

Centro Nacional de Genética Médica

LA MUTACION A 1555G Y EL USO DE AMINOGLUCOSIDOS EN LA PREVENCION DE LA SORDERA

Dra. Estela Morales Peralta Calle 146 Núm. 3102. CP 11600, Ciudad de La Habana. Teléfono: 208-4311 fornaris@infomed.sld.cu
Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar.

RESUMEN

La mutación A1555G del ADN mitocondrial es la principal alteración genética, asociada a la sordera neurosensorial no sindrómica de comienzo tardío. Se vincula a la susceptibilidad elevada para el desarrollo de pérdida auditiva inducida por aminoglucósidos. Es importante identificar las familias, en las que se está segregando esta alteración genética para realizar en ellas medidas preventivas tendentes a preservar la función auditiva. En este trabajo, se presentan las características clínicas que permiten al especialista en Medicina General Integral sospechar la presencia de la mutación A1555G y se realiza una revisión del tema.

Palabras clave: Sordera, ADN mitocondrial, mutación A1555G

ABSTRACT

THE A1555G MUTATION AN USE OF AMINOGLYCOSIDES IN THE
PREVENTION OF DEAFNESS

The A1555 mutation of the mitochondrial DNA is the main cause of genetic disturbance associated to non syndromic neurosensorial deafness of late onset. It is linked to a high susceptibility for the development of deafness induced by aminoglycosides. It is important to identify those families where this genetic disturbance is being segregated in order to apply them preventive measures for

the sake of preserving hearing function. We also present the clinical characteristics that allow to suspect to general practitioners the presence of the A1555G mutation, and a review on the topic.

Key Words: Deafness, mitochondrial DNA, A1555G mutation.

INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas de amplio espectro. Habitualmente se usan en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias patógenas grampositivas (estafilococos coagulasa positivo) y gramnegativas (Klebsiella, Aerobacter, Shigella, Salmonella, Neisseria, Escherichia coli, y cepas de Proteus). Debido a su potencial toxicidad se recomienda que los pacientes que los reciban permanezcan bajo una estrecha vigilancia de cualquier manifestación que indique afectación renal, coclear y/o laberíntica. ¹

La ototoxicidad de los aminoglucósidos es una de las causas más comunes de sorderas de comienzo tardío. Sin embargo, en condiciones similares y aplicando dosis equivalentes, estos medicamentos resultan ototóxicos sólo en un grupo de individuos. Se ha demostrado que muchos de ellos presentan varios familiares con pérdida auditiva, por lo que evidentemente existe un componente genético significativo. ^{2, 3}

Desde que, en 1993, se identificó una mutación del ADN mitocondrial asociada a la sordera, inducida por aminoglucósidos, se ha realizado una serie de investigaciones que reafirman la existencia de esta susceptibilidad genéticamente determinada. ^{4, 5, 6} Es necesario su divulgación para fomentar la prevención de la pérdida auditiva en aquellas familias, en las que se está segregando esta mutación.

En este trabajo, se presentan las características clínicas que permiten al especialista en Medicina General Integral sospechar la presencia de la mutación A1555G, y se realiza una revisión del tema.

HERENCIA MITOCONDRIAL Y MUTACION A1555G

La mutación A1555G consiste en una sustitución de Adenina (A) por Guanina (G) en el nucleótido 1555 del gen 12S ARNr del ADN mitocondrial.⁷

Además del ADN contenido en el núcleo, existen pequeños cromosomas circulares en las mitocondrias que contienen ADN mitocondrial (ADNmit). El ADNmit y se hereda fundamentalmente de la madre, las contribuciones paternas son insignificantes, por lo tanto si una mujer presenta una mutación en el genoma mitocondrial la podrá transmitir a toda su descendencia, mientras que la probabilidad de que un hijo obtenga ADNmit de su padre es prácticamente nula. Este hecho da origen a un patrón típico de herencia materna, en el que solamente aparecen afectados los descendientes de la madre enferma. (Figura 1).

Las mutaciones del ADNmit pueden afectar a una cierta proporción de mitocondrias por células o a todas ellas denominándose heteroplasmia y homoplasmia, respectivamente. En el primer caso, la proporción de mitocondrias con mutaciones, con respecto a las normales, puede ser variable entre los distintos individuos de una misma familia y originar heterogeneidad fenotípica. Mientras, si la mutación mitocondrial es homoplásmica se halla en todas las mitocondrias de cada uno de los descendientes de una mujer que la tenga;⁸ tal es el caso de la mutación A1555G, por lo que todos los familiares de un individuo que la posea, y estén relacionado, por vía materna, deben también presentarla.²

Entre las características comunes de la herencia mitocondrial, se encuentra la variabilidad de la expresión modulada por factores ambientales y nucleares.⁸ En tal sentido, Bykhovskaya y sus colaboradores han planteado que la sordera de herencia materna, asociada a la mutación A1555G parece requerir de un factor

genético y/o ambiental adicional para su expresión fenotípica. Los aminoglucósidos han sido identificados como el principal ambiental.⁹

CUADRO CLINICO

La pérdida auditiva producida por la ototoxicidad de los aminoglucósidos es, generalmente, postlingual y evoluciona de forma progresiva. No existen signos y síntomas asociados, por lo que se trata de una sordera no sindrómica o aislada. Como se debe a la toxicidad coclear, generalmente se inicia con tinitus, o sensación de campanilleo, y disminución de la percepción del sonido en el espectro de alta frecuencia, que está fuera del margen de conversación, por lo que la persona afectada no se percata del deterioro inicial. Esto se puede acompañar de un cuadro vertiginoso. A medida que evoluciona el daño auditivo, habrá menos percepción de sonidos en el margen inferior de frecuencias lo que dificulta la comunicación.^{8,9}

El aporte del interrogatorio al diagnóstico es de sumo valor pues, además de la historia de la enfermedad, se recogen antecedentes familiares de pérdida auditiva por vía materna, lo cual se demuestra a través de la confección de un árbol genealógico con, al menos, tres generaciones donde se observa la transmisión exclusiva de madres a hijos, independiente del sexo de éstos. (Figura 1).

Son de gran importancia la valoración audiológica y, fundamentalmente, la identificación de la mutación A1555G en los estudios moleculares, que permiten realizar el diagnóstico con certeza.¹⁰

PREVENCIÓN

Existe una serie de precauciones para el uso de aminoglucósidos, entre ellas, evitarlos en el curso de la insuficiencia renal o hepática, prescribirlos con cautela en ancianos, niños y embarazadas, rehusar dosis altas, no combinarlos entre sí ni con diuréticos, evadir durante el tratamiento con estos medicamentos la exposición a ruidos traumatizantes.¹ A todas estas recomendaciones, se le debe

sumar la cautela de su prescripción en individuos que presentan historia personal o familiar de sordera por vía materna.

La pérdida auditiva en los individuos con la mutación A1555G está relacionada con la edad y con el tratamiento de aminoglucósidos. La mitad de los que presentan este cambio genético son sordos a los 30 años y 80 % a los 70 años, se expongan o no a estos medicamentos. Sin embargo, si sólo se analizan los casos a los que se le ha suministrado aminoglucósidos, la proporción de los individuos que presenta pérdida auditiva y tiene este cambio genético es prácticamente 100%, independientemente de la edad. Ello constituye un buen ejemplo de la acción de agentes ambientales sobre factores de susceptibilidad genética en el desarrollo de la hipoacusia.¹⁰

Conocer que el tratamiento con aminoglucósidos puede precipitar o exacerbar la pérdida auditiva en los individuos que presentan esta alteración genética permite trazar estrategias preventivas. En las familias en las que se diagnostique a alguno de sus miembros con esta mutación, se pueden identificar todas las personas en riesgo, que son los individuos relacionados por vía materna, quienes también deben presentar la mutación A1555G.

Antes de aplicar un tratamiento con aminoglucósidos, lo ideal sería precisar si la persona tiene la mutación A1555G. Si no fuera posible, al menos, debe indagarse sobre los antecedentes familiares de sordera y precisar si es de transmisión materna. Si resulta positivo, se recomienda evitar el tratamiento con estos fármacos. De este modo, se atrasaría, o se evitaría, la aparición de la pérdida auditiva en estas personas.¹¹ En caso de ser imprescindible la prescripción de un tratamiento con medicamentos aminoglucósidos en estos pacientes, se debe establecer un balance entre los beneficios y los riesgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Goodman G, Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México DF: McGraw-Hill; 1996, p. 1173-1191.
2. Torroni A, Cruciani F, Rengo C, Sellitto D, Lopez-Bigas N, Rabionet R, *et al.* The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. *Am J Hum Genet.* 1999; (65): 1349-1358.
3. Cortopassi G, Hutchin T. A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res.* 1994; (78): 27-30.
4. Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, *et al.* Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet.* 1993 Jul;4(3):289-94.
5. Malik SG, Pieter N, Sudoyo H, Kadir A, Marzuki S. Prevalence of the mitochondrial DNA A1555G mutation in sensorineural deafness patients in island Southeast Asia. *J Hum Genet.* 2003;48(9):480-483.
6. Guan, M.-X.; Fischel-Ghodsian, N.; Attardi, G. A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Hum. Molec. Genet.* 2000;(9): 1787-1793.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/> Noviembre, 2003.
8. Fischel-Ghodsian N, Falk RE. Hereditary hearing impairment. En: Rimoin D L, Connor J M, Pyeritz R E, Korf B R. *Principles and Practice of Medical Genetics.* 4th Ed. London: Churchill Livingstone; 2002,. 3637-3673 .
9. Bykhovskaya Y, Yang, H, Taylor K, Hang T, Tun RYM, Estivill X, *et al.* Modifier locus for mitochondrial DNA disease: linkage and linkage disequilibrium mapping of a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness. *Genet. Med.* 2001;(3): 177-180.
10. Estivill X, Govea N, Barcelo A, Perello E, Badenas C, Romero E. *et al.* Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; (62): 27-35.
11. Gallo-Teran J, Morales-Angulo C, del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Mazon A, Moreno F. Familial susceptibility to aminoglycoside ototoxicity due to the A1555G mutation in the mitochondrial DNA. *Med Clin (Barc).* 2003 Jul 12;121(6):216-8.

ANEXO

Figura 1: Árbol genealógico típico en una familia, en la que se está segregando la mutación A1555G. Observe que la transmisión es exclusivamente materna.

