

SÍNDROME DE MERRF, 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** : 2973
- Nombres del Examen** : Estudio Genético-Molecular del Síndrome de MERRF
Estudio de patologías mitocondriales: Síndrome de MERRF
- 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** : Sangre total. Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 1 mL de sangre
Otro tipo de muestra, consultar con el laboratorio de Biología Molecular al fono 23548515.
- 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**^{3,5} : Extracción de ADN y amplificación del ADN mitocondrial (ADNmt) por PCR y análisis dirigido por secuenciación Sanger. En el estudio para MERRF, se incluyen las variantes patogénicas más frecuentes relacionadas a la patología. 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 :

Patología por alteración mitocondrial bajo estudio	Variantes patogénicas más frecuentes
MERRF	8344 A>G 8356 T>C 8361 G>A 8363 G>A

El estudio del Síndrome de MERRF contempla en análisis de 4 variantes patogénicas las que en su conjunto abarcan más del 90% de los casos de MERRF.

Información Clínica^{1,2,3}

- : El síndrome de MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) es un trastorno multisistémico que comprende mioclonías, epilepsia, encefalomiopatía y fibras rojas rasgadas. El inicio usualmente se manifiesta en la niñez, después de un desarrollo temprano normal. El diagnóstico clínico de MERRF está basado en los siguiente cuatro rasgos clínicos: mioclonías, epilepsia generalizada, ataxia y presencia de fibras rojas-rasgadas en la biopsia muscular. El estudio genético molecular para MERRF contempla el estudio de variantes patogénicas asociadas a la patología las cuales se presentan en todos los tejidos. Cabe destacar que la heteroplasmia (coexistencia en una célula de mitocondrias wildtype y mutadas) no es un factor que influya en la detección de las variantes patogénicas asociadas a MERRF, ya que cuando se presenta este síndrome clínicamente, implica que la proporción de mitocondrias con la mutación es muy alta (por encima del 90 %) en todos los tejidos y la mutación puede ser por lo tanto estudiada en la sangre sin necesidad de tener que realizar biopsias musculares.

Interpretación de resultados:

-Si no se observa ninguna de las mutaciones puntuales analizadas

Resultado: No se observan las mutaciones estudiadas.

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

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

-Si se observa una mutación puntual

Resultado: ej. m.8344 A>G

Conclusión: El/La paciente presenta la variante patogénica A8344G en el ADN mitocondrial.

Observaciones:

Este análisis genético-molecular no es cuantitativo, por lo tanto no es posible determinar el nivel de heteroplasmia 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 las variantes patogénicas estudiadas 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. DiMauro S, Hirano M. (Actualizado 2015) MERRF. En: *GeneReviews.* University of Washington, Seattle. 1997-2010.
 3. Clinical Molecular Genetics Society Guidelines (CMGS), UK. Practice guidelines for the molecular diagnosis of mitochondrial diseases. 2008.
 4. Richardson A, et al. (2006) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. *Journal of laboratory and clinical medicine* 147: 290-294.
 5. Montoya J. (2005) Biogénesis y patología mitocondrial. *Revista real academia de ciencias* 60:7-28