

PÉRDIDA DE LA AUDICIÓN NO- SINDRÓMICA Y SORDERA MITOCONDRIAL, ESTUDIO GENÉTICO - MOLECULAR

Actualizado en marzo de 2025 por Blga Alejandra Vera
Revisado por TM Ligia Valdivia y aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2257

Nombres del Examen : Estudio Genético Molecular de pérdida de la audición no- síndrónica y sordera mitocondrial.
Estudio de patologías mitocondriales: Sordera no síndrónica

Laboratorios de Procesamiento	Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
	Laboratorio CMSJ Biología Molecular	Lunes a viernes	15 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere preparación

Muestra Requerida : ■ Sangre total
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 3 mL de sangre
Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 223548515

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Estabilidad de la Muestra ⁴	Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
	Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO
*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI / Refrigerada SI/ Congelada NO
*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

Método Utilizado^{2,5} : Extracción de ADN y amplificación del ADN mitocondrial (ADNmt) por PCR y análisis dirigido por secuenciación Sanger. En el estudio para pérdida de la audición no- síndrónica y sordera mitocondrial, se incluyen las variantes patogénicas más frecuentes relacionadas a la patología y adicionalmente se analizan variantes raras menos frecuentes en su mayoría descritas como probablemente patogénicas que están incluidas en el fragmento amplificado para el estudio de las variantes más frecuentes. Las variantes estudiadas y su clasificación están acreditadas y descritas en ClinVar como provenientes de una base de datos reconocida por la FDA (ClinGen Mitochondrial Disease Nuclear and Mitochondrial Variant Curation Expert Panel; FDA Recognized Database).

Intervalo de Referencia : Secuencia de referencia para DNA mitocondrial humano “Cambridge reference sequence (CRS) for human mitochondrial DNA”, NC_012920.

Valor Crítico : No aplica.

Parámetros de desempeño

Patología por alteración mitocondrial bajo estudio	Variantes patogénicas más frecuentes	Otras variantes reportadas de muy baja frecuencia
Sordera no-sindrómica mitocondrial	827 A>G ^{a*} 1555 A>G ^a	1494C>T ^a (PP)
	7445 A>G ^b 7471dupC ^b	7443 A>G (P) ^b 7510T>C (PP) ^b 7511T>C (PP) ^b

^a gen *MT-RNR1*; ^b gen *MT-TS1*

* La variante 827A>G no es de las más frecuentes reportadas, sin embargo, se incluye en el estudio ya que ha sido observada en pacientes chilenos afectados.

Información Clínica^{1,3,6}

: La pérdida de la audición no-sindrómica y sordera mitocondrial se caracteriza por la pérdida de la audición neurosensorial (Sensorineural hearing loss; SNHL) y es de severidad y edad de aparición variable. Variantes patogénicas en el gen mitocondrial *MT-RNR1* se asocian a una predisposición a ototoxicidad debido a aminoglucósidos y/o SNHL de presentación tardía. La pérdida de la audición asociada a ototoxicidad por aminocligósidos es bilateral y de presentación severa a profunda pudiendo presentarse desde unos días posteriores a la administración de algún aminoglicósido, hasta semanas después, independiente de la dosis que se haya administrado. Por otro lado, variantes patogénicas en el gen mitocondrial *MT-TS1* se asocian generalmente a la presentación de SNHL en la infancia que es generalmente no sindrómica, aunque la variante 7445A>G ha sido reportada en familias que además presentan queratodermia palmoplantar. Los cambios en el ADNmt se presentan frecuentemente en heteroplasmia, es decir, mitocondrias normales y mutadas coexisten dentro de una misma célula, sin embargo, es necesario un porcentaje mínimo de ADNmt mutado para que se manifieste la enfermedad (efecto umbral). En el caso de las variantes que se presentan en el gen *MT-RNR1*, tanto el nivel de heteroplasmia presente como la penetrancia de las variantes patogénicas depende de si hubo exposición a aminoglicósidos o no. Las variantes presentes en el gen *MT-TS1*, éstas se observan tanto en homoplasmia como heteroplasmia, por lo que la severidad de la pérdida de audición y edad de aparición varía dependiendo del nivel de heteroplasmia en el que se presente la variante patogénica.

Interpretación de resultados:

-Si no se observa ninguna de las variantes puntuales analizadas

Resultado: No se observaron las variantes estudiadas.

Conclusión: El/La paciente no presenta ninguna de las variantes estudiadas en el ADN mitocondrial.

Nota: No se puede descartar la presencia en el ADN mitocondrial de alguna variante patogénica poco frecuente no analizada.

-Si se observa una variante puntual

Resultado: por ej. m.7445A>G

Conclusión: El/La paciente presenta la variante A7445G en el ADN mitocondrial.

Observaciones:

Con este estudio, no es posible determinar el nivel de heteroplasmia presente en el paciente, ya que la secuenciación por Sanger no es un método cuantitativo, sin embargo se ha descrito que su límite de detección para heteroplasmia es de aproximadamente un 25%, por tanto niveles de heteroplasmia menores podrían no ser detectados.

Sólo se analiza el ADN mitocondrial, NO el ADN nuclear, por lo tanto, la ausencia de deleciones en el ADNmt no implica que no existan alteraciones en genes nucleares con función mitocondrial.

Referencias

1. Genereviews-NCBI Bookshelf <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1422> (Rev. Agosto 2019)
2. Kleinle S, Wiesmann U et al., (1997) Detection and characterization of mitochondrial DNA rearrangements in Person and Kearns-Sayre syndromes by long PCR. Human Genetics 100:643-650
3. Montoya J. (2005) Biogénesis y patología mitocondrial. Revista real academia de ciencias 60:7-28
4. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. Journal of laboratory and clinical medicine 147: 290-294.
5. Wong L-J., Boles R. (2005) Mitochondrial DNA analysis in clinical laboratory diagnostics. Elsevier, clinica chimica acta. 354:1-20
6. Barbarino JM. (2016). PharmGKB summary: very important pharmacogene information for MT-RNR1. Pharmacogenet Genomics. 26(12):558-567.