

## As deficiências auditivas relacionadas às alterações do DNA mitocondrial.

## Hearing loss related to mitochondrial DNA changes.

*Maria F. P. de Carvalho<sup>1</sup>,  
Fernando A. Quintanilha Ribeiro<sup>2</sup>.*

Palavras-chave: doença genética, deficiência auditiva, DNA mitocondrial.  
Key words: genetic disease, hearing loss, mitochondrial DNA.

### Resumo / Summary

**A** deficiência auditiva é sintoma comum que pode apresentar várias etiologias, entre elas as causadas por alterações genéticas. As mutações genéticas podem ocorrer em genes nucleares e mitocondriais. A mitocôndria, uma organela intracelular, tem o seu próprio genoma (DNA), que é uma molécula circular e é transmitido exclusivamente pela mãe. As mutações do DNA mitocondrial são transmitidas pela linhagem materna, mas podem ocorrer mutações espontâneas. O fenótipo, ou expressão clínica, da mutação mitocondrial vai depender da quantidade de DNA mitocondrial mutante existente na célula, situação conhecida como heteroplasmia. A mitocôndria tem a função de disponibilizar energia para as células sob a forma de ATP (trifosfato de adenosina). Os órgãos que requerem grande quantidade de energia são mais comumente acometidos em casos de mutações do DNA mitocondrial, como células nervosas, musculares, endócrinas, ópticas e auditivas. Como a cóclea é grande consumidora de energia, uma mutação no DNA mitocondrial de células ciliadas causa deficiência auditiva do tipo neurosensorial, bilateral, simétrica e progressiva. As deficiências auditivas causadas por mutações no DNA mitocondrial correspondem a 0,5% a 1% de todas as deficiências auditivas de origem genética. Foi realizada uma extensa revisão bibliográfica, a fim de estudar as deficiências auditivas causadas por alterações no DNA mitocondrial. A deficiência auditiva pode se apresentar na forma isolada (forma não sindrômica), como nos casos de hiper-sensibilidade aos antibióticos aminoglicosídeos e presbiacusia, ou associada a outras doenças (forma sindrômica), como na síndrome de Kearns-Sayre e diabetes e surdez de herança materna.

**H**earing loss is a common symptom that may be manifested by many etiologies and it is frequently associated to genetic problems. Genetic mutations may occur in nuclear or mitochondrial genes. Mitochondria are intracellular organelles that have their own genome (DNA); mitochondrial DNA is from exclusive maternal inheritance. Although mitochondrial DNA mutations derive from maternal inheritance, spontaneous mutations may also occur. The phenotype is the clinical expression of a mitochondrial mutation and depends on the amount of mutant mitochondrial DNA contained in the cell. This phenomenon is known as heteroplasmy. The mitochondria provide energy to the cells by releasing ATP; thus, the greater the amount of energy required by the cell, the more likely it is to be affected by mitochondrial DNA mutations. Examples of high metabolism cells are nervous system cells, muscle cells, endocrine cells, optical and auditory cells. The cochlea has great energy turnover and mitochondrial DNA mutations of the hair cells will cause sensorineural hearing loss, which is normally bilateral, symmetrical and progressive. Hearing loss secondary to mitochondrial DNA mutations comprises 0.5 to 1% of all genetic hearing losses. Based on the literature review, it may be observed that hearing loss secondary to mitochondrial DNA mutations manifest in two distinct forms: isolated hearing loss (nonsyndromic), as in aminoglycoside hypersensitivity and presbycusis, or associated to other diseases in a syndrome, such as Kearns-Sayre syndrome and maternally inherited diabetes and deafness.

<sup>1</sup> Doutora do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Realizado no Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Medicina.

Endereço para correspondência: Dra. Maria de Fátima Carvalho – Rua Hilário Furlan 107 - Brooklin Novo - CEP 04571-180 São Paulo / SP.

Telefone/Fax: (0XX11) 5505-1915 – E-mail fatimaorl@uol.com.br

Artigo recebido 7 de março de 2001. Artigo aceito em 3 de abril de 2001.

## INTRODUÇÃO

A deficiência auditiva é sintoma comum que pode ter várias etiologias – entre elas, a origem genética, responsável por deficiências auditivas congênitas e adquiridas. Estudos recentes identificaram uma série de alterações no DNA mitocondrial associadas à deficiência auditiva.

Nosso objetivo é estudar a literatura sobre as deficiências auditivas que se apresentam em quadros síndrômicos e não síndrômicos, relacionadas com algum tipo de alteração no DNA mitocondrial.

### a. Mitocôndria

A mitocôndria, uma organela citoplasmática encontrada em todas as células dos mamíferos, tem a função de transformar a energia química dos metabólitos encontrados no citoplasma em energia facilmente acessível à célula. Esta energia é acumulada principalmente em componentes como o trifosfato de adenosina (ATP), que será utilizado quando a célula necessitar de energia para trabalho osmótico, mecânico, elétrico ou químico.

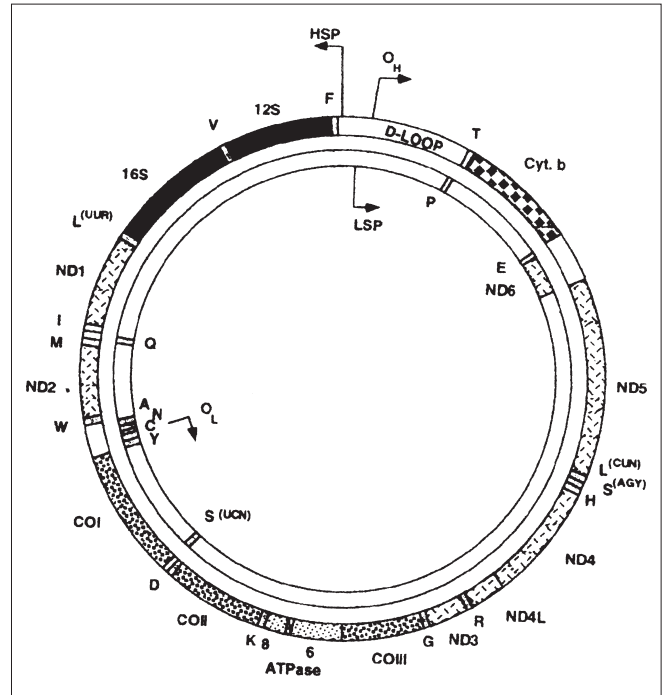
As mitocôndrias são partículas esféricas e alongadas, medindo de 0,5 a 1 micron de largura e até 10 micra de comprimento. À microscopia eletrônica apresenta duas membranas – uma externa, lisa, e outra interna, que apresenta invaginações formando as cristas mitocondriais. Cada célula contém de 2 a 100 mitocôndrias, que tendem a se acumular em locais do citoplasma onde existe intensa atividade metabólica, como o pólo apical das células ciliadas.

### b. DNA mitocondrial

A mitocôndria tem seu próprio DNA – o DNA mitocondrial, que foi descoberto por Van Bruggen, Sinclair e Stevens & Nass, todos em 1966, mas só foi totalmente seqüenciado em 1981, por Anderson et al<sup>1</sup>.

O DNA mitocondrial possui uma estrutura circular fechada, com 16.569 bases pareadas e 37 genes. Para a fosforilação oxidativa, processo que ocorre dentro da mitocôndria para a produção de ATP, são necessários 74 polipeptídeos, e 13 são codificados pelo DNA mitocondrial – os outros 61 são codificados pelo DNA nuclear.

Quanto à origem do DNA mitocondrial, existem duas hipóteses: origem autógena, segundo a qual a mitocôndria, assim como o núcleo, se originaria de um processo de compartimentalização e especialização funcional dentro da própria célula e o seu genoma seria originário de um genoma já existente na célula procarionte; e origem exógena, também conhecida como teoria da endossimbiose, que entende a mitocôndria como sendo originária de remanescentes bacterianos, fagocitados pela célula procarionte. Estes remanescentes teriam material genético, e capacidade de metabolizar o oxigênio molecular presente no citoplasma. No início, a bactéria era um parasita, mas com o passar do tempo e evolução, as relações tornaram-se simbióticas



**Figura 1.** Estrutura da molécula circular do DNAm. OH (origin heavy) e OL (origin light) mostram as origens de replicação das cadeias pesada e leve, respectivamente. HSP e LSP correspondem aos promotores transcricionais das cadeias pesada e leve; ND 1 a 6 são os genes que codificam as subunidades do complexo I da cadeia respiratória; CO I a III são os genes que codificam as subunidades do complexo IV; ATPase 6 e 8 são os genes que codificam as subunidades 6 e 8 do complexo V; Cyt b é o gene que codifica o citocromo b do complexo III; os genes tRNA estão indicados por uma única letra que corresponde ao aminoácido que cada um codifica; 12S e 16S são os genes que codificam os rRNAs (Zeviani e

formando assim a mitocôndria. Esta é a teoria mais aceita; porém, ainda não foi comprovada.

O DNA mitocondrial tem suas próprias características (Wallace, 1992<sup>2</sup>): semi-autônomo, possui um sistema independente de replicação, transcrição e translação do seu genoma; herança materna, o DNA mitocondrial é herdado da mãe, porque as mitocôndrias presentes no espermatozóide estão localizadas na cauda deste, que não penetra no óvulo durante a fecundação. Assim, as mitocôndrias presentes no embrião são de herança exclusivamente materna. Essa característica do DNA mitocondrial vem sendo utilizada em estudos antropológicos, e reforça a teoria de que a origem do homem foi na África. A herança materna do DNA mitocondrial nos leva a um ancestral feminino encontrado na África, conhecido como Eva africana subsaariana ou Eva mitocondrial, que seria o ancestral feminino de todos nós, apesar de geneticistas acreditarem que se trate de um grupo de ancestrais femininos, conhecidas como filhas de Eva, e não apenas de um indivíduo. A partir do DNA mitocondrial

da Eva africana, foi possível estudar as linhas migratórias de todas as populações da Terra:

- Segregação replicativa: quando ocorre uma situação de mutação no DNA mitocondrial, esta mutação pode estar presente nas mitocôndrias de todas as células do organismo – evento conhecido como homoplasmia, e na divisão celular as células filhas terão mitocôndrias todas com DNA mitocondrial mutante. Em outra situação conhecida como heteroplasmia, a mutação pode estar presente em apenas algumas mitocôndrias de uma célula de um determinado órgão ou tecido; e, na divisão celular, esta célula pode segregar o DNA mitocondrial mutante e transmitir para as células filhas pouca ou nenhuma quantidade de DNA mitocondrial mutante. Neste caso, uma mãe pode transmitir ou não uma mutação mitocondrial aos seus filhos.
- Limiar de expressão: o fenótipo de uma doença mitocondrial vai depender da severidade da mutação e da necessidade de produção de energia do órgão envolvido.
- Alto índice de mutação: como o DNA mitocondrial é pequeno e compacto, pode se desenvolver de 10 a 20 vezes mais rapidamente que o DNA nuclear, aumentando, assim, a probabilidade de surgir uma mutação patogênica.

Existem quatro tipos de mutações que podem ocorrer no DNA mitocondrial:

- Substituição de aminoácidos: condição rara, que se apresenta em doenças oftalmológicas ou neurológicas.
- Substituição de nucleotídeos: neste caso o nucleotídeo de um determinado locus é substituído por outro, por exemplo, o nucleotídeo adenina ser substituído pelo guanina, ou o nucleotídeo citosina pelo timina.
- Alterações numéricas de deleção ou duplicação: a deleção é a exclusão de um nucleotídeo de um determinado locus, neste caso o locus fica vazio. Na duplicação, um mesmo locus está ocupado por dois nucleotídeos. Estas mutações geralmente são esporádicas e não de origem materna.
- Depleção: consiste na redução global dos genes do DNA mitocondrial; é uma situação rara e fatal.

## REVISÃO DE LITERATURA

### **A. Deficiência auditiva de origem mitocondrial**

Na deficiência auditiva (DA) de origem genética, as mutações no DNA nuclear podem ocorrer em genes mendelianos e nos genes ligados ao sexo. Segundo a literatura, existem aproximadamente 100 genes nucleares envolvidos no sintoma da deficiência auditiva; e, destes, somente 30 foram mapeados.

A doença de origem mitocondrial foi primeiramente descrita por Luft et al<sup>3</sup>, em 1962, quando descreveram o caso de uma paciente com quadro de hipermetabolismo de

origem não tireóidea, cuja biópsia muscular mostrou, à microscopia óptica, células com inclusões paracristalinas nas mitocôndrias.

A relação entre doença mitocondrial e deficiência auditiva foi estabelecida por Petty et al<sup>4</sup>, em 1986, quando descreveram um paciente com miopatia mitocondrial e deficiência auditiva. A incidência de deficiência auditiva de origem mitocondrial parece ser de 0,5% a 1% de todas as deficiências auditivas de origem genética.

A deficiência auditiva de origem mitocondrial pode ser de dois tipos: síndrômica, quando a perda auditiva está relacionada a um quadro clínico múltiplo, muitas vezes grave; e o tipo não síndrômica, que ocorre quando o quadro de surdez é o único sintoma.

### **B - Deficiência auditiva associada a quadros síndrômicos**

Muitas doenças mitocondriais apresentam quadros clínicos exuberantes e variados, que se repetem em vários pacientes, constituindo, assim, uma síndrome. O Quadro 1 resume todas as síndromes que apresentam deficiência auditiva neurossensorial (DASN) como sintoma, suas características clínicas, gene mutante, tipo de mutação e características da DASN.

Vamos nos ater a comentar apenas dois quadros síndrômicos que consideramos de maior interesse para o otorrinolaringologista.

#### *1. Diabetes e surdez de herança materna*

Em 1989, Lemkes et al<sup>5</sup> descreveram uma família alemã na qual os parentes maternos apresentavam diabetes mellitus e DASN que se iniciava por volta dos 30 anos.

Em 1992, Van Den Ouweland<sup>6</sup>, estudando outras famílias com diabetes e surdez de herança materna, descobriram uma mutação no DNA mitocondrial comum a todos os pacientes, que consiste na substituição do nucleotídeo adenina pelo guanina no locus 3243 do gene tRNA codificador de uma leucina (gene tRNA<sup>leu</sup>).

O diabetes e a surdez de herança materna correspondem a 1,5% de todos os casos de diabetes no Japão e na Holanda.

As características clínicas do diabetes e surdez estão bem estabelecidas:

- tipo de diabetes é insulino-dependente: na instalação do quadro, o diabetes pode ser não insulino-dependente, mas, geralmente, evolui para insulino-dependente, porque a alteração mitocondrial altera a secreção de insulina pelo pâncreas;
- a herança é exclusivamente materna;
- os pacientes são magros;
- a idade de instalação fica abaixo dos 40 anos;
- o tipo de deficiência auditiva é neurossensorial, inicialmente nas frequências agudas, progressiva e recrutante, sugerindo um acometimento puramente coclear.

**Quadro 1.** Síndromes causadas por alterações no DNAm que apresentam DA como característica clínica (resumo da literatura).

Quadro Clínico	Gene	Mutação	DA
MELAS: miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios de acidente vascular cerebral	TRNA <sup>leu(ur)</sup>	A3243G T3271C	DASN em 30% casos.
Diabetes melitus e surdez de herança materna	TRNA <sup>leu(ur)</sup> TRNA <sup>lys</sup> TRNA <sup>glu</sup> Vários genes	A3243G A8296G T14709C Deleções	DASN progressiva nas frequências agudas
Diabetes melitus, surdez e distrofia macular	Vários genes	Deleções heteroplásmicas	DASN iniciada na infância
MERRF: epilepsia mioclônica, ataxia, demência e atrofia do nervo óptico	TRNA <sup>lys</sup>	A8344G T8356C	DASN em graus variáveis
Lipomatose simétrica múltipla	TRNA <sup>lys</sup>	A8344G	DASN progressiva início a partir dos 30 anos
Hiperqueratose palmoplantar + DA	TRNA <sup>ser(ucn)</sup>	A7445G	DASN progressiva
Síndrome da DA, ataxia e mioclonia	Vários genes	Ins C7442 (inserção do nucleotídeo citosina no locus 7442)	DASN variável de moderada a severa, sintoma mais precoce e mais comum. Idade de instalação entre 13 e 25 anos
Síndrome de Kearns-Sayre: oftalmoplegia externa progressiva + DA	Vários genes	Deleções heteroplásmicas Duplicações Heteroplásmicas	DASN em 50% dos casos DASN de início na infância
Síndrome de Wolfran: diabetes melitus, diabetes insípido, atrofia óptica e DA	Vários genes	Deleção Heteroplásmica de 7.670 nucleotídeos	DASN de início na infância
Tubulopatia proximal, diabetes melitus e ataxia cerebelar.	Vários genes	Duplicação parcial e deleção parcial Heteroplásmica	DASN em 2 de 3 pacientes estudados
Encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial	Vários genes	Múltiplas deleções	DA em 61% dos casos

## 2. Síndrome de Kearns-Sayre

Esta síndrome foi descrita por Kearns & Sayre, em 1958, com quadro clínico de oftalmoplegia externa, DASN e graus variados de doença degenerativa e miopatia tais como: bloqueio de ramo cardíaco, ataxia cerebelar, paralisia de sétimo e oitavo pares cranianos, fraqueza dos músculos da face, pescoço e extremidades e aumento dos níveis protéicos no líquor.

Zeviani et al<sup>7</sup>, em 1989, estudando pacientes com esta síndrome, encontraram deleções em vários genes do DNA mitocondrial; e Poultron et al<sup>8</sup>, no mesmo ano, encontraram duplicações em vários genes do DNA mitocondrial.

O tipo de herança envolvido nessa síndrome é esporádica, e não de origem materna; os pacientes descritos são filhos de pais saudáveis.

## C. Deficiência auditiva associada a quadros não síndrômicos

Nos chamados quadros não síndrômicos, a DASN de origem mitocondrial é o único sintoma presente, geralmente bilateral e de caráter progressivo.

Neste caso, também vamos comentar apenas dois quadros de maior interesse para o otorrinolaringologista.

### 1. Hiper-sensibilidade aos aminoglicosídeos

Os antibióticos aminoglicosídeos foram amplamente utilizados na década de 60, para tratamento de infecções do trato respiratório; e alguns pacientes, após terem feito uso de uma pequena quantidade deste antibiótico, já apresentavam deficiência auditiva. Por este motivo, o efeito ototóxico dos aminoglicosídeos ficou mais conhecido e seu uso foi restrito na década de 70.

**Quadro 2.** Alterações no DNAm<sup>t</sup> causando DASN do tipo não sindrômica (resumo da literatura).

Quadro Clínico	Gene	Mutação	DASN
Hiper-sensibilidade a antibióticos aminoglicosídeos	12S rRNA	A1555G Homoplásmica	Bilateral e profunda
DASN progressiva iniciada na infância	12S rRNA	A1555G Heteroplásmica	Bilateral, severa e pós-lingual
Presbiacusia	Citocromo b	Deleção no <i>locus</i> 4977	Bilateral, nas frequências agudas
DASN progressiva, idade de instalação variável 3 a 18 anos	TRNA <sup>(ser)</sup> ( <i>ucn</i> )	A7445G Heteroplásmica	Bilateral, moderada a severa e pós-lingual
DASN progressiva, idade de instalação variável	TRNA <sup>(ser)</sup> ( <i>ucn</i> )	T7511C	Bilateral, simétrica e severa

Em 1989, Higashi<sup>9</sup>, que estudou famílias com deficiência auditiva após uso de aminoglicosídeos, observou um padrão de herança materna e sugeriu que alguma mutação no DNA mitocondrial poderia estar relacionada com a hiper-sensibilidade a este antibiótico.

Hutchin et al<sup>10</sup>, em 1993, descobriram a mutação no DNA mitocondrial relacionada com esta hiper-sensibilidade, que é a troca do nucleotídeo adenina pelo guanina no locus 1555 (A1555G) do gene 12S RNA ribossômico (12S rRNA). Este tipo de mutação é homoplásmica.

O tipo de deficiência auditiva é neurosensorial, bilateral e profunda.

É claro que nem todo caso de hiper-sensibilidade a aminoglicosídeo está relacionado com uma mutação no DNA mitocondrial; segundo Einsink et al<sup>11</sup> (1998), a mutação A1555G do gene 12S rRNA foi encontrada em apenas 17% da população norte-americana com quadro não familiar de DASN, após receber doses normais de aminoglicosídeos, demonstrando tratar-se de uma mutação rara.

## 2. Presbiacusia

Seidman et al<sup>12</sup> (1996) estudaram o DNA mitocondrial extraído de cóclea de seis ossos temporais humanos, oriundos do laboratório de ossos temporais da Universidade de Chicago. Sabiam que três cócleas eram de pacientes com presbiacusia; e as outras três, de pacientes com audição normal. O DNA mitocondrial foi extraído e amplificado pela técnica de PCR. Como resultado, encontraram deleção no DNA mitocondrial, no locus 4977 do gene citocromo b, em duas das três cócleas dos pacientes com presbiacusia; as cócleas dos pacientes com audição normal não apresentaram a deleção.

Segundo os autores, a audição de sons de alta frequência é um processo que demanda mais energia do que sons de baixa frequência; por isso, a estria vascular é rica em mitocôndrias, principalmente na espira basal da cóclea, o

que reflete um maior envolvimento de DASN em altas frequências em alterações mitocondriais.

A fisiopatologia para este tipo de alteração, segundo esses autores, consiste em as deleções no DNA mitocondrial estarem ligadas a lesões oxidativas. Radicais livres de oxigênio (RLO) são produzidos *in vivo* durante a respiração celular e funcionam como via de auto-oxidação de moléculas químicas e biológicas. RLO são contaminantes biológicos que podem ser induzidos por ionização e radiação ultra-violeta. RLO inibem a replicação e a transcrição do DNA, reagindo com lipídios, proteínas e ácidos nucleicos; são formados naturalmente como resultado das reações da fosforilação oxidativa e poderiam contribuir de forma importante para a lesão do DNA no processo de envelhecimento.

## DISCUSSÃO

### **Fisiopatogenia**

Por ser a mitocôndria uma organela responsável pela respiração celular, mutações no seu DNA não causam malformações, mas sim alterações funcionais nas células afetadas.

O acometimento da orelha interna não é uma incógnita total; em todos os casos em que a deficiência auditiva foi investigada, o tipo da deficiência auditiva foi neurosensorial e muitos autores sugerem um comprometimento coclear<sup>13,14,15,16,17,18</sup>. Outros autores vão ainda além, sugerindo um comprometimento de células ciliadas externas<sup>8,19</sup>; outros apontam alteração retrococlear, mais especificamente no núcleo coclear do tronco cerebral<sup>20</sup>.

Na verdade, a fisiopatogenia é desconhecida, e foram sugeridas várias teorias. Yamasoba et al<sup>18</sup> (1996), que estudaram o quadro de diabetes e surdez de herança materna, apresentaram a seguinte teoria:

Alteração no DNA mitocondrial → alteração na síntese protéica mitocondrial → alteração na fosforilação oxidativa → redução na formação de ATP → alteração das bombas



iônicas → alteração no balanço de potássio, sódio e cálcio → morte celular.

Vale salientar que estes autores apontaram para a possibilidade de a redução da fosforilação oxidativa ser progressiva, não ocasionando alteração clínica enquanto há produção suficiente de ATP para o bom funcionamento celular; mas, a partir do momento em que a redução da produção de ATP passa a ser significativa, os sintomas clínicos se manifestam, o que, no nosso ver, explicaria a idade de instalação e a progressão tanto do diabetes quanto da deficiência auditiva neurossensorial.

### **Histopatogenia**

O único substrato anatomopatológico bem conhecido de uma doença mitocondrial é o da miopatia mitocondrial, que apresenta fibras musculares conhecidas como fibras ragged-red, que têm este nome devido à aparência de fibras com degeneração granular após serem coradas com a coloração tricrômico de Gomori modificada. A coloração avermelhada representa proliferação de elementos mitocondriais e a presença destas fibras sugere alteração no sistema transportador de elétrons da cadeia respiratória que se encontra na mitocôndria<sup>4,21,22</sup>. É freqüente a associação de miopatia mitocondrial com deficiência auditiva, porque tecidos que finalizam a mitose durante a embriogênese, conhecidos como pós-mitóticos, como tecido nervoso, muscular e auditivo, tendem a apresentar altos níveis de heteroplasmia, devido à segregação replicativa, ultrapassando o limiar de expressão e apresentando quadro clínico de miopatia, encefalopatia e deficiência auditiva<sup>19,23</sup>.

Infelizmente, até hoje só encontramos dois trabalhos publicados sobre a histopatogenia da deficiência auditiva de origem mitocondrial. O primeiro trabalho é de Lindsay & Hinojosa<sup>24</sup>, publicado em 1976, e descreve as características das orelhas externa, média e interna de uma paciente com a síndrome de Kearns-Sayre, na qual foi possível estudar o osso temporal, após sua morte, aos 19 anos de idade. No estudo dos ossos temporais, observaram que as duas cócleas apresentavam grau avançado de degeneração do órgão de Corti, membrana tectória e estria vascular, membrana de Reissner colapsada, lâmina espiral óssea sem fibras nervosas, redução do suprimento vascular para estruturas membranosas e redução de 60% a 70% das células do gânglio espiral em todas as espiras. Após 23 anos, Yamasoba et al<sup>18</sup> publicaram um trabalho semelhante, só que neste caso a paciente apresentava diabetes e surdez de herança materna – e era portadora da mutação A3243G, a mais comum entre os pacientes com diabetes e surdez. Os achados foram bem semelhantes, com degeneração da estria vascular e células ciliadas externas.

### **Pesquisa da mutação**

Na suspeita de uma doença mitocondrial, a pesquisa

da mutação pode ser feita a partir de amostras de leucócitos ou células musculares sendo submetidas a duas técnicas: o PCR ou reação em cadeia da polimerase que é muito utilizado para pesquisar substituições de nucleotídeos; ou a técnica de Southern blot, usado principalmente na pesquisa de deleções.

Em geral, as deleções são esporádicas e as substituições de nucleotídeos são de herança materna.

Na suspeita de uma mutação no DNA mitocondrial do tipo substituição de nucleotídeos, deve se pesquisar os genes tRNA codificador de lisina (tRNA<sup>lys</sup>), tRNA codificador de leucina (tRNA<sup>leu</sup>), tRNA codificador de serina (tRNA<sup>ser(ucn)</sup>) e o gene 12S RNA ribossômico (12S rRNA). Estes genes são importantes porque, em alguns casos, as mesmas mutações podem causar fenótipos totalmente diferentes. Por exemplo, no caso do gene tRNA<sup>leu</sup>, a substituição do nucleotídeo adenina pelo guanina no locus 3243 pode causar três fenótipos diferentes: o quadro da oftalmoplegia externa crônica progressiva, o diabetes e surdez de herança materna e a síndrome conhecida como MELAS, uma miopatia mitocondrial associada à encefalopatia, acidose láctica e episódios de acidente vascular cerebral.

Não se sabe o porquê de uma mesma mutação poder causar fenótipos tão diferentes. Uma causa pode ser o grau de heteroplasmia; quanto maior a quantidade de DNA mitocondrial presente nas células, mais exuberante e mais grave seria o quadro; e, quanto menor a quantidade de DNA mutante, mais leve seria o quadro clínico; ou então o DNA mitocondrial mutante estaria restrito nas células auditivas e pancreáticas, no caso do diabetes e surdez, e restrito às células oftalmológicas, na oftalmoplegia crônica externa progressiva<sup>6</sup>. Segundo Hammans et al<sup>25</sup> (1995), o DNA nuclear poderia influenciar na expressão fenotípica da mutação, modulando os efeitos desta.

Assim, podemos observar que existem genes do DNA mitocondrial, cujas mutações geram quadros clínicos nos quais a deficiência auditiva neurossensorial é um sintoma freqüente. Nos pacientes com deficiência auditiva neurossensorial a causa genética é pouco investigada em nosso meio; portanto, para fins diagnósticos, sugerimos que, frente a um quadro de deficiência auditiva neurossensorial com características de transmissão exclusivamente materna, deve se procurar características clínicas e laboratoriais para tentar encaixá-la em algum quadro sindrômico; se a deficiência auditiva for o único sintoma, pode ser do tipo não sindrômica. Mesmo se não houver história de transmissão materna, a etiologia mitocondrial não deve ser descartada, porque pode ser causada por deleções no DNA mitocondrial.

### **Tratamento e perspectivas**

O tratamento de uma doença mitocondrial ainda está em fase de pesquisa: alguns autores citam a terapia gênica ou a produção laboratorial de cofatores<sup>11,26</sup> como tratamentos para o futuro.

A terapia gênica consiste na transferência de genes selecionados para um hospedeiro, e esta transferência usa um vetor, que pode ser um vírus, com tropismo pelo órgão que se deseja tratar.

Os cofatores são polipeptídeos necessários para a fosforilação oxidativa e, através de testes bioquímicos, pode-se descobrir qual cofator está deficiente pela mutação no DNA mitocondrial – e então substituí-lo por um cofator sintético, com o objetivo de restabelecer a fosforilação oxidativa e a produção de ATP.

O aconselhamento genético é essencial nos casos de hiper-sensibilidade aos aminoglicosídeos<sup>13</sup>.

O implante coclear é uma medida de suporte válida para os casos de deficiência auditiva neurosensorial de origem mitocondrial<sup>27,28,29</sup>.

---

### CONCLUSÕES

---

Após extensa revisão bibliográfica, podemos concluir:

1. As deficiências auditivas relacionadas com alterações do DNA mitocondrial podem ser sindrômicas e não sindrômicas.
2. A prevalência da deficiência auditiva neurosensorial de origem mitocondrial é baixa, correspondendo a aproximadamente 0,5% a 1% de todas as deficiências auditivas de origem genética.
3. O DNA mitocondrial pode ser influenciado pelo DNA nuclear.
4. O fenótipo das mutações mitocondriais pode variar de acordo com o grau de heteroplasmia.
5. As mutações do DNA mitocondrial são de herança materna; porém, podem ocorrer espontaneamente.
6. A fisiopatogenia da deficiência auditiva decorrente de uma mutação do DNA mitocondrial está relacionada à falta de ATP em órgão de grande requerimento, como a cóclea.
7. A deficiência auditiva de origem mitocondrial é do tipo neurosensorial, bilateral, progressiva e simétrica. O grau da deficiência e a idade de instalação são variáveis.

---

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJH, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, 1981;290:457-65.
2. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu. Rev. Biochem.*, 1992;61:1175-212.
3. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J. Clin. Invest.*, 1962;41:1776-1804.
4. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain*, 1986;109:915-38.
5. Lemkes HHPJ, Vijlder M, Struyvenberg P, Van Der Kamp JJP, Frolich M. Maternal inherited diabete-deafness of the young (MIDDY): a new mitochondrial syndrome. *Diabetologia*, 1989;32:509 A.
6. Van Den Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, De Vijlder MF, Struyvenberg PA A, Van De Kamp JJP, Maassen JA. Mutation in mitochondrial tRNA<sup>Leu(uur)</sup> gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabete and deafness. *Nat. Genet.*, 1992;1:368-71.
7. Zeviani M, Servidei S, Gellera C, Bertini E, Dimauro S, Didonato S. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the d-loop region. *Nature*, 1989;339:309-11.
8. Poultron J, Deadman ME, Gardiner RM. Duplications of mitochondrial DNA in mitochondrial myopathy. *Lancet*, 1989;4:2369.
9. Higashi K. Unique inheritance of streptomycin-induced deafness. *Clin. Genet.*, 1989;35:433-36.
10. Hutchin T, Haworth I, Higashi K, Fischel-Ghodsian N, Stoneking M, Saha N, Arnos C, Cortopassi G. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res.*, 1993;21:4174-9.
11. Ensink RJH, Camp GV, Cremers RJ. Mitochondrial inherited hearing loss. *Clin. Otolaryngol.*, 1998;23:3-8.
12. Seidman MD, Bai U, Khan MJ, Murphy MP, Quirk WS, Castora FJ, Hinojosa R. Association of mitochondrial DNA deletions and cochlear pathology: a molecular biologic tool. *Laryngoscope*, 1996;106:777-83.
13. Braverman I, Jaber L, Levi H, Adelman C, Arons KS, Fischel-Ghodsian N, Shorat M, Elidan J. Audiovestibular findings in patients with deafness caused by a mitochondrial susceptibility mutation and precipitated by an inherited nuclear mutation or aminoglycosides. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1996;122:1001-4.
14. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Fournier P, Stewart IA, Maw M. Mitochondrial mutation associated with nonsyndromic deafness. *Am. J. Otolaryngol.*, 1995;16:403-8.
15. Jaber L, Shohat M, Bu X, Fischel-Ghodsian N, Yang HY, Wang SJ, Rotter JI. Sensorineural deafness inherited as a tissue specific mitochondrial disorder. *J. Med. Genet.*, 1992;29:8690.
16. Swift AC, Singh SD. Hearing impairment and the Kearns-Sayre syndrome. *J. Laryngol. Otol.*, 1988;102:626-7.
17. Vialettes B, Paquis-Flucklinger V, Bendahan D. Clinical aspects of mitochondrial diabete. *Diabete Metab.*, 1997;23:526.
18. Yamasoba T, Yoshimoto O, Tsukuda K, Nakamura M, Kaga K. Auditory findings in patients with maternally inherited diabete and deafness harboring a point mutation in the mitochondrial transfer RNA<sup>Leu(uur)</sup> gene. *Laryngoscope*, 1996;106:49-53.
19. Oshima T, Ueda N, Ikeda K, Abe K, Takasaka T. Bilateral sensorineural hearing loss associated with the point mutation in mitochondrial genome. *Laryngoscope*, 1996;106:43-8.
20. Tiranti V, Chariot P, Carella F, Toscano A, Soliveri P, Girlanda P, Carrara F, Fratta GM, Reid FM, Mariott C, Zeviani M. Maternally inherited hearing loss, ataxia and myoclonus associated with a novel point mutation in mitochondrial tRNA<sup>Ser(ucn)</sup> gene. *Hum. Mol. Genet.*, 1995;4:1421-7.
21. Pavlakis SG, Phillips PC, Dimauro S, De Vito DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann. Neurol.*, 1984;16:481-8.
22. Zeviani M, Tiranti V, Piantadosi C. Mitochondrial disorders. *Medicine*, 1998;77:59-72.
23. Maassen JA & Kadowaki T. Maternally inherited diabete and deafness: a new diabete subtype. *Diabetologia*, 1996;39:375-82.
24. Lindsay JR, Hinojosa R. Histopathologic features of the inner ear associated with Kearns-Sayre syndrome. *Arch. Otolaryngol.*, 1976;102:747-52.

- 
25. Hammans SR, Sweeney MG, Hanna MG, Brockington M, Morgan-Hughes JA, Harding AE. The mitochondrial DNA transfer RNALEU(UUR) A→G(3243) mutation: a clinical and genetic study. *Brain*, 1995;118:721-34.
26. Vernham GA, Reid FM, Rundle PA, Jacobs HT. Bilateral sensorineural hearing loss in members of a maternal lineage with a mitochondrial point mutation. *Clin. Otolaryngol.*, 1994;19:314-9.
27. Rosenthal EL, Kileny PR, Boerst A, Telian SA. Successful cochlear implantation in a patient with MELAS syndrome. *Am. J. Otol.*, 1999;20:187-91.
28. Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, Usami S, Abe S, Shinkawa H, Komune S. Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am. J. Otol.*, 1998;19:754-7.
29. Yamaguchi T, Himi T, Harabuchi Y, Hamamoto M, Kataura A. Cochlear implantation in a patient with mitochondrial disease - Kearns-Sayre syndrome: a case report. *Adv. Otorhinolaryngol.*, 1997;52:321-3.