

Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja

ISSN 2171-9381

Revista de Otorrinolaringología y disciplinas relacionadas dirigida a profesionales sanitarios.
Órgano de difusión de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Periodicidad continuada
Edita: Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Correspondencia: revistaorl@revistaorl.com
web: www.revistaorl.com

Artículo original

Asociación de la mutación A1555G del gen MTRNR1 y otosclerosis en una misma familia. Diagnóstico diferencial con la otosclerosis coclear

Association between A1555G mutation of MTRNR1 gen and otosclerosis in the same family. Differential diagnosis with cochlear otosclerosis

Carmelo Morales-Angulo, Leticia Acle-Cervera, Rosa Rodríguez-Crespo, Sandra Vergara-Pastrana
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander. España
svergara@humv.es

Recibido: 23/02/2014

Aceptado: 03/04/2014

Publicado: 21/04/2014

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Referencia del artículo:

Morales-Angulo C, Acle-Cervera L, Rodríguez-Crespo R, Vergara-Pastrana S. Asociación de la mutación A1555G del gen MTRNR1 y otosclerosis en una misma familia. Diagnóstico diferencial con la otosclerosis coclear. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja. 2014 Abr. 5 (6): 49-54.

Resumen	<p>Introducción y objetivo: La mutación A1555G del gen MTRNR1 ADN mitocondrial es responsable de hipoacusia neurosensorial que se acentúa con la exposición a aminoglucósidos. La otosclerosis es frecuente en nuestro medio. Algunos pacientes con otosclerosis presentan afectación severa de oído interno. Se describe una familia con mutación A1555G asociada a otosclerosis, lo que hizo sospechar inicialmente la presencia de una otosclerosis coclear. Material y método: Diez miembros de una misma familia, varios de ellos con hipoacusia subjetiva, en algunos casos desencadenada por aminoglucósidos, fueron incluidos en nuestro estudio. Se les realizó un estudio genético para descartar las mutaciones más frecuentes en la población española. Resultados: Todos ellos eran portadores de la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial en homoplasmia. Tres tenían una audiometría tonal normal. Del resto, 4 tenía una hipoacusia neurosensorial con predominio para altas frecuencias y los otros 3 una hipoacusia mixta sugestiva de otosclerosis. La TC fue normal en todos los pacientes incluyendo los que presentaban una hipoacusia mixta. Dos pacientes fueron sometidos a un implante coclear. Discusión: La TC nos ayuda a diferenciar a los pacientes que presentan una otosclerosis coclear de aquellos que presentan una otosclerosis de oído medio y otra patología diferente asociada como en la familia estudiada por nosotros, que presentaba la mutación A1555G del ADN mitocondrial, lo cual es importante ya que los pacientes con la mutación A1555G, además de ser susceptibles al efecto ototóxico de los aminoglucósidos, en caso que presenten sordera severa o profunda y precisen un implante coclear, no presentan alteraciones anatómicas que hagan más complejo el mismo. Conclusiones: En pacientes con sospecha de otosclerosis coclear, y antecedentes por vía materna de hipoacusia, que presentan un TC del hueso temporal normal se debe descartar la presencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial.</p>
Palabras clave	Hipoacusia; ADN mitocondrial; otosclerosis; implante coclear
Summary	<p>Introduction and objective: The A1555G mitochondrial DNA mutation of the MTRNR1 gene is responsible for sensorineural hearing loss that is accentuated with exposure to aminoglycosides. Otosclerosis is common in our environment. Some patients with otosclerosis have severe impairment of the inner ear. We report a family that had association of otosclerosis and the A1555G mutation that initially were confused with the presence of a cochlear otosclerosis. Method: Ten members of a family with hearing loss, in several of them triggered by aminoglycosides exposition, were included in our study. A clinical and genetic study to rule out the most common mutations involve in hearing loss in Spanish population was carried out. Results: All of them were carriers of the A1555G mutation in homoplasmmy. Three had normal audiometry test. Of the remainder, 4 had sensorineural hearing loss for high frequencies and the other 3 had mixed hearing loss that suggested the presence of otosclerosis. A CT scan of the temporal bone was normal in those three patients. Two patients were treated with a cochlear implant. Discussion: CT is a help to get the difference between cochlear otosclerosis, middle ear otosclerosis and A1555G mutation, and that is very important because people who have this mutation is susceptible to aminoglycoside ototoxicity and besides if they have a severe deafness, the treatment could be a cochlear implant if there are not anatomical abnormalities. Conclusions: In patients with suspected cochlear otosclerosis and maternally history of hearing loss, with a normal CT scan of the temporal bone, the presence of the A1555G mitochondrial DNA mutation should be ruled out.</p>
Keywords	Hearing loss; DNA mitochondrial; otosclerosis; cochlear implants

Introducción

La mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial constituye una causa frecuente de hipoacusia hereditaria en España [1]. Los pacientes con dicha mutación suelen presentar una hipoacusia neurosensorial para altas frecuencias que se acentúa de manera importante en aquellos casos expuestos a la administración de algunos aminoglucósidos, sobre todo estreptomycin [2,3]. Estos pacientes habitualmente tienen antecedentes familiares por vía materna de hipoacusia dado el patrón mitocondrial de la misma [4]. La otosclerosis clínica presenta una prevalencia en población general de aproximadamente un 0.3-0.4% [5]. En la mayor parte de los casos se manifiesta por una hipoacusia de transmisión exclusivamente, aunque algunos pacientes desarrollan también una hipoacusia neurosensorial [6]. Un 60% de los pacientes con otosclerosis tienen antecedentes familiares de la misma con un patrón autosómico dominante [5].

Hasta ahora no se ha descrito la asociación de otosclerosis y la mutación A1555G en una misma familia. En este trabajo se describe la primera familia que presenta dicha asociación. Inicialmente el probando de la familia fue diagnosticado de otosclerosis con importante componente coclear, pero al ser la TC de oído interno normal y existir antecedentes de exposición a ototóxicos se pidió un estudio genético para descartar la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial.

Material y método

Diez miembros de una misma familia cuyo probando [II:2. Figura 1] presentaba hipoacusia secundaria a otosclerosis con afectación importante del oído interno, fueron incluidos en nuestro estudio. A todos ellos se les realizó una anamnesis, exploración ORL y audiometría tonal. En casos seleccionados se realizó una TC y/o RM.

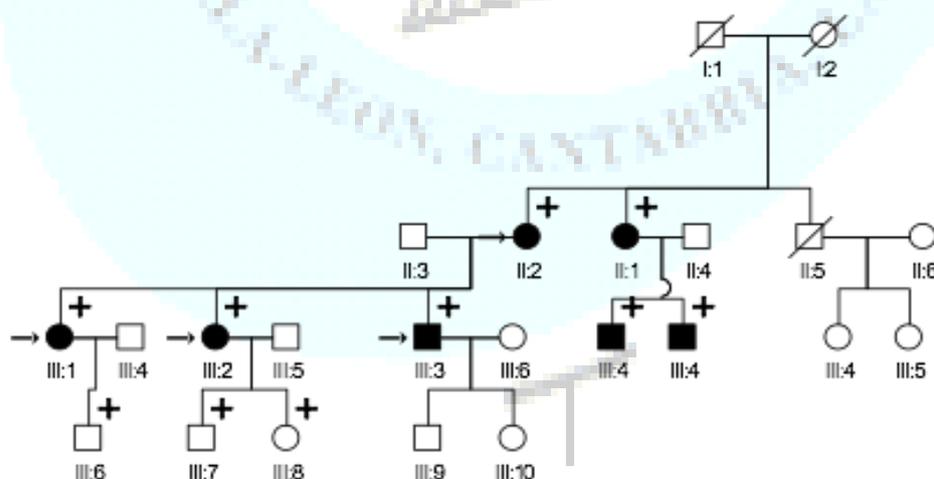


Figura 1. Árbol genealógico de la familia estudiada (+ pacientes estudiados; → Pacientes con hipoacusia mixta)

Tras obtener un consentimiento informado se realizó un estudio genético al probando en busca de las mutaciones más frecuentes implicadas en el desarrollo de hipoacusia neurosensorial en nuestro medio, esto es, la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial y la mutación 35delG del gen de la conexina 26.

El estudio genético se desarrolló según la técnica descrita en una publicación previa [6]. Al presentar el probando la mutación A1555G del ADN mitocondrial en homoplasmia se completó el estudio genético al resto de la familia.

Resultados

De los 10 miembros de la familia estudiados, 5 eran varones y 5 mujeres con edades comprendidas entre 15 y 67 años. En la figura 1 se describe el árbol genealógico de la misma. Cinco de ellos referían hipoacusia, en tres de los cuales secundaria a exposición con estreptomycin (2 en la infancia y una en la adolescencia). Los otros dos también relacionaban el inicio de la hipoacusia con la administración de medicación parenteral sin conocer el medicamento exacto de inicio en la tercera década de edad. Tres de ellos tenían una hipoacusia mixta con ausencia de reflejo estapediano y rinne negativo bilateral compatible con otosclerosis bilateral con componente neurosensorial, y dos una hipoacusia neurosensorial bilateral con rine positivos. Otros dos pacientes (de 22 y 23 años de edad) no referían hipoacusia o acúfenos; sin embargo, en la audiometría tenían una caída para altas frecuencias bilateral. Tres pacientes tenían una audiometría tonal normal.

Una paciente con otosclerosis presentó un empeoramiento de su hipoacusia con un embarazo. Ningún paciente refería patología vertiginosa o mareo. La exploración otoneurológica en todos ellos fue normal.

La TC de oído interno realizada a las tres pacientes con otosclerosis e hipoacusia mixta eran normales. La resonancia magnética realizada a dos pacientes programadas para implante coclear fueron normales.

Tres pacientes utilizaban prótesis auditivas con buenos resultados funcionales. Dos pacientes, una mujer de 47 años con hipoacusia de inicio en la infancia y otra de 67 años con hipoacusia mixta fueron sometidas a un implante coclear que no demostró dificultades técnicas durante la cirugía. En la primera paciente, el resultado funcional después de un año del implante fue escaso en cuanto a comprensión del lenguaje. Sin embargo, la otra paciente presentó una mejoría importante en la comprensión auditiva.

Todos ellos presentaban la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial en homoplasmia, es decir todo el ADN mitocondrial presentaba la citada mutación.

Discusión

El ADN mitocondrial codifica 13 subunidades de la cadena respiratoria presentes en la mitocondria. Dado que las células espermáticas pierden sus mitocondrias durante la fertilización, el ADN mitocondrial se transmite siempre por vía materna. En los trastornos mitocondriales es frecuente la aparición de hipoacusia neurosensorial probablemente por la dependencia que presenta la cóclea del metabolismo de la cadena respiratoria [7]. Diferentes mutaciones

del ADN mitocondrial han sido implicadas en el desarrollo de hipoacusia neurosensorial [2,3]. Una de ellas, la mutación A1555G, confiere una sensibilidad al efecto ototóxico de algunos aminoglucósidos especialmente la estreptomycin. La mayor parte de los pacientes portadores de la mutación, al igual que en nuestro estudio, la presentan en homoplasmia, es decir, presentan todo el ADN mitocondrial mutado. La prevalencia de esta mutación en nuestro medio en familias con antecedentes familiares de hipoacusia o hipoacusia inducida por aminoglucósidos es muy alta [8]. La pérdida de audición en ausencia de exposición a aminoglucósidos en estos pacientes es habitualmente leve, con afectación de altas frecuencias, de inicio en la segunda década y sin afectación vestibular [9].

Los pacientes con otosclerosis coclear presentan signos radiológicos característicos, dado que la reabsorción de hueso da lugar a áreas de disminución de la densidad, dando la impresión de un "doble anillo" [5]. Estos datos estaban ausentes en los 3 pacientes a los que se realizó una TC. Esta prueba es, por tanto, la que nos va a ayudar a diferenciar a los pacientes que presentan una otosclerosis coclear de aquellos que presentan una otosclerosis de oído medio y otra patología diferente asociada como en la familia estudiada por nosotros, que presentaba la mutación A1555G del ADN mitocondrial.

Esta diferenciación es importante ya que los pacientes con la mutación A1555G, además de ser susceptibles al efecto ototóxico de los aminoglucósidos, en caso que presenten sordera severa o profunda y precisen un implante coclear, no presentan alteraciones anatómicas que hagan más complejo el mismo. Sinnathuray y cols encontraron que los pacientes con hipoacusia de origen mitocondrial no presentan alteraciones anatómicas que dificulten el implante coclear [10]. Sin embargo, los pacientes con otosclerosis coclear presentan mayores dificultades técnicas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de programar la intervención [10]. Rotteveel y cols, realizaron un estudio multicéntrico de pacientes con otosclerosis coclear implantados encontrando problemas en la inserción del electrodo en 19% de los mismos y estimulación del nervio facial en un 38% [6].

La evolución de los pacientes con mutaciones mitocondriales sometidos a implante coclear en casos bien seleccionados (postlinguales sobre todo) es habitualmente muy buena [10]. De las dos pacientes implantadas de nuestra serie una de ellas presentó una gran mejoría funcional; sin embargo, la otra, con una hipoacusia más severa y de inicio más temprano, que fue implantada en el oído que no utilizaba audífono no presentó apenas mejora en la inteligibilidad del lenguaje.

Conclusiones

Dada la alta prevalencia de la otosclerosis y la mutación A1555G del ADN mitocondrial en nuestro medio, es importante, en pacientes con antecedentes familiares por vía materna de hipoacusia, y con sospecha de otosclerosis coclear en los que la TC es normal, la realización de un estudio genético para descartar la presencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial, para evitar el uso de aminoglucósidos en estos pacientes y sus familiares.

Bibliografía

1. Estivill X, Govea N, Barcelo E, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998;62:27-35.
2. Usami S, Ake S, Akita J, Shinkawa H, Kimberling WJ. Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. En: Kitamura K, Steel KP (eds): *Genetics in Otorhinolaryngology*. Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger, 2000;56:203-211.
3. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. *AJ Hum Genet* 1998;62:15-19.
4. Morales-Angulo C, Gallo-Terán J, del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, García Mantilla J, Moreno F. Audiometric features of familial hearing impairment transmitted by mitochondrial inheritance (A1555G). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:641-648.
5. Ealy M, Smith RJ. Otosclerosis. *Adv otorhinolaryngol* 2011;70:122-9.
6. Rotteveel LJC, Proops DW, Ramsdem RT, Saeed SR, Van Olphen AF, Mylanus EAM. Cochlear implantation in 53 patients with otosclerosis: demographics, computed tomographic scanning, and complications. *Otology & Neurotology* 2004;25:943-952.
7. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986;109:915-938.
8. Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Mazón A, Moreno F. Familial susceptibility to aminoglycoside ototoxicity due to the A1555G mutation in the mitochondrial DNA. *Med Clin (Barc)* 2003;121:216-218.
9. Morales-Angulo C, del Castillo, Sarduy M, Mazón A, Moreno F. Non-syndromic familial hearing impairment transmitted by mitochondrial inheritance. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999;50:93-99.
10. Sinnathuray AR, Raut V, Awa A, Magee A, Toner JG. A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol & Neurotol* 2003;24:418-426.