

SÍNDROME DE MELAS Y MIDD, 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 : 2972

Nombres del Examen : Estudio Genético-Molecular del Síndrome de MELAS
Estudio de patologías mitocondriales: Síndrome de MELAS
Estudio Genético-Molecular de Síndrome de diabetes de herencia materna y sordera
Estudio de patologías mitocondriales: Síndrome de MIDD

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

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida : ☐ Orina
Recolectar 20 mL de la primera orina de la mañana en un frasco estéril, incluir el primer chorro.

NOTA 1: En caso de no alcanzar el mínimo de ADN necesario para la metodología se solicitará más muestra. Dado esto es esencial cumplir con las indicaciones para una muestra adecuada.

Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 22 354 8515

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Estabilidad de la Muestra	Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
	Orina	No aplica	48 hrs	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Ambiente NO / Refrigerada SI/ Congelada NO

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado¹ : Extracción de ADN y amplificación del ADN mitocondrial (ADNmt) por PCR y análisis por secuenciación Sanger. En el estudio para Síndrome de MELAS y MIDD, 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).

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

Valor de Alerta : No aplica.

Parámetros de desempeño^{1,2,3}

Patología por alteración mitocondrial bajo estudio	Variantes patogénicas más frecuentes*	Otras variantes reportadas de muy baja frecuencia
MELAS MIDD	3243 A>G 3271T>C	3242G>A (P-PP) 3243A>T (PP) 3251A>G (PP) 3252A>G (PP) 3255G>A (PP) 3256C>T (PP) 3258T>C (PP) 3260A>G (PP) 3291T>C (PP) 3302A>G (PP) 3303C>T (PP) 3380G>A (P) 3481G>A (P) 3697G>A (PP)

* variantes más frecuentemente reportadas en Síndrome de MELAS, observándose en aproximadamente el 90% de los casos afectados.

La variante 3243A>G es la más prevalente en MIDD, reportándose en más del 80% de los casos afectados.

(PP): Probablemente Patogénica; (P): Patogénica

Para MIDD se estudia solamente la variante patogénica A3243G. La secuenciación por Sanger tiene un límite de detección para heteroplasma de aproximadamente un 25%, niveles menores pueden no ser detectados con esta metodología. Dado que está descrito que los niveles de variantes como A3243G decaen en sangre aproximadamente un 1% al año, a mayor edad del paciente menor posibilidad de ser detectada. Por lo tanto, realizar el estudio en ADNmt extraído de una muestra de orina es más recomendado, ya que los niveles de la variante A3243G presentes en orina se correlacionan más cercanamente a los niveles presentes en músculo (tejido afectado) y son más estables en el tiempo. Cabe destacar que en casos con un resultado negativo para la presencia de dicha variante patogénica en los que haya una fuerte sospecha clínica, se recomienda realizar el estudio directamente en una muestra de biopsia muscular.

Información Clínica^{1,2,3,4}

: El síndrome de MELAS (Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales) es un trastorno genético neurometabólico poco frecuente progresivo y multisistémico, causado por una disfunción mitocondrial que está caracterizado por encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios que simulan ictus. Su prevalencia estimada es de 16-18/100.000 individuos.

La diabetes con sordera de herencia materna (MIDD; maternally inherited diabetes and deafness) es una enfermedad mitocondrial caracterizada por una diabetes y una sordera neurosensorial de transmisión materna.

Su prevalencia es desconocida ya que es una condición sub-diagnosticada, pero

se estima que representa entre el 0,2% y el 3% de todos los casos de diabetes. Más del 80% de los casos están asociados a la presencia de la variante patogénica A3243G en el ADN mitocondrial.

Los cambios en el ADNmt se presentan frecuentemente en heteroplasma, es decir, ADN mitocondrial normal 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 los casos con fuerte sospecha clínica en los que la variante patogénica sea indetectable en otros tejidos (orina, sangre o mucosa bucal), se recomienda el análisis en una biopsia de tejido muscular.

Interpretación de resultados:

-Si no se observa ninguna de las variantes patogénicas analizadas

Resultado: No se observan las variantes patogénicas estudiadas.

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

Nota: La ausencia de las variantes patogénicas estudiadas no descarta que existan otras poco frecuentes en una región del ADNmt no estudiado.

-Si se observa una variante patogénica puntual

Resultado: m.3243A>G

Conclusión: El/La paciente presenta la variante patogénica A3243G en el ADN mitocondrial.

Observaciones:

Este análisis genético-molecular no es cuantitativo, por lo tanto no es posible determinar el nivel de heteroplasma presente en el paciente por el método en uso. Sólo se analiza el ADN mitocondrial, **NO el ADN nuclear**, por lo tanto la ausencia de variantes patogénicas en el ADNmt no implica que no existan alteraciones en genes nucleares con función mitocondrial.

Referencias

- :
1. Mavraki E. et al (2023) Genetic testing for mitochondrial disease: the United Kingdom best practice guidelines Eu J Hum Genet. 31:148-163.
 2. de Laat P. et al (2012) Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation. J Inherit Metab Dis. 35(6): 1059-1069.
 3. de Laat P. et al (2019) Intra-patient variability of heteroplasmy levels in urinary epithelial cells in carriers of the m.3243A>G mutation. Mol Genet Genomic Med. 7(2): e00523.
 4. Yang M. et al (2021) The Mutations and Clinical Variability in Maternally Inherited Diabetes and Deafness: An Analysis of 161 Patients. Front. Endocrinol. 12:728043