

Artículo de revisión

Enfermedades de herencia mitocondrial que cursan con sordera (segunda parte)

Juan E. Domínguez-Aburto López,* Fabiola Huesca Hernández*

Resumen

El mundo y el conocimiento de las enfermedades de herencia mitocondrial son cada vez más completos. Los hallazgos seguirán haciendo que la medicina y la genética se transformen y evolucionen hasta límites insospechados. En esta revisión se analizan los factores mitocondriales relacionados con las sorderas, desde las puras de herencia mitocondrial hasta la ototoxicidad. Esperamos que el compendio ayude a entender este complejo proceso.

Palabras clave:

*enfermedades de herencia mitocondrial,
sordera.*

Abstract

Mitochondrial hereditary diseases world and knowledge are more and more complete. Findings will continue transforming and evolving medicine and genetics till unsuspected frontiers. This review analyzes mitochondrial factors associated with deafness, since pure hereditary mitochondrial till ototoxicity. We hope this synopsis help to understand this complex process.

Key words:

*mitochondrial hereditary diseases,
deafness.*

Introducción

Las enfermedades de herencia mitocondrial comprenden un grupo heterogéneo de padecimientos, cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas. Éstas pueden aparecer al nacimiento o en la edad adulta y la disfunción mitocondrial primaria se comprueba mediante exámenes morfológicos, bioquímicos y genéticos. El inicio de los síntomas ocurre desde la embriogénesis y produce malformaciones congénitas. Las enfermedades suelen ser neurológicas y más específicamente neuromusculares.

Las manifestaciones de dichos padecimientos son muy variadas, ya que pueden afectar varios órganos y tejidos (esta es una de sus principales características). La explicación es lógica porque la síntesis de ATP se produce en todos los órganos y tejidos y a lo largo de la vida.

Un signo característico en la mayor parte de los síndromes es la coexistencia de fibras rojas-rasgadas en la biopsia muscular. Estas fibras musculares, al teñirse con colorante tricómico

de Gomori, aparecen de color rojo en la periferia debido a la acumulación de mitocondrias y lípidos en dicha zona. Desde el punto de vista bioquímico, los pacientes manifiestan acidosis metabólica en forma crónica, hiperlactecemia (en reposo o con pruebas de estimulación) y elevadas concentraciones de ácido láctico-pirúvico.⁴¹

La mayor parte de los padecimientos mitocondriales involucran varios síntomas, los cuales se clasifican en dos grupos:

1) Alteraciones primarias del ADNmt: implica mutaciones que afectan algunos componentes de la cadena respiratoria o de los ARN de transferencia; esto altera la producción de energía en varios órganos, como el corazón, el cerebro y los músculos.

2) Enfermedades relacionadas con alguna alteración del ADN transmitida por herencia mendeliana; estas se subdividen en:

- a) Alteración de las proteínas mitocondriales.
- b) Alteración de la comunicación entre los dos genomas.

* Laboratorio de genética. División de investigación, subdirección de enseñanza e investigación, Instituto de la Comunicación Humana. Centro Nacional de Rehabilitación, SS, México.

Correspondencia: Dr. Juan E. Domínguez-Aburto López. Laboratorio de Genética. División de Investigación, Subdirección de Enseñanza e Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación. Calzada México-Xochimilco núm. 289, colonia Arenal de Guadalupe, CP 14389, México, DF. Tel. 5599-1000, ext. 19215. E-mail: jedal@salud.gob.mx

c) Alteraciones en la transferencia de proteínas mitocondriales.⁴²

A partir de 1988 se describieron las enfermedades que alteran el ADNmt; desde entonces se han detectado 150 mutaciones, más de 100 deleciones y cerca de 50 mutaciones puntuales.⁴³

Esta revisión analiza las enfermedades hereditarias que cursan con sordera o sorderas puras de herencia mitocondrial.

Enfermedades que cursan con sordera o hipoacusia

Es frecuente que la hipoacusia se manifieste como síntoma adicional en algunas miopatías sindrómicas originadas por defectos en el ADNmt. Por lo general, las mutaciones mitocondriales expresan diferentes cuadros clínicos o fenotipos en diferentes familias o pacientes. El ejemplo más impresionante de esta pleiotropía genética es la mutación del nucleótido 3243 A->G. Este sustituye una adenina por una guanina y produce las siguientes enfermedades, según diferentes factores: 1) MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares; 2) MERRF: epilepsia mioclónica relacionada con fibras rojas rasgadas; 3) MIDD: diabetes y sordera heredada por la madre; y 4) PEO: oftalmoplejía externa progresiva (sin sordera).

Síndrome MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares

El pronóstico es malo en los pacientes con el síndrome completo (cuadro 1). En la biopsia muscular se observan, generalmente,

las características “fibras rojas rasgadas”, que son de gran ayuda para establecer el diagnóstico. La tomografía axial computada muestra áreas hipodensas en los hemisferios cerebrales (episodios agudos) y calcificaciones en los ganglios basales. Los estudios posmortem han demostrado encefalomalacia, licuefacción cortical microquística y calcificaciones de los ganglios basales.⁴⁴ Los eventos apoplejiformes y los vómitos lo diferencian del MERRF y del síndrome de Kearns-Sayre. El MELAS es un trastorno progresivo que se ha descrito en hermanos. Los estudios bioquímicos del músculo demuestran defectos múltiples en la cadena respiratoria, donde los complejos afectados con mayor frecuencia son el I (80% de los pacientes), III y IV.⁴²

Síndrome MIDD: diabetes-sordera transmitida por la madre o síndrome de Ballinger-Wallace (diabetes mellitus tipo 2 con sordera)

Se han descrito varias familias con diabetes mellitus, donde las mutaciones mitocondriales se encuentran en el nucleótido 3243 A->G (cuadro 2).⁵⁴ Éste sustituye una adenina por una guanina en el gen ARNt leu (dicha mutación es también la más frecuente en el síndrome MELAS), el cual se ha detectado muy poco en los pacientes diabéticos.^{55,56}

En 1992 se describió el caso de una familia donde la abuela, la madre con seis hijos y una nieta heredaron la diabetes y la sordera. El padecimiento se origina entre la segunda y tercera décadas de la vida. El tipo de sordera es neurosensorial, de inicio tardío y es secundaria a la diabetes.⁴⁹

La diferencia entre los fenotipos MIDD y MELAS sigue discutiéndose. La mutación se ha detectado también en los

Cuadro 1. Sinopsis clínica de la miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares o síndrome MELAS

Datos clínicos		Referencias
Neurología	Episodios de isquemia cerebral transitoria (producen dolor de cabeza súbito); migraña intermitente; crisis convulsivas e ictus cerebrales que asemejan apoplejías y causan hemiparesias alternantes con lateralidad; demencia; encefalopatía.	41-44
Muscular	Miopatía	41-43
Gastrointestinal	Vómito esporádico	42, 43
Audición	Hipoacusia bilateral neurosensorial progresiva (30% de los casos).	45
Ojos	Catarata bilateral. Hemianopsia, ceguera cortical	41
Desarrollo	Pacientes con talla baja, masa muscular reducida.	44
Metabólicos	Acidosis láctica; diabetes (ocasional)	41, 43
Laboratorio	Elevados residuos de lactato sérico que se incrementan con el ejercicio. En la biopsia, fibras musculares de rojo-rasgadas.	43, 44
Evolución	Al nacimiento y en la infancia son normales; durante el desarrollo se detiene súbitamente entre los 5 y 15 años y reaparece a los 40 años de edad.	41-43, 46, 47
Genética	Herencia mitocondrial debida a la mutación 3243A->G en el gen ARNt Leu (80% de los casos). Se han detectado diez sitios de mutación en el mismo gen (ARNt Leu el 3256C->T; 3771T->C; 3291 T->C), en el gen CPIII (9957T->C) y en MTND6 (MTND5, 14453G->A).	42, 43, 47, 48

Cuadro 2. Sinopsis clínica del síndrome de diabetes-sordera, transmitido por la madre

Datos clínicos		Referencias
Metabólico	Diabetes mellitus (inicia en la cuarta década de la vida).	49-52
Audición	Sordera neurosensorial (inicia en la adolescencia; produce daño en la función vestibular).	42, 50, 52
Ojos	Degeneración retinopigmentaria. Agudeza visual normal. Estrechez concéntrica de los campos visuales. Oftalmoplejía externa.	50, 52
Laboratorio	Hiperglucemia.	50, 52
Neurología	Vértigo, marcha inestable, disartria, ataques.	53
Miscelánea	Mutaciones en la cadena L, cuyo resultado es el deterioro de la replicación del ADNmt.	50, 51
Genética	Herencia mitocondrial ocasionada por la mutación del gen ARNt (Leu-UUR), en el nucleótido 3243 A->G. Manifestaciones heterogéneas.	49, 50, 52

familiares asintomáticos de los pacientes afectados, en los que se hereda por la madre⁵⁷ y en los pacientes con otros fenotipos.⁵⁸ Además, se han encontrado otras mutaciones para MIDD en la posición 8334 y otros puntos de mutación.⁵⁴

En un estudio compararon la concentración heteroplásmica y la cantidad de ADN sanguíneo colectado al momento del estudio y un año y medio a seis años después, de 18 individuos con la mutación. Los resultados demostraron cambios en el porcentaje de heteroplasmia de 17 pacientes.⁵⁹

MERRF: epilepsia mioclónica relacionada con fibras rojas-rasgadas

La mutación más frecuente se expresa en el gen ARNt lys (90% de los casos), donde el nucleótido 8344 A->C sustituye una adenina por una citocina. Parece que el umbral auditivo de la enfermedad es de 85%, pues la mutación se expresa en todas las moléculas del ADNmt para que se manifiesten los síntomas (cuadro 3).^{65,66}

Aun cuando el defecto genético se transmite por la madre, suele ser grande la variación clínica en el árbol genealógico (incluidos los tipos heteroplásmicos del DNAm, algunos naturales y otros mutantes). Las alteraciones bioquímicas son

frecuentes en el músculo esquelético; éstas sugieren una distribución no casual de los tipos natural y mutante de ADNmt en una célula muscular.

Síndrome de Kearns-Sayre (KSS)

También se denomina oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina, cardiomiopatía o síndrome oculocraniosomático, y síndrome de oftalmoplejía plus (cuadro 4).

No existe una clara relación entre el fenotipo y el tamaño o porcentaje del ADNmt suprimido, pues la misma pérdida origina fenotipos diferentes. La mayor parte de las pérdidas se flanquean por repeticiones directas de longitud variable (3 a 13 nucleótidos). Esto sugiere que la pérdida se produce por errores durante el proceso de replicación, los cuales son dependientes de las repeticiones. La pérdida de genes, especialmente los ARNt, hace que el ADNmt no se traduzca; por lo tanto, dependen de la complementación de las moléculas normales de ADNmt.

Atrofia óptica de Leber (LHON)

Sus nombres alternativos son neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) o distonía y atrofia hereditaria de Leber (cuadro 5).

Cuadro 3. Sinopsis clínica de la epilepsia miocrónica relacionada con las fibras rojo-rasgadas

Datos clínicos		Referencias
Neurología	Epilepsia <i>mioclonus</i> , ataxia cerebelar, espasticidad, convulsiones generalizadas o focales; crisis de ausencia, atónicas, tónico-clónicas. Demencia ocasional; neuropatía periférica.	42, 60
Muscular	Debilidad muscular, miopatías, cardiomiopatía.	42, 60
Cardiología	Cardiomiopatía, hipertrofia septal asimétrica relacionada con anomalías de la motilidad.	41, 42, 61
Audiología	Hipoacusia sensorineural	42, 62
Laboratorio	En la biopsia, fibras musculares rojo-rasgadas y fibras de tinción negativas al citocromo C; concentraciones elevadas de piruvato y lactato. Defectos en la traducción de los genes del ADNmt.	42, 60, 63
Desarrollo	Pacientes de talla baja. Inicia entre la niñez y la vida adulta (20 años de edad), es progresiva.	41, 42, 62
Miscelánea	Los complejos respiratorios afectados con mayor frecuencia son el I, III y IV.	60
Genética	Herencia mitocondrial, la mutación ocurre en el gen ARNt lys, en el nucleótido 8344 A->C. Se ha reportado otra mutación en el nucleótido 8356 T->C del mismo gen.	62, 64

Cuadro 4. Sinopsis clínica del síndrome de Kearns-Sayre

Datos clínicos		Referencia
Crecimiento	Estatura pequeña.	67
Ojos	Oftalmoplejía progresiva externa crónica, inicia a los 15 años de edad (es el primer síntoma que se manifiesta). Retinopatía pigmentaria, pérdida visual.	43, 67-69
Audición	Hipoacusia neurosensorial.	43, 67, 68
Cardiología	cardiomiopatía con bloqueos de tipo variable (conducción intraventricular prolongada, de rama o atrioventricular completa; síncope, paros cardíacos e insuficiencia cardíaca).	43, 67, 68
Neurología	Síndrome cerebeloso, degeneración cerebral esponjosa, ataxia y demencia.	68, 70
Músculos	Talla baja, debilidad de los músculos faciales, faríngeos, tronco y extremidades.	67, 70
Laboratorio	Marcado incremento de las proteínas del fluido cerebroespinal (mayor a 100 mg/dL); acidosis láctica, fibras rojo-rasgadas.	43, 68
Genética	Pérdida única de 5-kB en el ADNmt y el gen MMML2, incluidas las secuencias para cuatro subunidades del complejo I y para dos de los complejos IV y V. El umbral de acción de las moléculas de ADNmt es de 75%.	7, 43, 70

Cuadro 5. Sinopsis clínica de la atrofia óptica de Leber

Ojos	Atrofia óptica, pérdida visual central súbita; al inicio: inflamación del disco óptico, defecto del campo visual central largo.
Cabeza	Al inicio, dolores de cabeza.
Neurología	Atonía de inicio temprano; lesiones bilaterales de los ganglios basales.
Cardiología	Arritmia cardíaca.
Miscelánea	Inicia entre la segunda y tercera décadas de la vida.
Genética	Herencia mitocondrial más la acción de múltiples loci.

La LHON produce pérdida indolora de la visión central entre los 12 y 30 años de edad. Ambos ojos se afectan al mismo tiempo. Los hombres no transmiten el gen a ninguno de sus hijos, pero las mujeres lo transmiten, con la mutación, a toda su descendencia, independientemente del sexo.

Este padecimiento se manifiesta a media vida, se distingue por pérdida aguda o subaguda de la visión central, subsiguiente con escotoma central y ceguera. La enfermedad se relaciona con varias mutaciones en el ADNmt. Éste funciona de forma independiente o en concomitancia con alguna de las enfermedades anteriores. Las 19 variantes alélicas se muestran en el cuadro 6.

Las mutaciones del ADNmt, identificadas en las familias con LHON, suelen confundirse con su patogenia. Se ha demostrado que existen tres mutaciones primarias en los pares de bases 11778, 3460 y 14484 de 90% de las familias. La mutación en el sitio 14484 se relaciona con pronóstico visual satisfactorio para los pacientes afectados, además de utilizarse en futuras investigaciones para la patogénesis de LHON.⁷¹

Cuadro 6. Variantes alélicas del DNAm

MTATP6*LHON9101C
MTCOI*LHON7444A
MTND1*LHON3394C
MTND1*LHON4160C
MTND2*LHON5244A
MTND5*LHON13708A
MTND6*LHON14484A
MTCO3*LHON9438A
MTCYB*LHON15257A
MTND1*LHON3460A
MTND1*LHON4216C
MTND4*LHON11778A
MTND5*LHON13730A
MTCO3*LHON9804A
MTCYB*LHON15812A
MTND1*LHON4136G
MTND2*LHON4917G
MTND4L*LHON10663C
MTND6*LDYT14459A

Todas las mutaciones asociadas con LHON han sido sin sentido en el complejo I, III y IV. Esto sugiere que dichas enfermedades resultan de un defecto en la cadena respiratoria. El análisis del complejo I de pacientes con la mutación MTND4*LHON11778A indica que el defecto ocurre durante la interacción de las enzimas que generan NADH. En los estudios polarográficos que usaron sustratos afines con NADH se redujo 55% la tasa de respiración de las mitocondrias musculares⁷² y 77% las linfoblásticas.⁷³ Los ensayos directos con NADH-ubi-quinona-oxidorreductasa (músculos esquelético) y mitocondria linfoblástica fallaron para detectar la deficiencia.⁷²

Al analizar el complejo I de pacientes con MTND1*LHON3460A se demostró marcada deficiencia en su actividad. La actividad de rotenona disminuyó en 80%

con NADH-ubiquinona-oxidorreductasa en las mitocondrias linfoblásticas y plaquetarias.^{73,74}

También se identificó la deficiencia del mismo complejo en un árbol genealógico australiano, cuyo haplotipo de ADNmt fue MTND1*LHON4160C + MTND6*LHON14484A. El análisis de las mitocondrias plaquetarias demostró que cuatro miembros de la familia disminuyeron en 79% las concentraciones de NADH-coenzima Q-oxidorreductasa.⁷⁵

Tubulopatía renal, diabetes mellitus y ataxia cerebelar ocasionada por duplicación del ADNmt

En 1992 se reportó el caso de dos hermanas con hipodesarrollo durante su primer año de vida; en éstas se observó tubulopatía proximal grave, poliuria y deficiencia de potasio, sodio, calcio y cloro; pigmentación moteada en las áreas fotoexpuestas (antebrazos, piernas y mejillas) y episodios de eritrocianosis en los dedos y ortejos. Una hermana de mayor edad murió a causa de diarrea y deshidratación a la edad de cinco años. La segunda hermana tuvo un episodio grave de los mismos signos y síntomas a los tres años de edad. Después de supervivir a este cuadro manifestó parálisis muscular extraocular, ptosis y depósitos pigmentarios en la retina (electrorretinograma extinguido). Se detectó osteoporosis, raquitismo y hepatomegalia. A los cinco años de edad se diagnosticó diabetes mellitus. Gradualmente desarrolló ataxia cerebelar e hipotonía con sordera, ceguera, contracciones musculares súbitas y regresión psicomotora. Su muerte ocurrió a los ocho años de edad. En esta familia, la madre desarrolló paulatinamente parálisis de los músculos extraoculares, ptosis y degeneración tapetoretinal micropunteada en la madurez. Evolucionó a miopía, sordera y debilidad muscular después de su primer embarazo. En 1992 detectaron la duplicación de las moléculas de ADNmt mediante análisis de PCR. En la hermana identificaron deficiencia del complejo III en el músculo y en los linfocitos. Mediante análisis de Southern blot se comprobó la duplicación parcial heteroplásmica del ADNmt de 26 kilobases, incluidos un genoma mitocondrial completo y otro parcial con una sola alteración en la unión de los genes para ATPasa-6 y citocromo-b (cuadro 7).⁷⁶

DIDMOAD o síndrome de Wolfram (forma mitocondrial)

También se denomina diabetes mellitus e insípida con atrofia y sordera (forma mitocondrial) o DIDMOAD (cuadro 8).

Rotig demostró que los casos de DIDMOAD con inicio precoz de diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera tienen su base en una mutación mitocondrial. Describió el caso de un paciente con DIDMOAD concomitante con disminución heteroplásmica del ADNmt de 7.6 kb. La disminución se extendió desde el nucleótido 6466 hasta el 14134. El paciente manifestaba

Cuadro 7. Sinopsis clínica de la tubulopatía renal, diabetes mellitus y ataxia cerebelar ocasionada por la duplicación del ADN mitocondrial

Crecimiento	Alteración en el desarrollo
Urinario Piel	Tubulopatía proximal. Poliuria Pigmentación moteada en áreas fotoexpuestas. Eritrocianosis episódica en los dedos y ortejos.
Gastrointestinal Metabólicos	Diarrea, vómito; hepatomegalia. Deshidratación. Diabetes insulino-dependiente.
Ojos	Parálisis de los nervios extraoculares; ptosis, depósitos pigmentarios en la retina; ceguera; electrorretinograma extinguido.
Audición Esqueléticos Neurológicos	Sordera. Osteoporosis. Raquitismo. Ataxia, hipotonía, contracciones súbitas mioclónicas. Regresión psicomotora.
Laboratorio	Pérdida urinaria de sodio, potasio, calcio y cloro. Duplicación heteroplásmica parcial del ADNmt.
Herencia	Mitocondrial.

Cuadro 8. Sinopsis clínica del síndrome de Wolfram

Ojos	Atrofia óptica, ceguera.
Audición	Sordera sensorineural.
Neurología	Disfunción autonómica, nistagmo; retraso mental.
Endocrinología	Diabetes mellitus, diabetes insípida de inicio temprano.
Urología	Hidronefrosis; hidroureter; vejiga distendida.
Hematología	Anemia megaloblástica; anemia sideroblástica; neutropenia, trombocitopenia.
Laboratorio	Bajas concentraciones de vasopresina, tiamina pirofosfato eritrocítico, deficiente función de la tiamina pirofosfatocinasa. Disminución heteroplásmica del ADNmt. Hiperlactatemia media.
Herencia	Mitocondrial también autosómica recesiva.

hiperlactanemia que sugería algunas alteraciones en el DNAm y indicaba que el páncreas era el primer tejido blanco. Una de las sugerencias fue la creación de una proteína quimérica (mitad COX I y mitad ND5) que funcionara como anticuerpo anti-beta-islole.⁷⁷ Bunday y su grupo sugirieron que la inusual variedad

fonotípica, siempre entre la descendencia, y las manifestaciones se originaban por una enfermedad mitocondrial. Estos reportaron un paciente con DIDMOAD que tenía alteraciones bioquímicas y morfológicas en las mitocondrias; sin embargo, no encontraron anomalías en el ADNmt. En 1994 se describió el caso de un paciente de 19 años de edad con diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial unilateral. La mutación se identificó en el punto 11778 y el resultado más frecuente fue la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).⁷⁸ Pilz y su grupo sugirieron que el fenotipo DIDMOAD pudo resultar de la mutación en el sitio 11778, heredada por la madre, o de alguna mutación, no detectada, en el mismo genoma mitocondrial u otra del genoma nuclear.⁷⁹

En 1996 se comprobó que la mutación del gen localizado en la región 4p16 predispone múltiples alteraciones del ADNmt en las familias con el síndrome de Wolfram. Estos fueron los primeros hallazgos que implicaron ambos genomas en una enfermedad recesiva.⁸⁰

En ocho pacientes se identificó el punto de mutación del ADNmt relacionado con MELAS, MERRF y LHON. También se buscó algún defecto adicional en el ADNmt, mediante el análisis de Southern blot, para detectar la longitud de las mutaciones, “rearreglos”, PCR-SSCP, secuencia directa de los genes ND (complejo I de la cadena respiratoria), los 22 ARNt y una parte del gen cyt b para mutaciones desconocidas. En un estudio se compararon las variantes del ADNmt de los pacientes con DIDMOAD y LHON. Los hallazgos demostraron que en el grupo control se caracterizaron 29 sitios polimórficos en los genes ND y ARNt identificados en los principales haplotipos caucásicos. Esto indicó que la mayoría de los pacientes con DIDMOAD manifiesta las mutaciones secundarias de LHON y que ambos (DIDMOAD y LHON) se concentran en dos diferentes haplotipos mitocondriales definidos por polimorfismos genéticos (ND y ARNt). Las manifestaciones clínicas correspondieron a diferentes porciones de las variantes de ADNmt que funcionaban como haplotipos predisponentes, cuyo factor de riesgo era elevado para padecer la enfermedad.^{81,82}

Sorderas de herencia mitocondrial no sindrómicas

Las hipoacusias también pueden originarse por mutaciones mitocondriales. Esto se demostró por los hallazgos de varias mutaciones en el ADNmt de las familias con hipoacusia heredada maternalmente (no sindrómica) como único dato clínico.

Sordera neurosensorial progresiva no sindrómica con queratoderma palmoplantar

En 1994 Reid y colaboradores reportaron un nuevo punto de mutación mitocondrial en una familia con sordera neurosensorial heredada maternalmente. La enfermedad era progresiva, poslin-

gual e implicaba altas frecuencias. La mutación se detectó en el nucleótido 7445 del gen MTTs1, donde una adenina se sustituye por una guanina.⁸³ Sevier y su grupo encontraron queratoderma relacionado con sordera en algunos familiares de los pacientes. Los estudios en Escocia, Nueva Zelanda y Japón no advirtieron este hecho, donde ocurría la mutación en el mismo punto. La penetración y expresión varía entre los individuos y sugiere la relación de factores genéticos o ambientales.⁸⁴

En 1998 se identificó que la mutación afecta la subunidad COI del citocromo C oxidasa y se estableció que el umbral de la enfermedad era de 70%. Esto indicó que, en condición homoplásmica, se afectaban las subunidades de NADH deshidrogenada (complejo I); por lo tanto, puede tener función sinérgica para defectos ectodérmicos adicionales.⁸⁴⁻⁸⁶

MDM1: sordera mitocondrial modificada en el gen I

Es una sordera neurosensorial progresiva que se inicia en la infancia. Su herencia implica un modelo de dos locus que funcionan al mismo tiempo: uno autosómico recesivo y una mutación mitocondrial.

Jaber y su grupo, reportaron el caso de una familia árabe-israelí con sordera hereditaria. El árbol genealógico comprendía 55 sujetos sordos (29 hombres y 26 mujeres), cuyo antepasado común era del sexo femenino. La sordera tenía periodo progresivo y, por lo general, aparecía al nacimiento o durante la niñez. La audiometría era compatible con sordera neurosensorial grave a profunda. El análisis de segregación formal sugirió que la sordera se relacionaba con el modelo 2-locus, distinguido por la mutación simultánea de un gen autosómico recesivo y un gen mitocondrial. El análisis del ADNmt no tuvo alguna pérdida o duplicación para que ocurriera heteroplasmia.⁸⁷ Prezant y col reportaron los estudios bioquímicos enfocados en la función mitocondrial. Posteriormente detectaron la mutación homoplásmica en la posición 1555A->G del gen del ARNr 12S en los miembros de esta familia.^{88,89} Los individuos con la mutación tenían fenotipos similares, su rango de sordera era profundo y la audición normal. Estudios subsecuentes demostraron los hallazgos genéticos y bioquímicos de la función del ADNn.⁹⁰⁻⁹² Bykhovskaya y su grupo, no encontraron regiones cromosómicas que contribuyeran con alguna variante a la expresión fenotípica de la mutación mitocondrial. Los autores sugirieron una mutación mitocondrial homoplásmica en una sola descendencia que vivió en un ambiente similar; sin embargo, la penetrancia de una mutación mitocondrial depende de la interacción de varios genes nucleares.⁹³

En otra investigación obtuvieron 47 muestras de ADNn de los integrantes de cinco familias de España, una de Italia y otra de Finlandia con sordera no sindrómica matrilineal. Los

autores detectaron la región de marcadores D8S277, D8S561 y D8S1819. Esta fue la primera identificación de un locus modificante para una enfermedad de ADNmt que apoyó el concepto de padecimientos mitocondriales de herencia compleja. El gen modificante era de susceptibilidad y quizá no originaría la enfermedad en ausencia de homoplasmia para la mutación de 1555A-G.⁹⁴

Nadeau analizó los genes modificantes de ratones y humanos, y comprobó sus funciones en la penetrancia.^{95,96}

Hipoacusia neurosensorial

Hutchin reportó una mutación heteroplásmica donde se sustituyó una timina por una citocina en el nucleótido 7510 del gen MTT51 que afectó a una familia con hipoacusia neurosensorial. El patrón de herencia lo transmitió la madre y la mutación afectó la base del tallo aceptor del ARNt (este fue el único reporte al respecto).⁸⁶

Otros aspectos relacionados

Un síndrome es una serie de características que siempre o casi siempre se encuentran en una enfermedad. Por ejemplo, cuando una sordera es hereditaria y no manifiesta otras particularidades adicionales se denomina sordera no sindrómica.

A continuación se mencionan algunos factores que predisponen las sorderas.

Ototoxicidad de la estreptomycin

Los aminoglucósidos, en particular la estreptomycin, son capaces de producir sordera. Varios autores han demostrado que la estreptomycin produce sordera con dosis mínimas. Los pacientes que tuvieron esta afección involucraban a la madre y los hijos, y se pensó que la transmisión hereditaria podía ser de origen multifactorial.^{97,98} En 1989 Higashi revisó los árboles genealógicos de dichos pacientes y demostró la herencia mitocondrial, al notar que este rasgo lo transmitían exclusivamente las mujeres.⁹⁹

El mecanismo de ototoxicidad de los aminoglucósidos se debe a la interferencia en la producción de ATP de las células pilosas de la cóclea. Los aminoglucósidos incluyen a la kanamicina, gentamicina, neomicina y estreptomycin.¹⁰⁰

El ribosoma mitocondrial bacteriano, en la cóclea, es el punto más probable de ototoxicidad de los aminoglucósidos, ya que es el "blanco natural" de estos antibióticos. Los estudios bacterianos muestran que las regiones pequeñas del ribosoma son importantes para realizar la traducción. Los genes ARNr mitocondriales, en especial ARNr 12R y MTRNR1, fueron los primeros en utilizarse para ocupar el sitio de mutación del ARNmt en la sordera inducida por los aminoglucósidos. Posteriormente detectaron una transición en el nucleótido 1555 del gen ARNr 12S.⁸⁹

Conclusión

El mundo y el conocimiento de las enfermedades de herencia mitocondrial es cada vez más completo. Los hallazgos seguirán haciendo que la medicina y la genética se transformen y evolucionen hasta límites insospechables. En esta revisión se mencionaron los factores mitocondriales relacionados con las sorderas, desde las sorderas puras de herencia mitocondrial hasta la ototoxicidad. Esperamos que el compendio ayude a entender este complejo proceso. Posteriormente se analizará el efecto de las mutaciones del ADNmt en las enfermedades de herencia clásica mendeliana relacionadas con la audición.

Referencias

41. De Coe IFM, Smeets HJM, Gabreels FJM, Arts N, van Oost BA. Isolated case of mental retardation and ataxia due to a de novo mitochondrial T8993G mutation. *Am J Hum Genet* 1996;58:636-8.
42. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez Guerrero J, García-Ramos G, y col. El otro genoma: el concepto clínico de las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa. *Rev Invest Clin* 1999;51:121-34.
43. López de Monain A. Clasificación de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neural* 1998;26(Supl 1):S9-S14.
44. Solano A, Payán A, López-Pérez MJ, Montoya J. Enfermedades Genéticas del ADN Mitocondrial Humano. *Salud Pública Mex* 2001;43:151-61.
45. Koo B. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS): clinical radiological, pathological, and genetic observations. *Ann Neural* 1993;34(1):25-32.
46. Willems PL. Genetic causes of hearing loss. *New Eng J Med* 2000;342(15):1101-9.
47. De Toledo M, Díaz-Guzmán J, Pérez-Martínez DA, Saiz-Díaz RA, y col. Síndrome MELAS que se asemeja a una encefalitis por virus herpes: diagnóstico genético. *Rev Neural* 2001;33(2):148-50.
48. Goto Y, Tsugane K, Tanabe Y, Nanaka I, Horai S. A new point mutation at nucleotide position 3291 of the mitochondrial tRNA (Leu [UUR]) gene in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202:1624-30.
49. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the RNAT (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348(6302):651-3.
50. Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trousseau I, et al. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nature Genet* 1992;1(1):11-15.

51. Ballinger SW, Shoffner JM, Gebhart S, Koontz DA, Wallace DC. Mitochondrial diabetes revisited. *Nat Genet* 1994;7:458-9.
52. Maassen JA, Jansen JJ, Kadowaki T, Van den Ouweland JM, et al. The molecular basis and clinical characteristics of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) a recently recognized diabetic subtype. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:205-11.
53. Velho G, Byrne MM, Clement K, Sturis J, et al. Clinical phenotypes, insulin secretion, and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA Leu (UUR) gene mutation. *Diabetes* 1996;45:478-87.
54. Van Camp G, Smith RJ. Maternally inherited hearing impairment. *Clin Genet* 2000;57(6):409-14.
55. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA (leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992;1:368-71.
56. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994;330(14):962-8.
57. Newkirk JE, Taylor RW, Howell N, Bindoff LA, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: prevalence in a hospital diabetic population. *Diabet Med* 1997;14(6):457-60.
58. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, et al. MELAS: clinical features, biochemistry and molecular genetics. *Ann Neural* 1992;31:391-8.
59. Rusanen H, Majamaa K, Tolonen U, Remes AM, et al. Demyelinating polyneuropathy in a patient with the tRNA Leu (UUR) mutation at base pair 3243 of the mitochondrial DNA. Demyelinating polyneuropathy in a patient with the tRNA Leu (UUR) mutation at base pair 3243 of the mitochondrial DNA. *Neurology* 1995;45:1188-92.
60. 't Hart LM, Jansen JJ, Lemkes HHPJ, de Knijff P, Maassen JA. Heteroplasmy levels of a mitochondrial gene mutation associated with diabetes mellitus decrease in leukocyte DNA upon aging. *Hum Mutat* 1996;7:193-7.
61. Montoya J, Payán A, Alcaine ML, Solano A, y col. Genética de las epilepsias mitocondriales. *Rev Neurol* 2000;30:330-2.
62. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, et al. Cardiac involvement in mitochondrial disease. Study on 17 patients documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995;95:955-61.
63. Mancuso M, Filosto M, Mootha VK, Rocchi A, et al. A novel mitochondrial tRNA-phe mutation causes MERRF syndrome. *Neurology* 2004;62:2119-21.
64. Cabello A, Navarro C, Ricoy JR. Alteraciones morfológicas de las miopatías mitocondriales. *Rev Neural* 1998;26(Supl 1):S44-S49.
65. Silvestri G, Morales CT, Shanske S, Oh SI, DiMauro S. A new mutation in the trans-RNA (lys) gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). *Am J Hum Genet* 1992;51:1213-7.
66. Chomyn A. The myoclonic epilepsy and ragged-red fiber mutation provides new insights into human mitochondrial function and genetics. *Am J Hum Genet* 1998;62:745-51.
67. Yoneda M, Miyatake T, Attardi G. Heteroplasmic mitochondrial tRNA^{lys} mutation and its complementation in MERRF patient-derived mitochondrial transformants. *Muscle Nerve* 1995;3:S95-S101.
68. Kearns TP. External ophthalmoplegia, pigmentary degeneration of the retina, and cardiomyopathy: a newly recognized syndrome. *Trans Ophthalm Soc* 1965;63:559-625.
69. Shoubridge EA, Johns T, Karpatis G. Complete restoration of a wild-type mtDNA genotype in regenerating muscle fibres in a patient with a tRNA point mutation and mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Molec Genet* 1997;6:2239-42.
70. Varón-Munar DT, Ramírez-Ortiz MA, Cano-Hidalgo RA, Salazar-León JA. Enfermedades congénitas y anomalías del desarrollo. Síndrome de Kearns-Sayre. Reporte de un caso. *Rev Mex Oftalmol* 1994;68(2):81-84.
71. Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988;1:885.
72. Riordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995;32:81-87.
73. Larsson NG, Andersen O, Holme E, Oldfors A, Wahlsstrom J. Leber's hereditary optic neuropathy and complex I deficiency in muscle. *Ann Neural* 1991;30:701-8.
74. Majander A, Huoponen K, Savontaus ML, Nikoskelainen E, Wikstrom M. Electron transfer properties of NADH: ubiquinone reductase in the ND1/3460 and the ND4/11778 mutations of the Leber hereditary optic neuroretinopathy (LHON). *FEBS Lett* 1991;292:289-92.
75. Howell N, Bindoff LA, McCullough DA, Kubacka I, et al. Leber hereditary optic neuropathy: identification of the same mitochondrial ND1 mutation in six pedigrees. *Am J Hum Genet* 1991;49:939-50.
76. Parker WD, Oley CA, Parks JA. A defect in mitochondrial electron-transport activity (NADH-Coenzyme Q oxidoreductase) in Leber's hereditary optic neuropathy. *New Eng J Med* 1989;320:1331-3.
77. Rotig A, Bessis JL, Romero N, Cormier V, et al. Maternally inherited duplication of the mitochondrial genome in a syndrome of proximal tubulopathy, diabetes mellitus, and cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1992;50:364-70.
78. Rotig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, et al. Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome, MIM 222300). *J Clin Invest* 1993;91:1095-8.
79. Bunday S, Poulton K, Whitwell H, Curtis E, et al. Mito-

- chondrial abnormalities in the DIDMOAD syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1992;15:315-9.
80. Pilz D, Quarrell OWJ, Jones EW. Mitochondrial mutation commonly associated with Leber's hereditary optic neuropathy observed in a patient with Wolfram syndrome (DIDMOAD). *J Med Genet* 1994;31:328-30.
 81. Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genis D, et al. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest* 1996;97:1570-6.
 82. Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, Obermaier-Kusser B, et al. Wolfram (DIDMAOD) syndrome and Leber hereditary optic neuropathy (LHON) are associated with distinct mitochondrial DNA haplotypes. *Genomics* 1997;39:8-18.
 83. Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness. *Hum Mutat* 1994;3:243-7.
 84. Seviour KB, Hatamochi A, Stewart IA, Bykhovskaya Y, et al. Mitochondrial A7445G mutation in two pedigrees with palmoplantar keratoderma and deafness. *Am J Med Genet* 1998;75:179-85.
 85. Guan MX, Enriquez JA, Fischel-Ghodsian N, Puranam RS, et al. The deafness-associated mitochondrial DNA mutation at position 7445, which effects tRNA-ser (UCN) precursor processing, has long-range affects on NADH dehydrogenase subunit ND6 gene expression. *Mol Cell Biol* 1998;18:5868-79.
 86. Martin L, Toutain A, Guillen C, Haftek M, et al. Inherited palmoplantar keratoderma and sensorineural deafness associated with A7445G point mutation in the mitochondrial genome. *Br J Derm* 2000;143:876-83.
 87. Hutchin TP, Parker MJ, Young ID, Davis AC, et al. A novel mutation in the mitochondrial tRNA Ser (UCN) gene in a family with non-syndromic sensorineural hearing impairment. *J Med Genet* 2000;37:692-4.
 88. Jaber L, Shohat M, Bu X, Fischel-Ghodsian N, et al. Sensorineural deafness inherited as a tissue specific mitochondrial disorder. *J Med Genet* 1992;29: 86-90.
 89. Prezant TR, Shohat M, Jaber L, Pressman S, Fischel-Ghodsian N. Biochemical characterization of a pedigree with mitochondrially inherited deafness. *Am J Med Genet* 1992;44:465-72.
 90. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4:289-94.
 91. Bu X, Yang HY, Shohat M, Rotter JI. Two-locus mitochondrial and nuclear gene models for mitochondrial disorders. *Genet Epidemiol* 1992;9:27-44.
 92. Guan MX, Fischel-Ghodsian N, Attardi G. Biochemical evidence for nuclear gene involvement in phenotype of non-syndromic deafness associated with mitochondrial 12S rRNA mutation. *Hum Mol Genet* 1996;5:963-71.
 93. Bykhovskaya Y, Shohat M, Ehrenman K, Johnson D, et al. Evidence for complex nuclear inheritance in a pedigree with nonsyndromic deafness due to a homoplasmic mitochondrial mutation. *Am J Med Genet* 1998;77:421-6.
 94. Bykhovskaya Y, Yang H, Taylor K, Hang T, 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;3:177-80.
 95. Nadeau JH. Modifier genes in mice and humans. *Nature Rev Genet* 2001;2:165-74.
 96. Bykhovskaya Y, Estivill X, Taylor K, Hang T, et al. Candidate locus for a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness. *Am J Hum Genet* 2000;66:1905-10.
 97. Johnsonbaugh RE, Drexel HG, Light IJ, Sutherland JM. Familial occurrence of drug-induced hearing loss. *Am J Dis Child* 1974;127:245-7.
 98. Prazic M, Salaj B. Ototoxicity with children caused by streptomycin. *Audiology* 1975;14:173-6.
 99. Higashi K. Unique inheritance of streptomycin-induced deafness. *Clin Genet* 1989;35:433-6.
 100. Hu DN, Qiu WQ, Wu BT, Fang LZ, et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991;28:79-83.