



## ¿Es útil el estudio de la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial en pacientes con enfermedad de Ménière que precisan gentamicina intratimpánica?

### Is it useful to study the mutation A1555G in the MTRNR1 mitochondrial DNA gene in patients with Ménière's disease that require intratympanic gentamicin?

Nathalia Castillo-Ledesma, Aiara Viana-Cora, Eugenia López-Simón, Patricia Corriols-Noval, Carmelo Morales-Angulo

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El 15% de pacientes con enfermedad de Ménière tienen mal control de sus síntomas con tratamiento médico y precisan tratamientos invasivos. La inyección intratimpánica de gentamicina es uno de los tratamientos más prescritos en la enfermedad de Ménière que no responde a tratamiento médico. La existencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 es frecuente en España. Los pacientes portadores de la misma tienen alta susceptibilidad al efecto ototóxico de los aminoglucósidos.

**OBJETIVO:** Determinar si es útil realizar un análisis genético para detectar la mutación A1555G del ADN mitocondrial en pacientes con enfermedad de Ménière que serán tratados con gentamicina intratimpánica para evitar la posible ototoxicidad asociada con esa mutación.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio prospectivo, transversal, observacional, realizado de 2013 a 2015, en el que se incluyeron pacientes con enfermedad de Ménière definitiva, seguidos entre 6 meses y 12 años. Se les realizó estudio genético para determinar si eran portadores de la mutación A1555G del gen MTRNR1.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 40 pacientes, ninguno tuvo la mutación A1555G del gen MTRNR1. Siete tenían antecedentes familiares de hipoacusia (dos por vía materna).

**CONCLUSIONES:** No es indicado realizar un estudio genético de forma sistemática a pacientes con enfermedad de Ménière en ausencia de antecedentes familiares de ototoxicidad medicamentosa o de hipoacusia por vía materna.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Ménière; hipoacusia; gentamicina; ADN mitocondrial.

#### Abstract

**BACKGROUND:** About 15% of patients with Ménière's disease have poor control of their symptoms with medical treatment and require invasive treatments. Intratympanic gentamicin injection is one of the most widely used in Ménière's disease unresponsive to medical treatment.

**OBJECTIVE:** To determine whether it is useful to conduct a study to find the mutation A1555G in the MTRNR1 mitochondrial DNA gene in Ménière's disease patients who will be treated with intratympanic gentamicin.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective, cross-sectional, observational study, done from 2013 to 2015, including patients with definite Ménière's disease, followed from 6 months to 12 years. A genetic study was performed to all them to find if they had the A1555G mutation of the MTRNR1 gene.

Departamento de Otorrinolaringología,  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla, Santander, España.

**Recibido:** 11 de diciembre 2018

**Aceptado:** 3 de abril 2019

#### Correspondencia

Nathalia Castillo Ledesma  
nathalia.castillo.ledesma@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Castillo-Ledesma N, Viana-Cora A, López-Simón E, Corriols-Noval P, Morales-Angulo C. ¿Es útil el estudio de la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial en pacientes con enfermedad de Ménière que precisan gentamicina intratimpánica? An Orl Mex. 2019 abril-junio;64(2):49-51.

**RESULTS:** There were included 40 patients. No patient had the A1555G mutation in the MTRNR1 gene. Seven patients had a family history of hearing loss (2 maternally).

**CONCLUSIONS:** It is not indicated to make a routine genetic study to patients with Meniere's disease in the absence of a family history of ototoxic drug or maternal hearing loss.

**KEYWORDS:** Meniere's disease; Hearing loss; Gentamicin; Mitochondrial DNA.

## ANTECEDENTES

Aproximadamente 15% de pacientes con enfermedad de Ménière (EM) tienen mal control de sus síntomas con tratamiento médico y precisan otros tratamientos invasivos. La inyección intratimpánica de gentamicina es uno de los tratamientos más prescritos en la enfermedad de Ménière que no responde a tratamiento médico.<sup>1</sup>

Debido al riesgo de hipoacusia severa tras la administración sistémica de aminoglucósidos a pacientes con la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial no se puede descartar que exista hipersensibilidad al efecto ototóxico de la gentamicina administrada de forma local.<sup>2</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si es útil realizar un estudio genético para identificar la existencia de la mutación A1555G de gen MTRNR1 del ADN mitocondrial en pacientes con enfermedad de Ménière que pueden ser susceptibles de tratamiento con gentamicina intratimpánica y así evitar un posible efecto ototóxico de la misma.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio efectuado con pacientes con enfermedad de Ménière. Se incluyeron los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de enfermedad de Ménière definitiva del Comité de la Audición y el Equilibrio de la Academia America-

na de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de 1995 (AAO-HNS).<sup>3</sup>

Tras obtener el consentimiento informado de todos los pacientes se realizó un estudio genético para determinar la presencia o ausencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial a todos ellos.

Para realizar la prueba de detección de la mutación A155G se obtuvo una muestra de sangre periférica de cada paciente y se extrajo el ADN de los linfocitos. A partir de ese ADN total se amplificó por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) un fragmento de ADN mitocondrial de 358 pares de bases. Ese producto de los PCR se sometió a digestión con la endonucleasa de restricción Alw26I. Los fragmentos resultantes se sometieron a electroforesis en gel de agarosa para determinar su tamaño. El fundamento de esta prueba genética radica en que el fragmento amplificado de 358 pb tiene una única diana de corte para la enzima Alw26I en los individuos sanos. En esos individuos la digestión del fragmento 358 pb produce dos fragmentos más pequeños, uno de aproximadamente 230 pb y otro de unos 130 pb. En los portadores de la mutación se pierde esa diana, por lo que el fragmento no resulta digerido. Los cebadores y otras condiciones experimentales específicas de la prueba se han descrito previamente. En los casos positivos, la existencia de la mutación se confirmó mediante la secuenciación directa de los productos de PCR amplificados en diferentes



reacciones, para eliminar la posibilidad de resultados artefactuales.<sup>2</sup> El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Docencia del Hospital.

## RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes (13 varones, 27 mujeres). De los pacientes estudiados cinco tenían enfermedad de Ménière bilateral. Seis pacientes tenían antecedentes familiares de hipoacusia, dos de ellos por vía materna. Dos pacientes tenían antecedentes familiares de vértigo (en un caso de enfermedad de Ménière). Ningún paciente tuvo la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial.

## DISCUSIÓN

La mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial tiene alta prevalencia en España en pacientes con hipoacusia por ototóxicos (aminoglucósidos) o pacientes con hipoacusia neurosensorial con antecedentes familiares por vía materna de hipoacusia.<sup>2,4</sup> Sin embargo, también aparece en 0.9% de los pacientes con hipoacusia neurosensorial de origen desconocido y sin antecedentes familiares de hipoacusia.<sup>5</sup> Además, también es frecuente la mutación en sujetos con audición normal.<sup>2</sup>

Según los resultados del análisis no parece justificada la realización de un estudio genético para descartar la mutación A1555G en pacientes con enfermedad de Ménière sin antecedentes familiares por vía materna de hipoacusia, aunque debido

a la alta prevalencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial en nuestro país, es prudente que en los pacientes que van a recibir tratamiento mediante inyección intratimánica de gentamicina, se descarte la existencia de antecedentes familiares de hipoacusia por vía materna o de ototoxicidad familiar.

## CONCLUSIONES

No está indicada la realización rutinaria de un estudio genético para descartar la mutación A1555G del gen MTRNR1 en ausencia de antecedentes familiares de hipoacusia u ototoxicidad por aminoglucósidos.

## REFERENCIAS

1. Delgado LP, Rodrigo JF, Peña PA. Intratympanic gentamicin in Meniere's disease our experience. *J Laryngol Otol* 2011;125(4):363-9.
2. Morales-Angulo C, Gallo-Terán J, Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, García Mantilla J, Moreno-Herrero F. Audiometric features of familial hearing impairment transmitted by mitochondrial inheritance (A1555G). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:641-8.
3. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 Sep;113:181-185.
4. 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 Jul;121(6):216-8.
5. Morales-Angulo C, Gallo-Terán J, Señaris B, Fontalva A, González-Aguado R, Fernández-Luna JL. Prevalence of the A1555G MTDNA mutation in sporadic hearing impaired patients without known history of aminoglycoside treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011 Mar-Apr;62(2):83-6.