traquea. En: Paparella M y col. *Otorrinolaringología*. 2da edición. Buenos Aires; Editorial Panamericana; 1982. p 2583-2599.
- 8.- Marin J, Echeverry P, Sánchez A y col. Neumotórax secundario a ventilación jet transtraqueal en un paciente pediátrico. *Rev. Col. Anest* 2006; 34 (3) 195-200.
- 9.- García-Casillas M.A, Matute J.A, Cedrá J, Vásquez J. Manejo del angioma subglótico en lactantes. *Cir Pediatr* 2004; 17: 137-140.

Calcinosis Metastásica: A propósito de un caso.

Osvaldo Villalobos *, Xiomara Villalobos**, Oscar Acosta***, Marines Azocar***, Evelyn Gavidia***

RESUMEN

La calcinosis se caracteriza por un depósito en los tejidos blandos de cristales de hidroxapatita o fosfato de calcio. Se distinguen 4 tipos: distrófica, metastásica, iatrogénica e idiopática. La de tipo metastásico, tiene lugar en tejidos sanos, se debe a alteraciones del metabolismo fosfocálcico y ocurre en enfermedades que cursan con elevación crónica de las concentraciones séricas de calcio o fósforo como en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC). CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 52 años de edad, con diagnóstico de HTA e IRC, en programa de hemodiálisis desde hace 6 años; quien presenta desde hace 1 año tumoración en paladar óseo con episodios de sangrado durante la alimentación, dicho sangrado fue tratado con lavados bucales con agua fría, así como aplicaciones de tocamientos con una solución de adrenalina 1: 1000. Se solicita estudio de imágenes por medio de TAC de cráneo y cuello que reporta: LOE de paladar duro. Posible Sarcoma. En vista de antecedentes clínicos del paciente se realizan mediciones de laboratorio: PTH: 5016,6 pg/ml. Se realiza toma de biopsia de paladar óseo que describe: Hallazgos histopatológicos compatibles con Osteodistrofia Renal.

CONCLUSIÓN: La calcinosis metastásica puede presentar manifestaciones otorrinolaringológicas como tumoraciones, sangramientos debido a microtraumas producidos durante la alimentación, odinofagia y disfonía. El conocimiento de esta patología es importante para considerarla como una posibilidad diagnóstica ante pacientes con Insuficiencia Renal Crónica y tumoraciones en tejidos blandos o periarticulares.

PALABRAS CLAVES: Calcicosis metastásica, Hiperparatiroidismo secundario.

SUMMARY.

The calcinosis characterizes by a deposit in soft crystal weaves of hidroxapatita or calcium phosphate. 4 types are distinguished: distrófica, metastásica, iatrogénica and idiopática. The one of metastásico type, it takes healthy weave place, it must to alterations of the fosfocálcico metabolism and happens in diseases that attend with chronic elevation of the séricas concentrations of calcium or phosphorus like in Insuficiencia Renal Crónica (IRC). CLINICAL CASE: Masculine patient of 52 years of age, with diagnosis of HTA and IRC, in program of hemodiálisis for 6 years; who has been presenting/displaying for 1 year tumoración in paladar bony with episodes of bled during the feeding, said bled she was dealt with buccal washings with cold water, as well as applications of tocamientos with a adrenalin solution 1: 1000. Study of images by means of TAC of skull and neck is asked for that reports: LOE of paladar hard. Possible Sarcoma. In view of clinical antecedents of the patient measurements of laboratory are made: PTH: 5016,6 pg/ml. Taking of biopsy of paladar is made bony that it describes: Compatible histopatológicos findings with Osteodistrofia Renal.

CONCLUSION:

The metastásica calcinosis can present/display otorrinolaringológicas manifestations like tumoraciones, sangramientos due to microtraumas produced during the feeding, odinofagia and crosstalk. The knowledge of this pathology is important to consider it as a possibility diagnoses before patients with Chronic Renal Insufficiency and tumoraciones in soft weaves or periarticulares.

KEY WORDS: Metastasis Calcicosis, secondary Hiperparatiroidismo.

* Jefe del Servicio de ORL del HUM.

** Médico Adjunto del Servicio de ORL del HUM.

*** Médicos Residentes del Postgrado de ORL del HUM.

INTRODUCCIÓN

La calcinosis se caracteriza por un depósito en los tejidos blandos de cristales de hidroxapatita o fosfato de calcio amorfo. Se distinguen 4 tipos: distrófica, metastásica, iatrogénica e idiopática.

La calcinosis distrófica es la más frecuente, se caracteriza por el depósito de sales fosfocálcicas en tejidos previamente inflamados, degenerados o neoplásicos, en presencia de un metabolismo fosfocálcico normal. La afectación cutánea es frecuente, se observa en enfermedades del colágeno como el CREST, esclerodermia, LES, entre otros. La de tipo iatrogénico generalmente se presenta en lugares donde ha existido un procedimiento invasivo o en relación a la administración EV o IM de gluconato cálcico. En estos casos, el mecanismo por el que se produce el depósito sería mixto. Por un lado, el daño tisular, por flebitis, punciones repetidas o extravasación, provoca un incremento local de la fosfatasa alcalina, del pH y de los ácidos grasos libres, que favorecen la calcificación distrófica.

La elevación temporal de las concentraciones séricas o locales de calcio y fósforo implica una calcificación metastásica, sobre todo si el producto fosfocálcico alcanza un valor superior a 70 mg²/dl². Hay una serie de fármacos que, administrados junto al gluconato cálcico favorecen su precipitación, como el fosfato sódico de prednisolona, el sulfato de estreptomina y la amfotericina, por lo que debe evitarse su administración conjunta.

La calcinosis idiopática aparece en ausencia de alteraciones titulares o metabólicas que la pudieran justificar. En estos pacientes es obligado un estudio exhaustivo para descartar enfermedades del tejido conectivo o anomalías metabólicas, antes de establecer un diagnóstico definitivo de calcinosis idiopática.

En cuanto a la calcinosis metastásica, de la cual trata el presente caso clínico, tiene lugar en tejidos sanos, se debe a alteraciones del metabolismo fosfocálcico y ocurre en enfermedades que cursan con elevación crónica de las concentraciones séricas de calcio o fósforo; cuando el producto de dichos iones excede un nivel crítico de 70 mg²/dl².

En la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) la calcinosis metastásica es frecuente y se puede presentar en forma de calcificación benigna nodular o calcifilaxis (calcificación vascular progresiva).

El mecanismo por el cual se produce la calcinosis en la IRC no ha sido completamente aclarado, en estos pacientes existe una disminución del aclaramiento de fosfatos, que da lugar a una hiperfosfatemia; además hay una disminución de la producción de Vitamina D (1,25[OH]2D3) dando lugar a un déficit de absorción de calcio en el intestino. La hipocalcemia resultante ocasiona un hiperparatiroidismo secundario que causa reabsorción ósea y movilización de calcio y fósforo, provocando hiperfosfatemia, cuando se supera el producto de solubilidad fosfocálcico se produce su precipitación y en consecuencia calcificación metastásica.

Ante un paciente con depósitos cutáneos de calcio, el diagnóstico se puede confirmar mediante examen histológico y/o radiológico, debiendo realizar además una historia clínica detallada, así como estudios inmunológicos (para descartar enfermedades del colágeno) y del metabolismo fosfocálcico, incluyendo calcemia, fosfatemia, calciuria de 24 horas, concentraciones séricas de Paratohormona (PTH), vitamina D y actividad de proteína C, a fin de determinar su posible etiología. Para el tratamiento de la calcinosis metastásica actualmente se están utilizando diversas estrategias que incluyen:

1. Evitar el hiperparatiroidismo secundario en etapas tempranas de la IRC con disminución de la sobrecarga de fosfatos, corrigiendo la hipocalcemia y la hipovitaminosis D.
2. Nuevos quelantes de fósforo que no contengan aluminio.
3. Aumentar las sesiones de hemodiálisis
4. Análogos de la Vitamina D.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad, con diagnóstico de HTA e IRC, en programa de hemodiálisis desde hace 6 años (3 veces por semana); quien consulta al Servicio de ORL por presentar desde hace 1 año aproximadamente tumoración en paladar óseo con episodios de sangrado moderado durante la alimentación, dicho sangrado fue tratado con lavados bucales con agua fría, así como aplicaciones de tocamientos con una solución de adrenalina 1: 1000.

Al examen físico de cavidad bucal se observa edéntula parcial, con tumoración en paladar óseo lobulada (Fig. 1 y 2), que se extiende al vestibulo bucal, cubierta por mucosa levemente eritematosa, con estigmas de sangrado,

sin úlceras o áreas de necrosis. Lengua móvil, eutrófica y simétrica, paladar blando móvil y simétrico. Resto de exploración otorrinolaringológica sin alteraciones.



Fig. 1

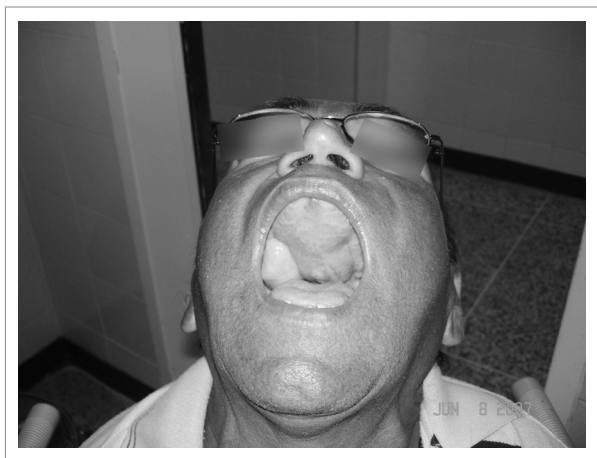


Fig. 2

Se solicita estudio de imágenes por medio de TAC de cráneo y cuello que reporta: Extensa lesión hiperdensa de aspecto esclerótico con calcificaciones a expensas de paladar duro, con densidad cálcica de 193 UH, que crece de forma redondeada, midiendo una de ellas 4,5x3cms. Existe lesión de toda la bóveda craneal y cuerpos vertebrales

cervicales así como los huesos de cintura escapular, concluyendo: LOE de paladar duro. Posible Sarcoma. En vista de antecedentes clínicos del paciente se realizan mediciones de laboratorio: Calcio, fosfatasa alcalina, fósforo, creatinina y PTH; con los siguientes resultados:

Ca: 10,1 mg/dl	(8-10mg/dl)
P: 6,1 mg/dl	(2,7 - 4,8mg/dl)
Creatinina: 6,2 mg/dl	(0,5 - 1,2 mg/ dl)
Fosfatasa alcalina: 1407 U/L	(42 - 128 U/L)
PTH: 5016,6 pg/ml	(11,1 - 79,5 pg/ml)

Se realiza toma de biopsia de paladar óseo que describe en su informe microscópico: Los cortes histológicos examinados del paladar exhiben hiperplasia epitelial con ortoqueratosis, además de halos claros perinucleares epiteliales, descansando sobre un estroma constituido por fibras colágenas, fibroblastos y dispersas células gigantes. De igual manera se observan hematíes dispersos, así como infiltrado inflamatorio mononuclear, también espículas óseas desvitalizadas inmersas en tejido fibroconectivo y material osteoide, diagnóstico: Hallazgos histopatológicos compatibles con Osteodistrofia Renal.

Al realizar la correlación clínica de todos los hallazgos y luego de evaluar la historia clínica, TAC y laboratorios, se concluye que la lesión observada en este paciente es debida a Hiperparatiroidismo Secundario a Insuficiencia Renal Crónica, lo cual ocasiona calcinosis metastásicas múltiples.

CONCLUSIONES.

La calcinosis metastásica puede presentar manifestaciones otorrinolaringológicas como tumoraciones, sangramientos debido a microtraumas producidos durante la alimentación, odinofagia y disfonía.

Los episodios de sangrado pueden ser controlados con lavados bucales con agua fría, tocamientos con solución de adrenalina y en caso de requerirlo cauterización química con nitrato de plata, así como corrección de los parámetros sistémicos de hemostasia. El conocimiento de esta patología es importante para considerarla como una posibilidad diagnóstica ante pacientes con Insuficiencia Renal Crónica y tumoraciones en tejidos blandos o periarticulares como el caso descrito.

En caso de pacientes con calcinosis metastásicas de gran

tamaño en paladar óseo, se recomienda dieta blanda que disminuya las lesiones en la mucosa por el paso de los alimentos. El tratamiento de estos pacientes con IRC y calcificaciones metastásicas múltiples involucra a un grupo médico multidisciplinario que encabeza el nefrólogo; actualmente se están utilizando diversas estrategias que incluyen: 1. Evitar el hiperparatiroidismo secundario en etapas tempranas de la IRC con disminución de la sobrecarga de fosfatos, corrigiendo la hipocalcemia y la hipovitaminosis D 2. Nuevos quelantes de fósforo que no contengan aluminio 3. Aumentar las sesiones de hemodiálisis 4. Análogos de la Vitamina D. Se ha descrito en la literatura que la paratiroidectomía está indicada cuando la hiperfosfatemia es refractaria al tratamiento médico, hay resultados variables en cuanto a la regresión de las calcificaciones posterior a la cirugía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández Giradles, Elvira. Dilemas del presente y estrategias de futuro en el tratamiento de la osteodistrofia renal Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida y Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida. España.
2. Kuzela DZ, Huffer WE, Conger SD, Winger SG, Hammond WS: Soft tissue calcification in Chronic Dialysis patients. *Am J Pathol* 86: 403, 1977.
3. Otero B, Alcira, y col. Calcificaciones metastásicas masivas en hemodiálisis de mantenimiento: ¿una complicación potencialmente evitable? *Rev. Nefrol. Diál. y Transpl.*, N° 32 - Agosto 1992, Pág. 3-12.. Centro Integral de Nefrología y Transplante (CINT). Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.
4. Rodríguez Cano, V. García-Patos Briones y R. Bartralot Soler. Calcinosi cutánea. Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. *JANO*. Viernes 30 Mayo 1997. Volumen 52 - Número 1215 p. 51.
5. Rodríguez-Cano L, García-Patos V, Creus M, Bastida P, Ortega JI, Castells A. Childhood calcinosis cutis. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 114-117. Medline.
6. Pursley TV, Prince MJ, Chausmer AB, Raimer SS Cutaneous manifestations of tumoral calcinosis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1.100-1.102.
7. Walsh JS, Fairley JA Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 693-706
8. Poesen N, Heidebüchel M, Van der Oord JJ, Morren M Chronic renal failure and skin calcifications. *Dermatology* 1995; 190: 321-323.
9. Walsh JS, Fairley JA. Mineralización y osificación cutáneas. En: Fitzpatrick T.B, Freedberg I.M, Eisen A.Z, Wolff K, Austen K.F, Goldsmith L.A, et al. *Dermatología en Medicina General*. 5ªed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2001: 1934-40.
10. Sobradillo B, Fernández Ramos C, Rica I. Hipoparatiroidismo. En: Pombo M, Audi L, Bergada C, Bueno M, Calzada R, Dieguez C, et al. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ªed. Madrid: Mc Graw Hill-Interamericana, 2002: 631-45.

Utilización de Injerto Cartilaginoso Costal Autólogo en Rinoseptoplastia.

Dra. Nancy Miranda Dáger*, Dr. Carlos Gil Larocca*, Dr. Ciro Aponte*, Dra. Tatiana Gómez*, Gabriela Celis*, Carlos Gil García*

RESUMEN

Existen ciertos casos de rinoseptoplastia, sobre todo en las revisiones, en los cuales una gran cantidad de injerto cartilaginoso es necesario y el cartilago costal autólogo representa una opción a ser utilizada en esos pacientes con excelentes resultados. En este trabajo presentamos la experiencia de los autores con el uso de cartilago costal autólogo, con propósitos estructurales y no estructurales, en 42 pacientes seleccionados sometidos a rinoplastia a técnica abierta, en rinoplastia primaria (8 casos) y secundaria (34 casos) entre el año 2004 y 2007. De total de la muestra 20 pacientes fueron pertenecientes al sexo femenino y 22 pertenecientes al sexo masculino, con una edad media de 41 años. El rango de seguimiento post-operatorio se encontró entre 12 y 24 meses. Las complicaciones encontradas con mayor frecuencia fueron las infecciosas, en 3 casos, uno de los cuales derivó en una reabsorción casi total de los injertos utilizados y dos casos menores manejados médicamente. Adicionalmente 2 pacientes sufrieron torsión del injerto, que debieron ser revisadas quirúrgicamente. No existieron complicaciones relacionadas con el sitio donador de injerto costal. Los autores concluyen que el cartilago costal autólogo representa una excelente fuente de material para injertos estructurales, injertos de reposición e injertos de camuflaje en rinoseptoplastia, cuando grandes cantidades de ellos son necesarios.

Palabras Clave: Rinoplastia, Injertos Cartilaginosos, Cartilago Costal.

INTRODUCCIÓN

Tanto en rinoplastia primaria como secundaria, sobre todo en aquellos casos que requieren una reconstrucción extensa y en los cuales se necesitan grandes cantidades de material a injertar, los injertos cartilaginosos autólogos

son los preferidos por la mayoría de los cirujanos rinoplásticos, ya que con ellos se obtienen los mejores resultados a largo plazo. Es frecuente además que en estos casos no dispongamos de cartilago septal como fuente de material para injertos estructurales o de concha auricular como fuente de material para injertos para punta nasal o para camuflaje. Es por ello que la única opción autóloga como fuente de material de injerto sea el cartilago costal, ya que para los autores los materiales heterólogos en rinoseptoplastia no representan una opción. Los injertos autólogos no inducen respuesta por parte del sistema inmune, y poseen la frecuencia mas baja de infección y extrusión de cualquier material disponible en la actualidad⁽¹⁾. Además del resto del espectro de fuentes de injertos autólogos útiles en rinoseptoplastia, los tipos cartilaginosos representan el standard de oro para reconstrucción nasal⁽¹⁾.

Existe también la posibilidad de utilizar injerto cartilaginoso heterologo irradiado como fuente de injertos en rinoseptoplastia pero apartando la dificultad que representa obtenerlo de bancos de tejidos especializados, la mayoría de los estudios han reportado una alta tasa de reabsorción a lo largo de los años, lo se traduce en una gran limitante si son utilizados como fuente de injertos estructurales⁽²⁾.

La mayor desventaja con el uso de cartilago costal en rinoseptoplastia es definitivamente la posibilidad de torsión del injerto⁽³⁾, lo cual se reflejará desde el punto de vista estético dependiendo de la región nasal donde se ubique, por ejemplo como una línea dorsal nasal desviada o como un complejo de punta nasal fuera de la línea media. Entre otras potenciales desventajas de este tipo de fuente de injerto tenemos la morbilidad del sitio donador de cartilago, el aumento del tiempo quirúrgico y el neumotórax por violación de la pleura parietal durante la obtención del cartilago costal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de un grupo seleccionado de 42 pacientes, con criterios clínicos para rinoseptoplastia

* Médico Especialista en Otorrinolaringología

a técnica abierta con utilización de cartilago costal autólogo en la práctica privada de cada uno de los autores, ubicadas todas en la ciudad de Caracas, Venezuela, entre el mes agosto del 2004 y diciembre del 2007. Los criterios de inclusión utilizados a fin de conformar la muestra sujeta a estudio, fueron los siguientes:

- 1.- Pacientes con defecto de altura de la línea dorsal nasal que requiera más de 2 mm de injertos para lograr el balance con el complejo de la punta nasal.
- 2.- Falta de proyección de la punta nasal: índice de Goode's menor a 0,55. En caso de septum cartilaginoso escaso o ausente.
- 3.- Nariz Corta Estética en casos de septum cartilaginoso nasal escaso o ausente.
- 4.- Colapso de Válvula Media en casos de septum cartilaginoso nasal escaso o ausente.
- 5.- Deformidad dorsal en "Silla de Montar".
- 6.- Nariz desviada primaria o de revisión en casos de septum cartilaginoso nasal escaso o ausente.

A todos los pacientes se les realizó una Historia Clínica Otorrinolaringológica integral, perfil de laboratorio, radiografía de torax y evaluación cardiovascular preoperatoria, así como tomografía computada de nariz y senos paranasales(cortes axiales y coronales) y se practicaron fotografías faciales a color digitales en 6 proyecciones preoperatorias y postoperatorias al tercer, sexto y duodécimo mes. Se realizó un análisis estandarizado de sus parámetros estéticos faciales basados en el estudio fotográfico preoperatorio para decidir la conducta a seguir de manera individual con cada paciente.

Descripción de la técnica quirúrgica:

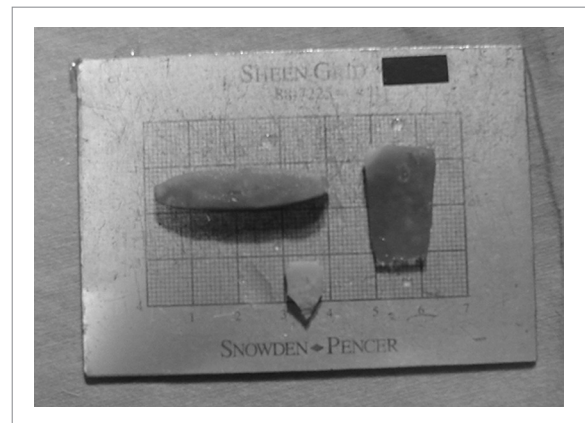
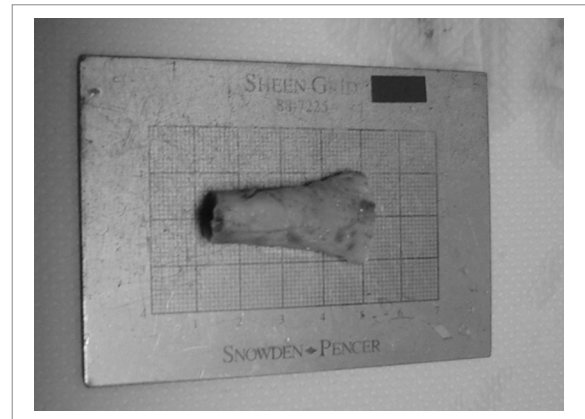
Obtención del cartilago costal: (Figura 1)



Tomando como referencia el ángulo de Louis, ubicamos el segundo espacio intercostal, luego a nivel del quinto espacio intercostal, justo por debajo del pliegue mamario en las mujeres, con marcador quirúrgico dibujamos referencia de incisión aproximada de 5 cm., marcamos a 1,5 cm. por encima y debajo de dicha referencia, completando un rombo. Procedemos a extirpar la epidermis, conservando la dermis del área romboidal, que posteriormente usaremos como camuflaje del injerto dorsal. Realizamos la disección por planos, hasta encontrar el pericondrio costal, el cual se incide y diseca. Identificamos la unión del cartilago costal con la costilla ósea y el esternón, sitios en los cuales se realiza incisión con bisturí.

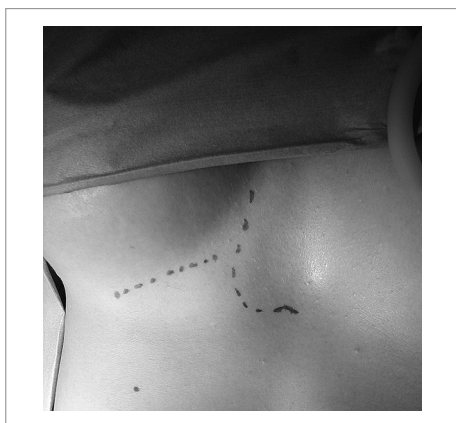
Posteriormente se retira el cartilago costal de la 5ta o 6ta costilla y se verifica mediante la maniobra de valsalva, que no haya perforación pleural. Se procede al cierre por planos e infiltración subcutánea con Bupivacaína.

Modelaje del cartilago costal: (Figura 2 y 3)



Una vez obtenida la pieza, se procede a modelar concéntricamente la pieza de cartílago costal con bisturí Nº 10, dejando la porción medular del cartílago costal, el cual se mantiene en solución con Clindamicina por un período mínimo de 45 minutos. Si no observamos deformidad, se procede a modelar los diferentes tipos de injertos en base a las necesidades específicas de cada paciente. Este período de tiempo nos proporciona un rango de seguridad inicial relacionado con la eventual posibilidad de torsión del injerto durante el acto operatorio, si este es el caso, se procede a remodelar nuevamente la pieza antes de su colocación y fijación definitiva.

Abordaje nasal: (Figura 4)

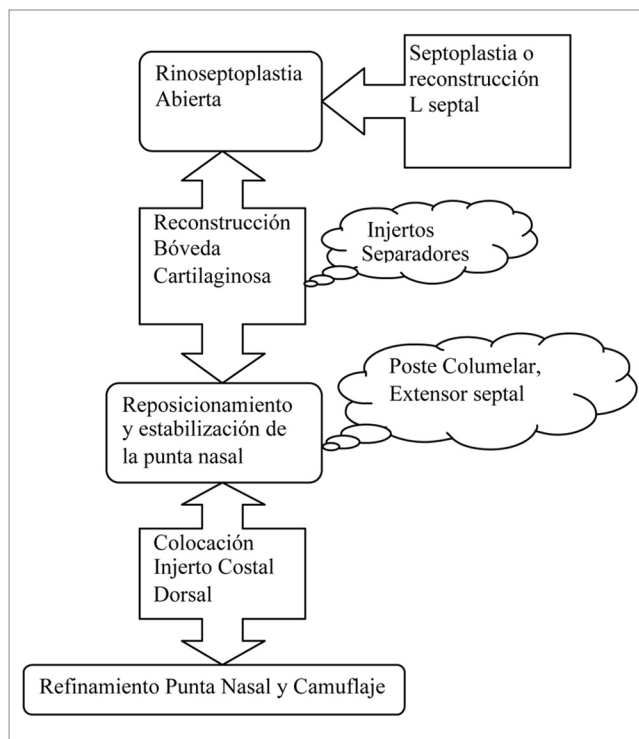


Realizamos un abordaje a técnica abierta a través de una incisión transcolumelar e incisiones marginales bilaterales. Se disecan las estructuras del complejo punta nasal y se aborda el dorso nasal en plano subperióstico. Si es necesario se realiza disección de plano entre cruras medias y septum nasal cartilaginosa caudal.

RESULTADOS

Desde el mes de agosto del año 2004 hasta el mes de diciembre del año 2007 fueron realizadas 42 rinoplastias con cartílago costal autólogo por los autores. Con un período de seguimiento post-operatorio de 12 a 24 meses. Del total de la muestra estudiada 22 pacientes pertenecieron al sexo masculino y 20 al sexo femenino, con edades comprendidas entre 20 y 62 años, y una media de 41 años. De el total de la muestra estudiada, 8 pacientes fueron rinoplastias primarias y 34 fueron de revisión. A todos los pacientes se realizó abordaje abierto.

Dinámica Quirúrgica:



En todos los pacientes aplicamos injertos estructurales fijos al esqueleto osteocartilaginoso a nivel del dorso y punta nasal. En 31 casos realizamos incisión simple para obtener cartílago costal y en 9 casos incisión romboidal con obtención de dermis para camuflaje. En 15 pacientes usamos Alloderm® envolviendo el injerto dorsal, a manera de camuflaje. En dos pacientes observamos torsión del injerto costal del dorso nasal que ameritaron revisión quirúrgica. En tres pacientes observamos infección local nasal en el postoperatorio que se resolvieron con antibioticoterapia oral y parenteral; en dos de ellas se usó Alloderm® como material de camuflaje.

DISCUSIÓN

Las rinoseptoplastias en las cuales el cirujano se plantea la necesidad de utilizar cartílago autólogo costal, como fuente de injertos estructurales y no estructurales, ciertamente representan un gran reto de dificultad entendida. Nos encontramos con pacientes primarios con grandes alteraciones funcionales y estéticas nasales, y al otro lado del espectro pacientes con una o más rinoseptoplastias previas, por lo general no exitosas; en ambas circunstancias encontramos pacientes con grandes expectativas respecto al procedimiento quirúrgico y a

veces además con gran aprehensión y carga emocional relacionada a la rinoseptoplastia.

Consideramos pivote fundamental durante las entrevistas con el paciente establecer y dar valor al síntoma o signo de mas relevancia para el paciente, explicar con detenimiento los alcances de la cirugía tratando de que el paciente entienda que la perfección no es un objetivo realista en este tipo de procedimientos y que puede llevar a decepciones post-operatorias, las posibilidades alternas a la utilización de cartílago autólogo costal, los cambios a esperar en el sitio donador, los cambios que esperaran a su nariz durante el período post-operatorio, relacionados con los cambios de consistencia y el edema prolongado y las potenciales complicaciones que podrían sucederse durante y posterior al procedimiento quirúrgico.

Una vez alcanzada esta etapa el estudio detallado del balance y de la simetría facial se impone, de tal manera que la nariz quede establecida como una mas de las sub-unidades faciales que expresen un sentido amplio de armonía y belleza. Es de esta manera que podemos entonces diseñar un plan quirúrgico a la medida para cada uno de nuestros pacientes, que esté ceñido a las alteraciones funcionales y estructurales individuales, tomando en cuenta además su raza y sus expectativas culturales y sociales.

Una vez establecido el plan quirúrgico, los autores se distribuyen en dos equipos de dos cirujanos, uno de ellos encargado de la obtención del injerto costal autólogo de la quinta y la sexta costilla, fundamentalmente por que consideramos aquellas con disposición mas recta y con menos relaciones con las costillas vecinas; y otros dos encargados de las primeras fases de la rinoseptoplastia a técnica abierta. Al obtener el injerto costal a utilizar, ya el cirujano principal nasal tiene una idea clara de cuanto injerto y que tipos serán necesarios durante la cirugía y su ayudante se encargará de moldear concéntricamente el injerto costal autólogo. Es quizás durante esta fase donde podemos prevenir la complicación post-operatoria más frecuentemente encontrada por nosotros: la torsión del injerto condral costal.

El tallado concéntrico de la médula cartilaginosa del injerto nos permite dejar a un lado, por una parte, el pericondrio costal (responsable en gran parte de las fuerzas tensiles externas relacionadas con la torsión del injerto) y por otra parte aprovechar la médula cartilaginosa costal, donde se ha demostrado existen menos enlaces entre polisacáridos del estroma cartilaginosa, también relacionados con la torsión del injerto costal condral⁽⁴⁾. Al finalizar el tallado de los injertos cartilaginosos condrales a utilizar (en especial cuando se usan injertos dorsales nasales), todo

el material es sumergido en solución con clindamicina, continuando el tiempo quirúrgico nasal y culminando el relacionado con la obtención del injerto cartilaginosa condral. Es aquí donde encontramos otro dato interesante respecto a la torsión de los injertos cartilaginosos condrales, pues, algunos estudios sugieren que esta torsión se produce a cabalidad durante los 30 a 60 minutos posterior a la obtención del injerto⁽⁵⁾ y otros sugieren que este proceso se completa durante el período post-operatorio tardío⁽⁶⁾.

En este sentido intentamos hacer pernoctar los injertos en solución con antibiótico al menos 45 minutos antes de chequearlos de nuevo, probarlos, colocarlos y fijarlos a las estructuras nasales. Una vez completado el tiempo de disección de la rinoseptoplastia a técnica abierta evaluamos la integridad de las mucosa nasal y de la L cartilaginosa de soporte nasal, si es necesario su reconstrucción procedemos a efectuarlo en este momento con injerto costal condral y fijamos la rama vertical de la L a la espina nasal anterior con material de sutura P.D.S. 4.0. Es entonces cuando fijamos nuestra atención en la bóveda cartilaginosa nasal y la necesidad de reconstruirla.

Generalmente utilizamos injertos separadores que estabilizan la bóveda, mejoran significativamente el área de la válvula nasal interna y nos proporcionan una superficie estable en caso que necesitemos colocar un injerto dorsal condral nasal. En este momento entonces centramos nuestra atención en el nuevo establecimiento de la proyección y rotación de la punta nasal, contando entonces con un armamentario de injertos cartilaginosos que nos permitirán establecerla con índices y ángulos individualizados a suplir las necesidades de cada paciente.

Es entonces (cuando de ser necesario) practicamos una nueva y meticulosa inspección del injerto dorsal condral nasal, su disposición espacial, su longitud, su grosor, sus biseles, sus extremos son evaluados y colocados a manera de prueba en su posición definitiva, se evalúa su relación con el recién establecido complejo de la punta nasal, se envuelve con dermis autóloga y se fija en su posición definitiva. Procedemos entonces a evaluar la nariz en conjunto, con todos los injertos en posición y a decidir si se hace imperativo algún refinamiento final del complejo de la punta nasal. Procedemos a cerrar todas las incisiones endonasales y la incisión transcolumnelar a colocar splints septales y férula externa nasal.

Quizás dentro de los factores limitantes que mas nos preocupan cuando nos enfrentamos a este tipo de casos tenemos el sistema de piel y tejido blando nasal, tanto en cantidad, como en calidad. Cuando este sistema se ve comprometido, sobre todo en caso de rinoseptoplastias previas, nuestras habilidades para reconstruir la estructura

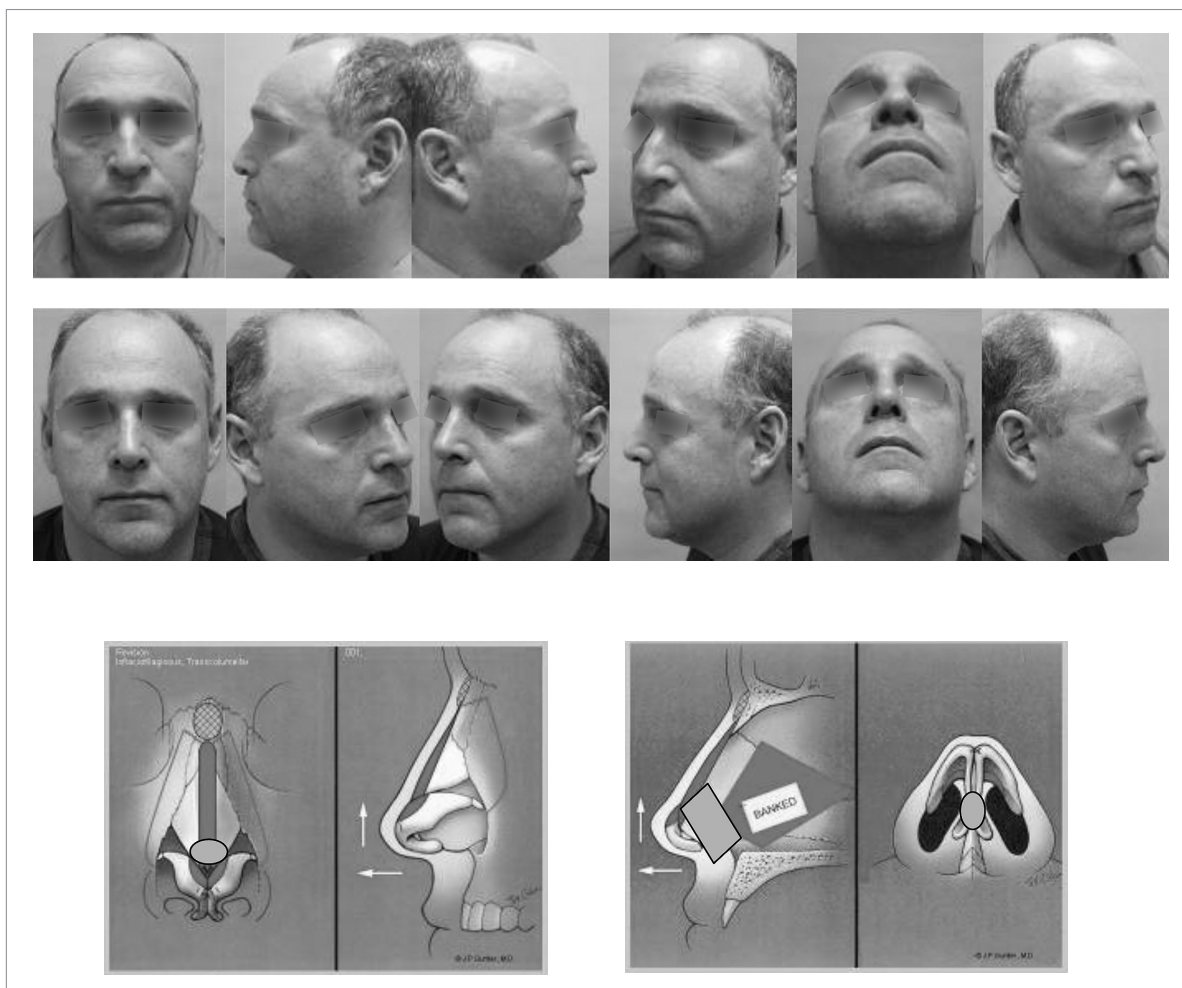
nasal y de ulteriormente alcanzar nuestros objetivos estéticos pueden verse mermadas. Es importante entonces avistarlo antes del procedimiento quirúrgico, a fin de no poner en riesgo este sistema con una tensión exagerada por el abuso de injertos estructurales y no estructurales nasales.

El futuro se muestra promisorio para los cirujanos nasales, pues nuevos métodos de cultivos de tejidos han venido desarrollándose dentro del área de la biotecnología. Algunos autores ya están desarrollando protocolos de utilización de cultivos de condrocitos autólogos en

rinoplastias de aumento⁽⁷⁾. Se cultivan pequeñas cantidades de cartílago proveniente de la concha auricular, obteniéndose una masa de condrocitos en fase de gel, el cual es infiltrado en aéreas específicas, dentro de bolsillos subperiosticos nasales, obteniéndose tejido cartilaginoso maduro en aproximadamente un mes. Estas nuevas técnicas representan el futuro en el uso de injertos autólogos en rinoseptoplastias en pacientes depletados de material para injertos o en aquellos que requieran gran cantidad de material a injertar para la reconstrucción nasal.

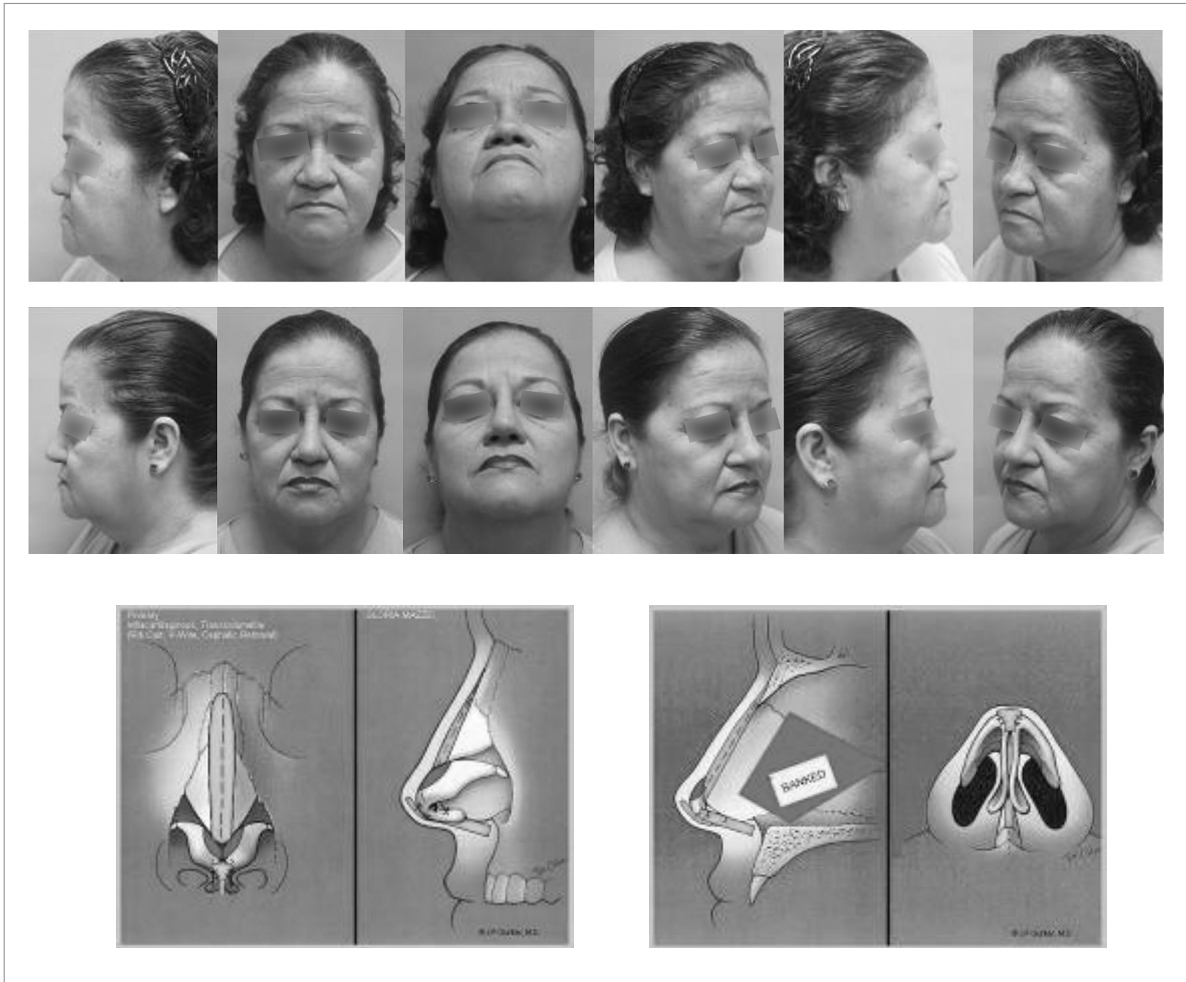
Caso Clínico:

Se trata de paciente masculino de 42 años de edad quien consulta por presentar síndrome obstructivo nasal, giba dorsal, falta de proyección y definición del complejo de la punta nasal, con antecedente de rinoseptoplastia previa.



Caso Clínico:

Se trata de paciente femenina de 58 años quien acude a consulta por deseo de mejorar el aspecto de su nariz, sin antecedentes de cirugía nasal previa.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Porter JP. Grafts in rhinoplasty, alloplastic vs autogenous. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126:558-561
- 2) Welling DB, Maves MD, Shuller DE, et al. Irradiated Homologous cartilage grafts: long term results. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988;114:291-295
- 3) Gibson T, Davis WB. The distortion of autologous cartilage grafts: Its cause and prevention. Br J Plast Surg. 195;10:257
- 4) Fry H. Nasal skeletal trauma and the interlocked stresses of the nasal septal cartilage Br J Plast Surg 1967;20:146-158
- 5) Kim DW, Anil RS. Concentric and eccentric carved costal cartilage, a comparison of warping. Arch Facial Plast Surg 2006;8:42-46
- 6) Adams WP, Ronrich RJ, Gunter JP. The rate of warping in irradiated and no irradiated homograft rib cartilage: A controlled comparison and clinical implications. Plast Reconstr Surg 1999;103:265-270
- 7) Hiroko Y, Mika Y, Keisuke I, et al. Clinical Application of Biotechnically Cultured Autologous Chondrocytes as Novel Graft Material for Nasal Augmentation Aest Plast Surg 2004;8:212-221.

Diagnóstico Molecular de Conexinas asociadas a Hipoacusia en Venezuela. Experiencia en el Hospital San Juan de Dios.

Carlos Rodrigo*, Oswaldo Henríquez*, Tatiana Hernández*, Tatiana Macero*, René Utrera**

RESUMEN

La hipoacusia es el déficit sensorial más común en los seres humanos. Su frecuencia en recién nacidos es de 5 de cada 1000 nacimientos y la mitad de estos se debe a causa genética. La sordera en las primeras etapas de la vida tiene repercusiones negativas en el desarrollo de la comunicación y el lenguaje. Desde el año 1998 se iniciaron en el Hospital San Juan de Dios y en conjunto con el laboratorio de Genética Molecular Humana de la Universidad Simón Bolívar, una serie de estudios que incluyen un programa de investigación para evaluar la causa de sordera en la población de niños sordos prelinguales quienes fueron referidos a nuestro Programa de Implante Coclear. A su vez se realizó un protocolo de investigación para determinar la incidencia de la mutación 30delG en el gen GJB2 que codifica para la conexina 26 en pacientes con sordera hereditaria no sindrómica y en pacientes portadores normo oyentes, así como la incidencia de otras mutaciones diferentes a la mutación 30delG en pacientes venezolanos con sordera hereditaria no sindrómica, que pudiesen estar relacionadas de manera directa o indirecta con la sordera. También se dan a conocer las variables epidemiológicas, educativas, sociales, económicas y audiológicas de los pacientes con diagnóstico de Hipoacusia Neurosensorial Profunda que han sido evaluados en nuestro centro. Actualmente se realiza un protocolo de investigación multicéntrico que facilitará la identificación temprana y efectiva del déficit auditivo para así mejorar el diagnóstico etiológico y proporcionar una herramienta para el consejo genético.

Palabras claves: hipoacusia, conexina 26, DFNB1, implante coclear, sordera hereditaria, GJB2.

* Servicio de Otorrinolaringología. Hospital San Juan de Dios.

** Departamento de Biología Celular, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

El estudio genético de los pacientes con hipoacusia ha ayudado a aclarar y ampliar el conocimiento de la fisiología del oído interno en su porción coclear, incluso se han descrito procesos no sospechados hasta encontrar su alteración^(2, 7, 8). La cóclea es el sitio en donde la energía mecánica de las ondas sonoras es convertida en potenciales de acción del nervio coclear, iniciando así la transmisión de la información auditiva hacia los centros del tronco cerebral y a centros superiores en la corteza cerebral, proceso necesario para la comprensión e interpretación de los sonidos. La cóclea está localizada en la porción petrosa del hueso temporal, en su longitud está dividida en tres compartimentos: la escala vestibular, la escala media y la escala timpánica. La escala media, contiene endolinfa con altas concentraciones de potasio y bajas concentraciones de sodio; esta discrepancia en la composición electrolítica de los líquidos del oído interno genera una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la célula, que juega un papel central en el proceso de transducción de la información que se lleva a cabo en la cóclea.

Los receptores auditivos son las células ciliadas del órgano de Cortí. El extremo de las estereocilias de las células ciliadas externas están embebidas en la membrana tectoria, estas ciliadas tienen un esqueleto de actina y formas no convencionales de miosina que están fijadas a una lámina cuticular rica en actina que a su vez sujeta la estereocilia al citoesqueleto celular. Las estereocilias están ancladas unas a otras cerca de su ápice de forma tal que se mueven en conjunto. Las células ciliadas internas son los receptores primarios y reciben la mayoría de las fibras aferentes del nervio coclear; las células ciliadas externas, reciben la mayor parte de la información eferente del mismo nervio, tienen por función promover la discriminación de frecuencia y amplificación de la señal, de forma que modulan el

funcionamiento del receptor primario ^(2, 7, 8). Los movimientos de la membrana timpánica, en respuesta a las ondas sonoras, son transmitidos y amplificados por la cadena oscicular y retransmitidos como ondas de compresión hacia la escala vestibular de la cóclea.

Estas ondas mueven la membrana basilar causando la deflexión de las estereocilias contra la membrana tectoria. La deflexión de las estereocilias conducen a la apertura de canales iónicos que permiten la entrada de potasio al interior de la célula ciliada induciendo su despolarización. La despolarización celular genera la activación de canales de calcio conllevando a la movilización de vesículas sinápticas y posterior liberación del neurotransmisor en el espacio sináptico; de esta forma se inicia la activación del nervio coclear.

Las moléculas de miosina no convencional juegan un papel importante en el proceso de transducción manteniendo la tensión entre las uniones de los ápices de las estereocilias.

Para mantener el funcionamiento de la célula ciliada, los iones de potasio que entran en su interior debe salir, además; debe mantenerse una alta concentración a nivel de la endolinfa. Con el fin de mantener este proceso se ha descrito un mecanismo de reciclaje del potasio mediante el cual estos iones salen de la célula ciliada a nivel de su membrana basolateral por un canal de potasio, alcanzando las células de soporte del órgano de Corti. Posteriormente difunden en forma pasiva de célula a célula a través de uniones brecha (gap junctions) compuestas por una proteína multimérica, denominada conexina 26, presente en las células de soporte del órgano de Corti, células del limbo y del ligamento espiral.

Una vez los iones de potasio alcanzan la estría vascular son activamente bombeados hacia la endolinfa por canales de potasio dependientes de voltaje ^(2, 7, 8).

La membrana tectoria es una estructura acelular con una función mecánica en el proceso de transducción de la señal, conformada por una matriz proteica. Varios tipos de colágeno forman más de la mitad de su estructura, predominando el colágeno tipo II, y menores cantidades de tipo IX y XI.

La proteína no colágeno más abundante es la tectorina.

Existen cinco sitios en donde con mayor frecuencia se producen alteraciones funcionales y estructurales del órgano de Corti que conllevan a un malfuncionamiento bioquímico del mecanismo de audición (Tabla 1). Estos sitios son:

1. Alteraciones moleculares en la Membrana celular y equilibrio endolinfático.

Varias moléculas se han identificado en el mantenimiento del equilibrio iónico endolinfático. Una de las más importantes es la Conexina 26 (Cx26), no sólo porque su mutación fue una de las primeras descritas en casos de sordera no sindrómica sino también porque representa la mayor causa de este tipo de alteraciones entre diferentes poblaciones estudiadas (DFNB1), representando en algunos casos más del 50% de las sorderas no sindrómicas de transmisión recesiva ^(2, 7-9). El gen que la codifica se ha designado GJB2. El fenotipo más comúnmente asociado es una hipoacusia neurosensorial prelingual severa a profunda, con variabilidad intra e interfamiliar. Mutaciones en la conexina 26 también se han descrito en casos sordera no sindrómica autosómica dominante (DFNA3) y de sordera sindrómica (síndrome de Vohwinkel: queratodermia y sordera).

La conexina 26 es una molécula estructural presente en la membrana basolateral que forma las uniones brecha. El ensamblaje de seis subunidades de conexina forman una estructura llamada conexón, el empalme de dos conexones adyacentes establecen una unión brecha a través de la cual células contiguas intercambian moléculas de pequeño tamaño como iones. Estas uniones a nivel de la cóclea se han encontrado en la estría vascular, membrana basilar, limbo y ligamento espiral. La Cx26 juega un papel central en el mecanismo de reciclaje del potasio. La mutación más común es la deleción de guanina en la posición 35, (35delG), también llamada 30delG, esta mutación se ha encontrado en más de dos tercios de las personas con DFNB1 en poblaciones de Italia, Israel, Pakistán, España, Francia, India, Caucásicos, y en Árabes ^(1-4, 7-10). Se ha reportado que mutaciones en la Cx 26 pueden ser un factor agravante en la toxicidad por aminoglucósidos en pacientes con sordera no sindrómica de transmisión mitocondrial ⁽¹¹⁾. Mutaciones en otras conexinas, Cx30 (DFNB1), Cx31 (DFNA2), Cx 43 han sido descritas en algunas familias, tanto en herencia recesiva como dominante ^(9, 12).

Otros genes involucrados en el reciclaje del potasio pero cuyo mecanismo de transmisión es autosómico dominante es el KCNQ4 (DFNA2), que codifica un canal de potasio importante en la remoción de este ión de las células ciliadas ^(2,6,7). El gen KCNQ1 (o KCNE1) codifica para un canal de potasio importante en la secreción de este ión hacia la endolinfa. Su mutación se asocia con el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (defecto cardíaco y sordera) ^(2,6).

Mutaciones en el gen PDS se encuentra tanto en casos de sordera no sindrómica (DFNB4), como en el síndrome

TABLA 1. Productos genéricos alterados en pacientes con sordera no sindrómica

Localización de la alteración	Locus	Símbolo genético	Producto genético	Establecimiento	Transmisión
Membrana celular y equilibrio endolinfático					
DFNBI	13q11-q12	GJB2	Conexina 26	Prelingual	Autosómica recesiva
DFNA2	1p34	KCNQ4	Canal de potasio	Postlingual	Autosómica dominante
DFNAB4	7q22q31	PDS	Pendrina	Prelingual	Autosómica recesiva
DFNB29	21q22	CLDN14	Claudin - 14	Prelingual	Autosómica recesiva
Citoesqueleto celular					
DFNB2/DFNA11	11q13	MYO7A	Miosina VIIa Miosina no convencional	Prelingual/ Postlingual	Autosómica recesiva/dominante
DFNB3	17p11p12	MYO15	Miosina XV Miosina no convencional	Prelingual	Autosómica recesiva
DFNA1	5q31	DIAPH 1	Diaphanous 1 Formina	Postlingual	Autosómica dominante
Órgano de Corti y matriz extracelular					
DFNA13	6p21	COL11A2	Subunidad de colágeno 11	Postlingual	Autosómica dominante
DFNA8/DFNA12/DFNB21	11q22-q24	TECTA	Tectorina	Prelingual	Autosómica dominante/recesiva
DFNB9	2p22-p23	OTOF	Ortoferlina	Prelingual	Autosómica recesiva
DFNA9	14q12-q13	COCH	Proteína de la matriz extracelular	Postlingual	Autosómica dominante
Otros procesos celulares					
DFNA15	sq31	POU4F3	Factor de transcripción	Postlingual	Autosómica dominante
DFN3	Xq21	POU3F4	Factor de transcripción	Prelingual	Ligado a X

de Pendred (sordera y alteraciones tiroideas), el cual es la causa más común de sordera prelingual sindrómica. Su producto, la pendrina, es un transportador de cloro y yodo independiente de sodio que se expresa tanto en el oído interno como en la glándula tiroidea; su mutación en animales de experimentación produce dilatación del compartimiento endolinfático y defecto otoconial, lo cual supone un rol en la homeostasis iónica del oído interno ⁽⁶⁻⁸⁾.

Una proteína denominada Claudin-14 se encuentra mutada en casos de DFNB29. Esta proteína forma uniones estrechas intercelulares, importante mecanismo de barrera y modulador de la permeabilidad transcelular. Actúa como límite entre las membranas apical y basolateral, manteniendo los gradientes electrolíticos y diferencia de potencial entre la endolinfa y las células del órgano de Corti, para permitir la despolarización de las células ciliadas ⁽⁶⁻⁸⁾.

2. Alteraciones moleculares del citoesqueleto celular

En este grupo encontramos tres genes que codifican un tipo de miosinas llamadas no convencionales porque difieren de las encontradas en las células musculares. Estas son: la MYO7A, MYO15 y MYH9; sus mutaciones se asocian con DFNB2, DFNB3 y DFNA11. En el oído interno las miosinas no convencionales se encuentran en las estereocilias y en la lámina cuticular de las células ciliadas; junto con la actina juegan un papel importante en la organización de la estereocilia y en el movimiento de las uniones de los extremos de las estereocilias, estructura crucial en el flujo de cationes durante la transducción de la señal.

Las mutaciones en MYO7A se han identificado en el síndrome de Usher tipo IB (sordera congénita, disfunción vestibular y retinitis pigmentosa) ^(1, 6-8).

Mutaciones en el gen Diaphanous (DIAPH1) se han identificado en pacientes con DFNA1. Su producto genético pertenece a la familia de las forminas involucradas en la citocinesis y el establecimiento de la polaridad celular, se cree que regulan la polimerización de actina y ayudan a mantener el citoesqueleto de ésta en las células ciliadas ^(2, 6-8).

3. Alteraciones de moléculas estructurales del órgano de Corti y de la matriz extracelular

Las proteínas de la familia del colágeno son moléculas heterogéneas codificadas por más de 30 genes diferentes. A nivel del órgano de Corti la mutación en el gen para una de ellas, el COL11A2, se asocia con DFNA13 y una forma de síndrome de Stickler (malformaciones faciales, alteraciones oculares, artritis e hipoacusia). Este gen codifica para la subunidad $\alpha 2$ del colágeno 11, molécula importante para mantener la integridad estructural de la membrana tectoria. Fenotípicamente se presenta como una sordera no sindromática no progresiva que afecta las frecuencias medias ^(1, 2, 6-8).

La α -Tectorina es una molécula que interactúa con β -Tectorina para formar parte de la matriz no-colágena de la membrana tectoria. Mutaciones en su gen,TECTA, se asocian con varios tipos de sordera no sindromática: DFNA8, DFNA12 y DFNB21 ^(2, 6-8).

OTOF es un gen que codifica para un producto llamado otoferlina, proteína citosólica anclada a la membrana de la base de las células ciliadas internas, en la región sináptica. Se cree que está involucrada en el tráfico de vesículas sinápticas. Mutaciones en este gen se han encontrado en pacientes con DFNB9 ⁽⁶⁾.

El Gen COCH codifica para un producto que parece ser una proteína extracelular encontrada en el ligamento espiral y en el estroma del epitelio vestibular, se cree que es importante en el mantenimiento de las otras proteínas estructurales de la cóclea. Su mutación causa una forma de sordera sindromática dominante, DFNA9, progresiva, de establecimiento tardío y asociada a compromiso vestibular; pueden presentarse cuadros similares a la enfermedad de Meniere, incluyendo vértigo, tinnitus y plenitud aural, hasta en un 25% de los pacientes ^(2, 6-8).

4. Alteraciones en proteínas involucradas en otros procesos celulares

El gen POU4F3 codifica para un miembro de la familia de los factores de transcripción, importantes en el proceso de regulación de la expresión de otros genes; este producto genético es requerido para la maduración, mantenimiento y supervivencia de las células ciliadas. Su mutación conduce a un tipo de sordera progresiva autosómica dominante de establecimiento tardío, DFNA15 ^(1,6).

Otro regulador del desarrollo celular, el producto del gen POU3F4, se ha encontrado mutado en familias con sordera congénita mixta, conductiva y neurosensorial; su mecanismo de transmisión es ligado a X, DFN3, y se encuentra en pacientes que presentan fijación estapedial y una anormal comunicación entre el líquido cefalorraquídeo y la perilinfia ⁽⁶⁾.

5. Alteraciones en los genes mitocondriales

En contraste con el genoma nuclear, el genoma mitocondrial contiene sólo información para codificar 13 proteínas, 22 tRNAs (RNA de transferencia), y 2 rRNAs (RNA ribosomal). Las mutaciones en su genoma se caracterizan por un patrón de herencia materna. Respecto a la hipoacusia congénita se han visto tanto casos sindromáticos como no sindromáticos. En los cuadros sindromáticos se asocian a sordera congénita con episodios de encefalopatía, acidosis láctica, diabetes mellitus, miopatía, oftalmoplejía, ataxia y atrofia óptica. La mutación en el gen de 12 S rRNA y tRNAs pueden conducir a sordera no sindromática. Así mismo, la mutación en el gen 12 SrRNA, también se asocia con susceptibilidad a los aminoglucósidos, conduciendo a hipoacusia en aplicaciones de dosis que normalmente no afectarían la audición ^(1, 2, 6-8).

MATERIALES, METODOS Y RESULTADOS

Desde noviembre de 1998 hasta mayo de 1999, 60 niños con sordera prelingual fueron referidos al programa de Implante Coclear del Hospital San Juan de Dios y la Fundación Venezolana de Otolología. Se excluyeron a los

niños con historia incompleta y con hipoacusia conductiva. 42 niños en total fue la población de estudio. La evaluación incluyó historia médica completa, examen físico, historia familiar, audiometría, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y tomografía computada de hueso temporal.

Si en la evaluación inicial se sugiere una causa teratogénica, se solicitan títulos de anticuerpos para enfermedades infecciosas (toxoplasma, sarampión, citomegalovirus, herpes simplex, sífilis) y reevaluar la historia médica para descartar las posibles causas de la sordera. Cuando no fue sospechada una etiología adquirida específica, examinamos con los audiogramas a todos los parientes disponibles, buscando sordera sindromática familiar.

Después de recoger todos los datos, se utilizaron criterios específicos para el diagnóstico de sordera hereditaria. La hipoacusia autosómica dominante se diagnostica con evidencia de sordera neurosensorial audiométricamente probada en por lo menos dos generaciones inmediatas, o de síndromes heredados autosómicos dominantes. Para aceptar herencia autosómica recesiva, utilizamos uno de los siguientes criterios: por lo menos dos niños con deterioro de la audición, con padres normo oyentes, síndrome autosómico recesivo o presencia de mutaciones que causan enfermedad en el gen GJB2.

Fueron tomadas muestras de sangre para la extracción del ADN y realización de estudios moleculares en los 42 niños. Todo el ADN fue analizado en busca de la mutación 35delG con la reacción en cadena de la polimerasa alelo-específica (AS-PCR). Los productos de PCR eran analizados por electroforesis en un gel de agarosa. AS-PCR para cada muestra fue repetida dos veces para confirmar los resultados.

Los 42 niños eran menores de 10 años y tenían sordera prelingual. El nivel de audición va desde moderado-severo (1 caso) a severo-profundo. La mayoría (el 69%) de los sujetos eran descendientes de mezclas de europeos, indio venezolano y negro, el 29% restante eran blancos, y el 2% eran negros. La pérdida de audición adquirida fue diagnosticada en 11 niños. Había cuatro casos de hipoacusia hereditaria sindromática (síndrome de Usher: tres casos. Síndrome de Waardenburg: un caso). Había un caso de malformación de Mondini del oído interno, de etiología desconocida. Había 26 casos de sordera no sindromática sin evidencia de etiología adquirida. Seis casos reunían los criterios para sordera hereditaria autosómica dominante, y tres casos con criterios para sordera autosómica recesiva. Los 17 casos restantes no tenían ninguna evidencia de ser sordera adquirida, sindromática o familiar en la evaluación clínica.

De los 42 niños con hipoacusia neurosensorial congenita, 3 fueron positivos para mutaciones GJB2. La mutación 35delG era la única mutación identificada por la investigación de AS-PCR. Dos niños eran homocigotos y uno heterocigoto. Los niños homocigotos tenían hipoacusia neurosensorial profunda. El niño heterocigoto tenía hipoacusia neurosensorial de moderada a severa.

La frecuencia de DFNB1 en nuestra subpoblación de niños con hipoacusia neurosensorial congenita esporádica es de 18% (3/17). Ninguno de los niños con diagnóstico clínico de sordera adquirida, sindrómica, morfogenética (Mondini), autosómica recesiva y autosómica dominante fueron positivos para mutaciones en el gen GJB2 con AS-PCR (0/25).

La hipoacusia no sindromática autosómica recesiva (DFNB) es el tipo más frecuente (25-30/10.000) de hipoacusia congénita de origen genético⁽¹⁴⁾. DFNB es un desorden genético heterogéneo, con más de 31 locus y 4 genes identificados hasta ahora. La evaluación clínica del fenotipo no puede establecer el diagnóstico de la mayoría de los tipos de sordera heredada no sindromática. Estudios de caucásicos en Francia, Nueva Zelandia, España, Italia y los E.E.U.U., divulgan que las mutaciones del gen GJB2 son responsables de 40-60% de casos de DFNB⁽¹⁴⁾.

La investigación para las mutaciones en GJB2 es relativamente fácil, puesto que la secuencia de codificación de GJB2 está contenida en un exon pequeño. Por lo tanto, se recomienda la investigación rutinaria para genes en sordera. El diagnosticar sordera hereditaria mejorará nuestra comprensión de la base molecular de la misma, del asesoramiento genético de la sordera familiar, y nos permitirá ejecutar estrategias para la prevención de la sordera⁽¹⁴⁾.

En nuestro estudio, la frecuencia de las mutaciones del gen GJB2 entre niños venezolanos con hipoacusia neurosensorial congenita no sindromática autosómica recesiva es del 15% (3/20). La única mutación del gen GJB2 encontrada en nuestro estudio fue 35delG. Está presente en el 66% (2/3) de nuestros niños con DFNB1. Un niño adicional tenía sordera moderada-severa y era heterocigoto para 35delG. La investigación para la sordera hereditaria en esta población puede ayudar en el diagnóstico temprano y rehabilitación de niños muy jóvenes⁽¹⁴⁾.

A su vez se realizó un protocolo de investigación para determinar la incidencia de la mutación 30delG en el gen GJB2 que codifica para la conexina 26 en pacientes con sordera hereditaria no sindromática, contribuyendo de esta manera al diagnóstico genético de esta variedad de

sordera, así como la posibilidad de dar a conocer una asesoría genética adecuada a dichas familias.

Se realizó un estudio prospectivo desde 1999 hasta el año 2005 sobre una población de niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial profunda bilateral no sindrómica de probable etiología hereditaria.

Se tomó una muestra de sangre venosa (5ml) al paciente y a sus padres (de ser posible tanto al padre como a la madre biológica o en su defecto a uno de ellos). Se realizó secuenciación del material genético para determinar la presencia de la mutación 30delG del gen GJB2. Se tomaron 100 muestras de pacientes con presunta sordera no sindrómica. Los resultados fueron: genotipo 30delG +/+ 1 paciente (1%), +/- 6 pacientes (6%) y -/- 93 pacientes (93%).

Se detectaron 7 pacientes con mutaciones 30delG (1 caso homocigoto y 6 casos heterocigotos). Los casos de pacientes sordos que resultaron heterocigotos para la mutación 30delG son parecidos a la incidencia de portadores sanos. Existe relación entre el tipo de mutación del gen GJB2 y el tipo de pérdida auditiva del paciente (relación fenotipo-genotipo) ⁽¹⁵⁾. Se ha especulado que la presencia de heterocigotos para genotipo de Conexina 26 puede ser causal de hipoacusia progresiva y recomiendan un cuidadoso seguimiento ⁽¹⁶⁾.

También se investigó la incidencia de portadores de la mutación (30delG) en el gen GJB2 en pacientes venezolanos normo-oyentes, precisando el genotipo de la mutación para entender porque no presentan patología y tener base de comparación en los casos donde si esta presente la sordera; así como introducir el concepto de Consejo Genético.

Fue un estudio prospectivo entre el 2003 - 2004 con una población de 100 pacientes sanos con audición normal demostrada con audiometría. Se tomó una muestra de sangre venosa (5ml) al paciente y se realizó secuenciación del material genético.

Los resultados fueron: genotipo 30delG +/- 4 pacientes (4%) y -/- 96 pacientes (96%).

El porcentaje de portadores de la mutación (30delG) en el gen GJB2 en la población venezolana fue determinado en aproximadamente 4% (100 muestras de individuos no sordos). La mutación 30delG tiene una frecuencia en la población Caucásica equivalente a 1:31 / 1:35 ⁽¹⁷⁾, y se estima tiene una frecuencia en la población Venezolana equivalente a 1:25 ⁽¹⁸⁾.

La incidencia encontrada en nuestro trabajo es similar a

la literatura mundial, considerando que varía según la región evaluada. La mutación del gen GJB2 es la principal causa de sordera hereditaria no sindrómica; de esto deriva la importancia de poder determinar su incidencia. La sordera se transmite con carácter autosómico recesivo desde los portadores al paciente. La presencia de la mutación en la persona la convierte en portador, sin embargo no necesariamente padece la afección.

A su vez se determinó la incidencia de otras mutaciones diferentes a la mutación 30delG en el gen GJB2 que codifica para la conexina 26 en pacientes venezolanos con sordera hereditaria no sindrómica, que pudiesen estar relacionadas de manera directa o indirecta con la sordera, a través de un estudio prospectivo desde el año 1999 hasta el 2005, con una población de 50 niños con diagnóstico de Hipoacusia Neurosensorial profunda bilateral no sindrómica de probable etiología hereditaria.

Se tomó muestra de sangre venosa (5ml) al paciente y sus padres (de ser posible tanto al padre como a la madre biológica o en su defecto a uno de ellos) con secuenciación del material genético para determinar la presencia de mutaciones diferentes adicionales a la 30delG del gen GJB2. Los resultados fueron: genotipo 30delG +/+ 1 paciente, +/- 6 pacientes (2 pacientes con patrón diferente) y -/- 43 pacientes (5 pacientes con patrón diferente y una mutación V27I). Es decir, 7 pacientes con mutaciones adicionales a la 30delG.

En "screening" para la determinación de mutaciones del gen GJB2 en pacientes DFNB, han sido encontrados casos con tan solo un alelo mutado (10-50%). Recientemente fue encontrado una nueva clase de mutación en el Locus DFNB1. Delecciones (en trans) no afectan al gen GJB2 en ese alelo, pero cortan un pedazo del gen vecino GJB6 (doble heterocigoto). La delección "del(GJB6-D13S1839)" ha sido encontrada en un 50% en pacientes heterocigotos para la 30delG ⁽¹⁹⁾. La delección fue mapeada, aislada y secuenciada, revelando la pérdida de un fragmento de ~342 kb, con uno de los puntos de ruptura dentro de la región codificante del gen GJB6 ⁽²⁰⁾. Mutaciones puntiformes en el gen GJB6 no han sido reportadas como causa de sordera. La delección pudiera afectar un elemento de regulación del gen GJB2. Mutaciones combinadas de GJB2/GJB6 en ambos alelos se encuentran en pacientes con DFNB1 ⁽²¹⁾.

La importancia del Consejo Genético cobra interés para las familias con integrantes sordos. La necesidad de encontrar el diagnóstico genético específico en los casos más comunes de sordera hereditaria surge como necesidad de esta investigación. En el futuro próximo la terapia genética podrá prevenir o tratar la sordera hereditaria.

Terapia in Vitro con (siRNA) puede suprimir la expresión del Gen GJB2 ⁽²²⁾. La meta es estandarizar un protocolo de evaluación molecular y masificar dicha prueba a todo el país.

También se dan a conocer las variables epidemiológicas, educativas, sociales, económicas y audiológicas de los pacientes con diagnóstico de Hipoacusia Neurosensorial Profunda que han sido evaluados en nuestro centro para el programa de estudio genético de hipoacusia neurosensorial no sindrómica, a través de un estudio retrospectivo desde Junio de 1999 hasta Junio de 2005 con una muestra de 176 pacientes. Se realizó la revisión de las historias clínicas del Archivo Médico del Hospital San Juan de Dios y se llenaron las tablas de recolección de datos del programa de estudio genético de sordera.

Las variables a estudiar fueron la audición de los padres, antecedentes familiares de sordera, aparición y tipo de sordera, patología materna y del paciente, síntomas otológicos asociados, tipo de educación, uso de ayuda auditiva y nivel de ingreso familiar .

Entre los resultados tenemos:

Audición de los padres: Audición normal de ambos padres en 171 casos (97%). Uno de los padres con hipoacusia en 5 casos.

Antecedentes familiares: Positivos en 29 casos (16%). Negativos en 147 casos.

Aparición de la sordera: Se evidencian 99 casos de hipoacusia de origen congénito (56%). La sordera adquirida se presentó en 77 casos (44%).

Tipo de sordera: En su mayoría los pacientes con sordera bilateral con 165 casos (94%). Solo 11 casos de sordera unilateral (6%).

Patología materna: Se detectaron 13 casos de rubéola (7%) y 4 de toxoplasmosis (2%). Sin patología materna 159 (91%).

Patología del paciente: ninguna 116, meningitis 18, prematuridad 16, hipoxia 11, ictericia 8, aminoglucósidos 7. La meningitis, prematuridad y la hipoxia representan más del 70 % de las causas adquiridas del paciente. Síntomas otológicos asociados: Adicional a la sordera, 14 pacientes presentaron vértigos, 9 tinitus y 5 ambas (16% en total).

Educación recibida: ninguna 102 (58%), oral 30 (17%), oral/gestual 27, gestual 17.

Uso de ayuda auditiva: 45 pacientes disponían de auxiliares auditivos y 2 implante coclear (27%). 129 sin ayuda auditiva (73%).

Nivel de ingreso familiar: <100.000 (28), 100.000-200.000 (52), 200.000-400.000 (59), 400.000-800.000 (28) y 800.000-2.000.000 (9). Un 80 % de los pacientes poseen un ingreso menor a 400.000 Bs.

Existe un porcentaje de niños provenientes de por lo menos un padre sordo o con antecedentes familiares de sordera lo cual aumenta la posibilidad de sordera hereditaria y por ende se precisa realizar estudio genético familiar. La principal causa de sordera es congénita en dos tercios de la muestra debido al hecho de ser precisamente esa la población a evaluar en nuestro estudio.

La inmensa mayoría de los niños evaluados presenta sordera bilateral lo cual representa el verdadero problema de salud pública. Dentro de las patologías maternas la más frecuente es la rubéola congénita. La meningitis es la primera causa de sordera en lo que a patología del paciente se refiere. Existe la presencia de síntomas otológicos como vértigo y tinitus asociados a la sordera y que generalmente son poco precisados por el enfermo y el médico; sugiriendo así la afectación completa del oído interno. La mayoría de los niños no recibe educación alguna, dejando la rehabilitación oral solo para un pequeño grupo. Se refleja la escasa oportunidad de la población de obtener algún dispositivo de ayuda auditiva. Como explicación a lo anterior se observa un ingreso familiar precario en la mayoría de las familiar lo cual afecta el futuro del paciente.

En la actualidad se esta llevando a cabo un protocolo de estudio multicéntrico en donde se recolectarán 100 muestras para el análisis molecular de conexinas asociadas a sordera.

Se incluirá en el estudio a todo paciente entre 0-18 años, portador de Hipoacusia Neurosensorial que no tenga ningún factor de riesgo para desarrollarla (rubéola congénita, toxoplasmosis materna, prematuridad, sufrimiento fetal agudo, hipoxia perinatal, ictericia neonatal, administración de ototóxicos, meningitis, etc). Se excluirán aquellos pacientes portadores de algún tipo de Síndrome genético que esté asociado a hipoacusia.

Toma de muestra de sangre (5 cc) al paciente y a sus padres (de ser posible) en tubo de tapa morada con anticoagulante, que posteriormente se recolectará en nevera refrigerante. Todas la muestras recolectadas deberán ser acompañadas del formato de "Consentimiento Informado" que exige la USB, para garantizar que la

información haya sido suministrada a los pacientes o representantes, y de la ficha de identificación del paciente para poder contactar posteriormente al paciente de ser necesario. Se tomarán muestras de los padres, las cuales serán analizadas en el caso de ser necesario. Si el paciente evaluado da positivo a las mutaciones que se estarán determinando (35delG/GJB2 y deleciones/GJB6), serán evaluados los padres para elaborar el pedigree para que se pueda dar consejo genético.

CONCLUSIONES

La aproximación genética al estudio de la sordera ha probado ser una poderosa herramienta en la comprensión de las bases moleculares de la función auditiva. Procesos considerados vitales en el funcionamiento de la cóclea como el mecanismo de reciclaje del potasio se han dilucidado gracias al estudio de alteraciones en los productos de los genes que los regulan. Un aspecto quizás más importante desde el punto de vista práctico es la utilización de este conocimiento en la consejería genética, detección y tratamiento temprano de pacientes, y finalmente en el establecimiento de la terapia genética ^(1, 13).

Hay aspectos importantes que ayudan a cumplir estas metas en el caso de la sordera no sindrómica, como por ejemplo, estudios en diferentes poblaciones han mostrado que la mutación en una sola proteína, Cx26, es responsable de la mayoría de casos de sordera no sindrómica recesiva; además una mutación particular, 35delG, representa alrededor del 70% de todas las mutaciones.

Finalmente la Cx26 está codificada por un solo exón, lo cual facilita el tamizaje.

No hay duda que el diagnóstico genético es una herramienta a la que se debe acudir en los casos de sordera congénita de origen genético, y probablemente la detección de mutaciones en el gen de la Cx26 sea un primer paso razonable cuando nos encontremos ante pacientes con sordera no sindrómica de transmisión recesiva.

Ante este panorama es indudable que se hace necesario seguir realizando estudios tendientes a aclarar la situación de nuestro país con respecto a las causas de sordera congénita de origen genético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li XC, Friedman RA. Nonsyndromic hereditary hearing loss. *Otolaryngol Clin N Am.* 2002; 35: 275-285.
2. Tekin M, Arnos KS, Pandya A. Advances in hereditary deafness. *Lancet.* 2001; 358: 1082-90.
3. Resendes BL, Williamson RE, Morton CC. At the speed of the sound: gene discovery in the auditory system. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 923-935.
4. Oliveira CA, Maciel-Guerra AT, Sartorato EL. Deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene in Brazilian patients. *Clin Genet* 2002; 61: 354-358.
6. Hereditary hearing loss homepage. Disponible en: <http://www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>. Consultado abril 27, 2003.
7. Steel KP, Kros CJ. A genetic approach to understanding auditory function. *Nature Genet.* 2001; 27: 143-149.
8. Robertson ND, Morton CC. Beginning of a molecular era in hearing and deafness. *Clin Genet.* 1999; 55: 149-159.
9. The Connexin-deafness homepage. Disponible en: <http://www.crg.es/deafness/>. Consultado abril 27, 2003.
10. Marlin S, Garabedian EN, Roger G, Moatti L, Matha N, Lewin P, et al. Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 927-933.
11. Abe S, Kelley P, Kimberling WJ, Usami S. Connexin 26 gene (GJB2) mutation modulates the severity of hearing loss associated with the 1555A-G mitochondrial mutation. *Am J Med Genet* 2001; 103: 334-338.
12. Liu XZ, Xia XJ, Adams J, Yi Chen Z, Welch KO, Tekin M, et al. Mutations in GJA1 (connexin 43) are associated with non-syndromic autosomal recessive deafness. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2945-2951.
13. Smith RJH. Mutation screening for deafness. More than simply another diagnostic test. Editorial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(8).
14. Angeli S, Utrera R, Dib S, Chiossone E, Naranjo C, Henríquez O, Porta M. GJB2 gene mutations in childhood deafness. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 133-136.
15. Genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness. *Journal of medical genetics* 2004;41:147-154.
16. Cx26 gene mutations in idiopathic progressive hearing loss. Italy. *J Otolaryngol.* 2005 Apr;34(2): 126-34.
17. Estivill et al. 1998, Lench et al. 1998 and Gasparini et al. 2000.
18. Fuente: Hospital San Juan de Dios / USB. Caracas - Venezuela.
19. Prevalence and Evolutionary Origins of the del(GJB6-D13S1830) Mutation in the DFNB1 Locus in Hearing-Impaired Subjects: a Multicenter Study. Castillo I,.....Moreno F. *Am. J. Hum. Genet.* 73:1452-1458, 2003.
20. N. Engl. J. Med. Vol 346, No 4 January 24, 2002.
21. Large deletion of the GJB6 gene in deaf patients heterozygous for the GJB2 gene mutation: genotypic and phenotypic analysis. Paris-Francia. *Am J Genet A.* 2004 Jun 15;127(3):263-7.
22. *Hum Mol Genetic.* 2005 Jun 15;14(12):1641-50.

**PROGRAMA DE ACTIVIDADES DE LA
SOCIEDAD VENEZOLANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA y AFINES**

TALLER DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES.
SAN CRISTÓBAL, 09 DE FEBRERO DEL 2008.
www.svorl.org.ve / E-mail: svorl@hotmail.com

VI CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE ALERGIÁ EN OTORRINOLARINGOLOGÍA.
CIUDAD DE SALTILLO, COAHUILA DEL 05 AL 08 DE MARZO DEL 2008.
E-mail: j_calderon2005@hotmail.com

5 CONGRESO INTERNACIONAL DE CIRUGÍA PLÁSTICA FACIAL DE LA ACADEMIA INTERNACIONAL DE SOCIEDADES DE CIRUGÍA PLÁSTICA FACIAL (IFFPSS). SOCIEDAD COLOMBIANA DE CIRUGÍA PLÁSTICA FACIAL Y RINOLOGÍA (SCCPFR)
CARTAGENA, COLOMBIA, 5 AL 8 DE MARZO DEL 2008. Dr. Fernando Pedroza.
www.cirurgiaplasticafacial.org

TALLER DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES.
CARACAS, 29 DE MARZO DEL 2008.
www.svorl.org.ve / E-mail: svorl@hotmail.com

CURSO INSTRUCCIONAL EN OTONEUROLOGÍA.
CARACAS, 04 Y 05 DE ABRIL DEL 2008. INSTITUTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DE CARACAS.
Telef.: 0416-632.73.75. E-mail: sistemasto@cantv.net

CURSO BÁSICO DE DISECCIÓN DE OÍDO DE LA FUNDACIÓN VENEZOLANA DE OTOLOGÍA.
DEL 06 AL 09 DE ABRIL DEL 2008 (16 PERSONAS)

TALLER DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES.
BARQUISIMETO, 26 DE ABRIL DEL 2008.
www.svorl.org.ve / E-mail: svorl@hotmail.com

LVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO, A.C. CANCÚN CENTER DEL 30 DE ABRIL AL 05 DE MAYO DEL 2008. www.congresosmorlancun08.com.mx

II CURSO INTERNACIONAL DE VERANO EN CIRUGÍA FUNCIONAL Y ESTÉTICA DE LA NARIZ. CIRUGÍA EN VIVO.
CASTEL SAN PIETRO TERME (BOLOGNA) ITALIA DEL 05 AL 07 DE MAYO DEL 2008.
E-mail: i.tasca@ausl.imola.bo.it / www.springcourse2008.com ó E-mail: clara.congrex@virgilio.it / www.htcongressi.com

TALLER DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES.
PORLAMAR, 24 DE MAYO DEL 2008.
www.svorl.org.ve / E-mail: svorl@hotmail.com

III CONGRESO MUNDIAL DE CIRUGÍA ENDOSCÓPICA DE BASE DE CRÁNEO Y COLUMNA.
SAO PAULO / BRASIL DEL 22 AL 24 DE MAYO DEL 2008.
www.rhinology-skullbase2008.com

XXXI CONGRESO PANAMERICANO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA.
QUITO, ECUADOR DEL 04 AL 07 DE JUNIO DEL 2008.
www.orlpanam2008.com

X JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN OTORRINOLARINGOLOGÍA HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO.
CARACAS, 21 DE JUNIO DEL 2008.
www.svorl.org.ve / E-mail: svorl@hotmail.com

IV CONGRESO VENEZOLANO DE RINÓLOGA Y CIRUGÍA ESTÉTICA FACIAL SOCIEDAD VENEZOLANA DE RINOLOGÍA. CIRUGÍA ENDOSCÓPICA.
HOTEL MARGARITA HILTON DEL 10 AL 12 DE JULIO DEL 2008.
Telef.: 978.33.11 / 751.56.29. Dra. Inés Guillen.
Telf.: 0414-306.72.82.
www.svorl.org.ve / www.asevent.com

CURSO BÁSICO DE DISECCIÓN DE OÍDO DE LA FUNDACIÓN VENEZOLANA DE OTOLOGÍA.
DEL 24 AL 26 DE JULIO DEL 2008 (17 PERSONAS)

TALLER DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES.
BARINAS, 26 DE JULIO DEL 2008.
www.svorl.org.ve / E-mail: svorl@hotmail.com

III ENCUENTRO MÉXICANO PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA RONCOPATÍA Y APNEA DEL SUEÑO. (GELARA).
NUEVO VALLARTA, NAYARIT, MÉXICO DEL 31 DE JULIO AL 01 Y 02 DE AGOSTO DEL 2008.
E-mail: clivoz@gmail.com ó clivoz@netmex.com

II CURSO DE RONCOPATÍAS.
SEPTIEMBRE DEL 2008.
Telfs.: 978.33.11 / 0414-241.02.07.
www.svorl.org.ve / E-mail: svorl@hotmail.com

112th AAO-HNSF ANNUAL MEETING & OTO EXPO
CHICAGO, DEL 21 AL 24 DE SEPTIEMBRE DEL 2008.
Telfs.: 978.33.11 / 0414-241.02.07.
www.entnet.org

59 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y PATOLOGÍA CERVICO-FACIAL.
TARRAGONA DEL 18 AL 21 DE OCTUBRE DEL 2008. www.seorl.net

V TRIOLÓGICO, III REUNIÓN CONJUNTA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ORL CON LA ACADEMIA AMERICANA DE ORL Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO Y I CON LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ORL Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO.
CARACAS HOTEL TAMANACO, DEL 30 AL 31 DE OCTUBRE DEL 2008.
Telef.: 978.33.11 / 751 86.05 / 751.56.29.
www.svorl.org.ve / E-mail: svorl@hotmail.com

XIX CONGRESO MUNDIAL DE ORL.
SAO PAULO / BRASIL DEL 18 AL 23 DE MAYO DEL 2009



**CIRUGÍA RINOSINUSAL Y ESTÉTICA FACIAL
RINOLOGÍA EN PEDIATRÍA
AVANCES EN INFECTOLOGIA
ALERGIA E INMUNOLOGÍA**

**Invitado de Honor:
Dr. Jose Manuel Pulido**

Profesores Internacionales

**DR. ELGAN DAVIES (Inglaterra)
DR. JOHN DELGAUDIO (USA)
DR. ROXANA COBO (Colombia)
DR. EUGENE TARDY (USA)
DR. ALFREDO SANTA MARIA (Chile)**

Comité Organizador

**Junta Directiva 2006 - 2008
Dra. Alejandra Daza - Presidenta
Dr. César González - Vice-Presidente
Dra. Inés Guillén - Secretaria
Dr. Ricardo Encinozo - Tesorero
Vocales
Dra. María Moreno
Dra. Yaneth Bastidas
Dra. Yenny Segnini
Dra. Mary Pérez**

10 AL 12 DE JULIO DE 2008 • HOTEL MARGARITA HILTON & SUITE PORLAMAR ESTADO NUEVA ESPARTA

III CONGRESO VENEZOLANO DE RINOLOGIA Y CIRUGIA FACIAL

Dra. Alejandra Daza
E-mail: alejandaza@yahoo.com • Telf. 0414-3311329

Dra. Ines Guillen
E-mail: inesguillen@cantv.net • Telf. 0414-3067282



AS event, c.a.
Calle Garcilaso, Centro Polo, Torre A, piso 8, of. 83 • Colinas de Bello Monte • Caracas
Telefax: (0212) 751.6682 - 8605 - 8338 • E-mail: rinoologia@asevent.com • www.asevent.com/rinoologia



REQUISITOS PARA SER MIEMBRO ACTIVO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

- Curriculum vitae.
- Debe haberse graduado en universidades venezolanas o extranjeras con revalidación que hayan aprobado (1) año de cirugía general y tres años de residencia en servicio de la especialidad en un hospital venezolano o extranjero de reconocido nivel científico y cuyas credenciales sean aceptadas por la comisión clasificadora de credenciales, la junta directiva y la asamblea.
- Carta de culminación de post-graduo, firmada por el jefe de servicio de la especialidad y coordinador del post-graduo.
- Copia del título.
- Copia del record quirúrgico de los tres años del post-graduo y del record teórico con sus respectivas calificaciones.
- Si presento trabajo científico durante el post-graduo anexar copia del mismo y de todo lo que tenga sobre la especialidad en una carpeta.
- Enviar comunicación a la junta directiva donde desea ser miembro activo de la sociedad.
- Una foto tipo carnet

Nota: estos documentos deben ser consignados en la sede de la sociedad. Av. José María Vargas, Torre El Colegio de Médicos, piso 2 ofic. 10, Sta. Fé Norte. Caracas.

E-mail: svorl@hotmail.com · Pag. Web: svorl.org.ve · telefax: 9783311, Secretaria: Ikerne López.



PLANILLA DE INSCRIPCIÓN PARA LOS MIEMBROS DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

Fecha se solicitud:

Apellidos y Nombres:

Lugar y fecha nac.:

C.I. N°:

Dirección actual:

Telf. Hab:

Celular:

Telf. Cons:

Dirección consultorio:

Universidad donde se graduo:

Fecha:

Revalida:

Fecha:

Especificado (a):

Curso de especialidad donde los ha realizado:

En que hospital ha realizado los (3) años de residencia en un servicio de la especialidad:

Otras credenciales:

Títulos:

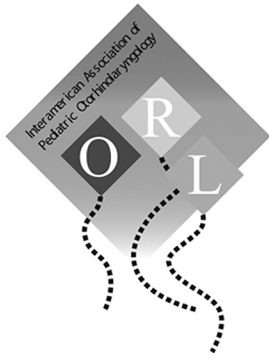
N° de Inscripción del Colegio de Médicos de su Estado:

Firma del solicitante:

C.I. N°

N° del M.S.A.S.:

NOTA: acompañar de una fotografía de frente tipo pasaporte y curriculum vitae.



IAPO - Interamerican Association of Pediatric Otorhinolaryngology

FICHA DE INSCRIPCIÓN

Nombres:

Apellidos:

Dirección: _____

Ciudad: _____ País: _____

Tel.: _____ Fax: _____ Celular: _____

Dirección de casa: _____

Ciudad: _____ Estado: _____

Tel.: _____ Fax: _____ Celular: _____

Año de Graduación: _____

Fecha de Nacimiento: ____ / ____ / ____ Signatura: _____

Tarjeta de Crédito: _____ Master Visa

No. de la Tarjeta: _____ Validad: ____ / ____

Enviar para: IAPO-INTERAMERICAN ASSOCIATION OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY
Rua Itapeva, 366 - Cj. 102 - 01332 - 000 - São Paulo, SP - Brasil
Fax: 55 - 11 - 542 6037