



Sociedad Neurológica Argentina
Filiat de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Diagnóstico de las enfermedades mitocondriales: utilidad de un abordaje clínico-molecular sistematizado incorporando secuenciación de alto rendimiento

Julieta Rosales^{a,*}, Nancy Medina^a, Nerina Martínez^a, Sergio Rodríguez-Quiroga^{a,c}, Marta Córdoba^{a,b}, Cecilia Vazquez-Dusefante^a, Patricia Vega^a, Ana Lía Taratuto^d, Marcelo Andrés Kauffman^{a,b} y Dolores González-Morón^a

^a Consultorio de Neurogenética, Centro Universitario de Neurología «José María Ramos Mejía», División Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina

^b Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional-CONICET, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina

^c Área de Trastornos del Movimiento, Centro Universitario de Neurología «José María Ramos Mejía», División Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina

^d Neuropatología, FLENI, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2017

Aceptado el 2 de julio de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Enfermedades mitocondriales

Genética

Fenotipo

Algoritmo

Diagnóstico

R E S U M E N

Introducción y objetivos: Las enfermedades mitocondriales comprenden un conjunto de trastornos multisistémicos que afectan al normal funcionamiento de la maquinaria energética celular. Su diagnóstico acabado requiere de una aproximación que, además de un alto índice de sospecha, involucre distintas técnicas de biología molecular y una cuidadosa selección del tejido a estudiar. Con un objetivo general de evaluación de su abordaje diagnóstico, exploramos la utilidad de un nuevo algoritmo diagnóstico y estandarizamos herramientas moleculares necesarias para su implementación.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, analítico y observacional en una cohorte de 73 pacientes con sospecha de desorden mitocondrial, asistidos en nuestro centro en el período comprendido entre mayo del 2008 y junio del 2016. Pusimos a punto desarrollos diagnósticos moleculares que incluyeron técnicas clásicas monogénicas y novedosas genómicas de alto rendimiento.

Resultados: Caracterizamos las manifestaciones neurológicas y extraneurológicas de nuestra cohorte; 61 pacientes fueron clasificados en síndromes mitocondriales clásicos, siendo LHON, MELAS y CPEO los más frecuentes. Siguiendo el algoritmo propuesto, obtuvimos un rendimiento diagnóstico molecular de un 51%, pudiendo identificar alteraciones en 37 pacientes. Mutaciones puntuales en el ADNmt fueron individualizadas en 30 pacientes, alteraciones estructurales en el genoma mitocondrial en 3 y mutaciones en genes nucleares en 4.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julietarosales1987@gmail.com (J. Rosales).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.07.001>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Nuestros resultados confirman la utilidad del algoritmo propuesto utilizado y de las herramientas moleculares empleadas, manifestado en un alto rendimiento diagnóstico. Esto resulta de gran valor para una asistencia médica más eficiente e integral de los pacientes y familias afectados por desórdenes mitocondriales.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnosis of mitochondrial diseases: Utility of a clinical-molecular approach systemized incorporating high performance sequencing

A B S T R A C T

Keywords:
Mitochondrial diseases
Genetics
Phenotype
Algorithm
Diagnosis

Introduction and objectives: Mitochondrial diseases encompass a group of multi-systemic disorders affecting the normal function of the cellular energetic machine. Diagnosis requires an approach that, in addition to a high index of suspicion, involves molecular techniques and a careful selection of the tissue to be studied. With an overall objective assessment and diagnostic approach, we explored the utility of a new algorithm and standardized the molecular diagnostic tools needed for its implementation.

Material and methods: A prospective, analytical, observational study was conducted in a cohort of 73 patients with suspected mitochondrial disorder who were treated at our hospital between May 2008 and June 2016. We developed molecular diagnostic tools that included classical monogenic techniques and novel high-performance genomic techniques.

Results: We characterized the neurological and extra-neurological manifestations noted in our cohort. 61 patients were classified into classical mitochondrial syndromes, being LHON, MELAS and CPEO the most frequent. Following the proposed algorithm, we obtained a molecular diagnostic performance of 51%, identifying mutations in 37 patients. DNAmT mutations were identified in 30 patients. Structural rearrangements in mitochondrial genome were found in three and four in nuclear genes, respectively.

Conclusions: Our results confirm the utility of the proposed algorithm and the molecular tools used, as evidenced by a high diagnostic performance. This is of great value to a more efficient and comprehensive medical care of patients and families affected by mitochondrial disorders.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades mitocondriales comprenden un conjunto de trastornos multisistémicos que afectan al normal funcionamiento de la maquinaria energética celular. Dado que las proteínas pertenecientes a los procesos de la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa (CR/OXPHOS) son codificadas por 2 genomas diferentes e independientes (ADN mitocondrial [ADNmt] y ADN nuclear [ADNn]); este grupo de enfermedades pueden deberse a mutaciones en cualquiera de ellos y seguir un modelo de herencia mitocondrial o mendeliano. Además, el ADNmt puede verse afectado por grandes rearrreglos estructurales (deleciones parciales o duplicaciones), generalmente responsables de síndromes de presentación esporádica. Sumando complejidad, tanto las mutaciones puntuales del ADNmt como los grandes rearrreglos suelen ser heteroplásmicos (cualidad dada por coexistencia de ADNmt salvaje y mutado en una mitocondria, célula o tejido) y cada tejido presenta un umbral de expresión clínica diferente¹. Todo esto lleva a la necesidad de

implementar distintas técnicas de biología molecular y una cuidadosa selección del tejido a estudiar a fin de incrementar la chance de identificar un defecto causal en las enfermedades mitocondriales¹.

Con respecto a la presentación clínica, es característico su amplio pleomorfismo, pudiendo ser diagnóstico diferencial de diversos trastornos neurológicos y extraneurológicos. En consecuencia, su diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha. Existen múltiples algoritmos propuestos, tanto a nivel local² como a nivel internacional³⁻⁵. Sin embargo, estos deben ser actualizados teniendo en cuenta la disponibilidad de nuevas técnicas de secuenciación (como la secuenciación de alto rendimiento conocida como NGS por sus siglas en inglés) y el mayor acceso a las pruebas moleculares en general. Por otro lado, existe escasa experiencia local en esta población de pacientes en Argentina. Comprendiendo a la enfermedad mitocondrial como una patología genética, su diagnóstico no concluye hasta la detección de la mutación patogénica, lo cual excede los fines diagnósticos y la consejería genética, sino que implica el reconocimiento de posibles blancos terapéuticos objeto de ulteriores desarrollos.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8689249>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8689249>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)