

SÍNDROME DE LEIGH Y NARP, 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 : 2256

Nombres del Examen : Estudio Genético-Molecular del Síndrome de LEIGH
Estudio Genético-Molecular del Síndrome de NARP
Estudio de patologías mitocondriales: Síndrome de LEIGH
Estudio de patologías mitocondriales: Síndrome de NARP

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

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 por secuenciación Sanger. En el estudio para los síndromes de Leigh (LS) y NARP, 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 ADN mitocondrial humano "Revised Cambridge Reference Sequence (rCRS) for human mitochondrial DNA", GenBank 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
LEIGH y NARP	8993 T>G/C 9176 T>C 9185 T>C 10158T>C 10191T> C 10197G>A	8344A>G ^f 8618dupT(P) 8783G>A(PP) 9176T>G(PP) 9191T>C(PP)

* variantes más frecuentemente reportadas en Síndrome de LEIGH, representando aproximadamente el 60% de los casos afectados. ^f variante principalmente observada en casos de NARP aunque también se ha reportado en casos de LS.

Información Clínica^{1,3}

: Los síndromes de LEIGH (Encefalomielopatía necrosante subaguda) y NARP (Neuropatía, Ataxia y Retinitis Pigmentosa) son un grupo de desórdenes neurodegenerativos progresivos causados por alteraciones en el ADNmt. El Síndrome de Leigh presenta rasgos neurológicos que incluyen hipotonía, espasticidad, desorden de movimientos (incluso corea), ataxia cerebelosa y neuropatía periférica. NARP se caracteriza por debilidad muscular neurogénica próxima con neuropatía sensorial, ataxia y retinopatía pigmentaria. Las alteraciones más frecuentes se ubican en la región mitocondrial del gen ATP6 y corresponden variantes puntuales.

Los cambios en el ADNmt se presentan frecuentemente en heteroplasma, es decir, distintos ADN mitocondrial normales y mutado 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 asociadas a los síndromes de LEIGH y NARP no hay variación significativa del porcentaje de ADNmt mutado entre distintos tejidos, por lo que el análisis de muestras de sangre periférica es adecuado, sin que en este caso se requiera muestras de otro tejido.

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.8993T>G

Conclusión: El/La paciente presenta la variante T8993G en el ADN mitocondrial.

Observaciones:

- Con este estudio, no es posible determinar el nivel de heteroplasma 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 estas variantes 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/NBK1173> (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

