

## Enfermedades mitocondriales



### PANEL GENERAL DE GENES MITOCONDRIALES NUCLEARES [174 genes]

Déficit específico en complejos de cadena respiratoria mitocondrial  
[45 genes]

Depleción de ADNmt [16 genes]

Síndrome de Leigh de causa nuclear [14 genes]

Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) [12 genes]

Déficit primario de coenzima Q [11 genes]

### GENOMA MITOCONDRIAL [37 genes]

Las enfermedades mitocondriales son el grupo más común, en su conjunto, de las enfermedades metabólicas hereditarias y son de las enfermedades hereditarias más frecuentes a nivel neurológico.

Son enfermedades clínicamente heterogéneas, pueden ocurrir a cualquier edad y suelen manifestarse con una amplia gama de síntomas clínicos, definiéndose habitualmente como enfermedades multisistémicas. Algunas enfermedades mitocondriales pueden agruparse en síndromes específicos, como el síndrome de Leigh (encefalomiopatía necrotizante infantil subaguda), el MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios stroke-like) o el síndrome de Alpers-Huttenlocher. El diagnóstico se basa habitualmente en criterios clínicos, además del análisis bioquímico e histoquímico de las biopsias de tejido. El estudio genético contribuye a la mejor caracterización clínico-molecular de estos pacientes, además de permitir la realización de un adecuado asesoramiento genético para el individuo y su familia.

La prevalencia de las enfermedades mitocondriales de inicio en la infancia está en 5-15:100.000 individuos (Gorman *et al.*, 2014). La forma más común de presentación es el síndrome de Leigh (2,5:100.000). En adultos se estima una prevalencia de 9,6:100.000 (por mutaciones en ADNmt) y 2,9:100.000 (por genes nucleares).

El defecto mitocondrial puede estar originado por mutaciones en genes del ADN nuclear (ADNn) y ADN mitocondrial (ADNmt). Conviene recordar, de cara a la sospecha genética, que el 80% de las enfermedades mitocondriales del adulto son debidas a variantes patogénicas en ADNmt; sin embargo, sólo suponen un 20-25% de los casos de inicio en la infancia (donde los genes nucleares tienen una mayor importancia) (Gorman *et al.*, 2014).

Hemos realizado una selección de paneles específicos para estudio de las enfermedades mitocondriales orientada según los hallazgos bioquímicos principales, así como un panel básico para estudio del síndrome de Leigh de causa nuclear, con un panel general que incluye hasta 174 genes conocidos de enfermedad mitocondrial.

## Panel general de genes mitocondriales nucleares

[174 genes]

AARS2	COQ8B*	ETFA	LARS2	NDUFA8	OPA3	SLC25A1	TRNT1
ABCB7	COQ9	ETFB	LIAS	NDUFA9	PDHA1	SLC25A12	TSFM
ACAD9	COX10	ETFDH	LRPPRC	NDUFAF1	PDHB	SLC25A19	TTC19
ACAT1	COX14	ETHE1	LYRM4	NDUFAF2	PDHX	SLC25A20	TUFM
ACO2	COX15	FARS2	LYRM7	NDUFAF3	PDP1	SLC25A22	TWINK*
AFG3L2	COX20	FASTKD2	MARS2	NDUFAF4	PDSS1	SLC25A26	TXN2
AGK	COX6A1	FBXL4	MFF	NDUFAF5	PDSS2	SLC25A3	TYMP
AIFM1	COX6B1	FDX2*	MGME1	NDUFAF6	PET100	SLC25A4	UQCRB
APOPT1	COX8A	FLAD1	MIPEP	NDUFB11	PNPLA8	SUCLA2	UQCRC2
APTX	CPS1	FOXRED1	MPC1	NDUFB3	PNPT1	SUCLG1	UQCRCQ
ATAD3A	CYC1	GFER	MPV17	NDUFB9	POLG	SURF1	VARS2
ATP5E	CHCHD10	GFM1	MRPS16	NDUFS1	POLG2	TACO1	YARS2
BCS1L	CHKB	GLRX5	MRPS22	NDUFS2	PUS1	TARS2	YME1L1
BOLA3	DARS2	GTPBP3	MTFMT	NDUFS3	RARS2	TAZ	
C12orf65	DGUOK	HADHA	MTO1	NDUFS4	RMND1	TFAM	
C19orf12	DLAT	HADHB	MTPAP	NDUFS6	RNASEH1	TIMM8A	
CARS2	DLD	HARS2	NADK2	NDUFS7	RRM2B	TK2	
CLPP	DNA2	HIBCH	NARS2	NDUFS8	SCO1	TMEM126A	
COA3	DNAJC19	HSD17B10	NDUFA1	NDUFV1	SCO2	TMEM126B	
COQ2	DNM1L	IBA57	NDUFA10	NDUFV2	SDHA	TMEM70	
COQ4	EARS2	ISCA2	NDUFA11	NFU1	SDHAF1	TRMT10C	
COQ6	ECHS1	ISCU	NDUFA12	NUBPL	SERAC1	TRMT5	
COQ8A*	ELAC2	KIF5A	NDUFA2	OPA1	SLC19A3	TRMU	

\*COQ8A (ADCK3); COQ8B (ADCK4); FDX2 (FDX1L); TWINK (C10orf2)

FENOTIPOS RELACIONADOS:

<i>ABCB7</i>	Ataxia y anemia sideroblástica
<i>ACO2</i>	Atrofia óptica y degeneración cerebelo-retina
<i>ADAR, IFIH1, RNASEH2B</i>	Aciduria glutárica tipo 2
<i>AFG3L2</i>	Ataxia espinocerebelosa
<i>AGK</i>	Síndrome de Sengers (miocardiopatía, acidosis, hipotonía)
<i>ATAD3A</i>	Síndrome de Harel-Yoon (retraso psicomotor, hipotonía, espasticidad, neuropatía)
<i>C19orf12, GLRX5</i>	Paraparesia espástica-neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral (NBIAS)
<i>CHKB</i>	Distrofia muscular congénita con depleción de ADNmt
<i>CLLP, HARS2</i>	Síndrome de Perrault (sordera)
<i>COQ8B (ADCK4)</i>	Síndrome nefrótico
<i>ETFDH</i>	Aciduria metilglutaconica (ataxia, miocardiopatía dilatada)
<i>ETHE1</i>	Encefalopatía etilmalónica
<i>HADHA, HADHB</i>	Deficiencia de proteína trifuncional (LCHAD): colestasis, miopatía, rabdomiolisis
<i>POLG</i>	Síndrome de Alpers (degeneración neuronal progresiva con enfermedad hepática)
<i>RARS2</i>	Hipoplasia pontocerebelosa
<i>SLC19A3, SLC25A19</i>	Encefalopatía con respuesta a tiamina (mitocondrial-like)
<i>SLC25A1</i>	Aciduria glutárica (agenesia cuerpo calloso, atrofia nervio óptico)
<i>TIMM8A</i>	Síndrome Mohr-Tranebjaerg (sordera-distonía-neuropatía óptica)
<i>TYMP</i>	Encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal

Panel de déficit específico en complejos de la cadena respiratoria mitocondrial [45 genes]

<i>ACAD9</i>	<i>COX15</i>	<i>LRPPRC</i>	<i>NDUFAF1</i>	<i>NDUFB11</i>	<i>NDUFS7</i>	<i>SCO1</i>	<i>TTC19</i>
<i>APOPT1</i>	<i>COX20</i>	<i>LYRM7</i>	<i>NDUFAF2</i>	<i>NDUFB9</i>	<i>NDUFS8</i>	<i>SDHA</i>	<i>UQCRC2</i>
<i>BCS1L</i>	<i>COX8A</i>	<i>NDUFA12</i>	<i>NDUFAF3</i>	<i>NDUFS1</i>	<i>NDUFV1</i>	<i>SDHAF1</i>	<i>UQCRCQ</i>
<i>COA3</i>	<i>CYC1</i>	<i>NDUFA2</i>	<i>NDUFAF4</i>	<i>NDUFS2</i>	<i>NFU1</i>	<i>SURF1</i>	
<i>COX10</i>	<i>FASTKD2</i>	<i>NDUFA8</i>	<i>NDUFAF5</i>	<i>NDUFS3</i>	<i>NUBPL</i>	<i>TACO1</i>	
<i>COX14</i>	<i>FOXRED1</i>	<i>NDUFA9</i>	<i>NDUFAF6</i>	<i>NDUFS4</i>	<i>PET100</i>	<i>TMEM126B</i>	

Panel de depleción de ADNmt [16 genes]

<i>AGK</i>	<i>DNA2</i>	<i>MGME1</i>	<i>OPA1</i>	<i>POLG2</i>	<i>SLC25A4</i>	<i>SUCLG1</i>	<i>TK2</i>
<i>DGUOK</i>	<i>FBXL4</i>	<i>MPV17</i>	<i>POLG</i>	<i>RRM2B</i>	<i>SUCLA2</i>	<i>TFAM</i>	<i>TWNK*</i>

\**TWNK (C10orf2)*

Panel básico de síndrome de Leigh de causa nuclear [14 genes]

<i>ETHE1</i>	<i>LRPPRC</i>	<i>NDUFS4</i>	<i>PDHX</i>	<i>PET100</i>	<i>SERAC1</i>	<i>SUCLA2</i>	
<i>FOXRED1</i>	<i>MTFMT</i>	<i>PDHA1</i>	<i>PDSS2</i>	<i>SCO2</i>	<i>SLC19A3</i>	<i>SURF1</i>	

### Panel de déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH)

[12 genes]

<i>DLAT</i> <i>DLD</i>	<i>GLRX5</i> <i>LIAS</i>	<i>NADK2</i> <i>NFU1</i>	<i>PDHA1</i> <i>PDHB</i>	<i>PDHX</i> <i>PDP1</i>	<i>SLC19A3</i> <i>SLC25A19</i>		
---------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------	--	--

### Panel de déficit primario de coenzima Q

[11 genes]

<i>APTX</i> <i>COQ2</i>	<i>COQ4</i> <i>COQ6</i>	<i>COQ8A*</i> <i>COQ8B*</i>	<i>COQ9</i> <i>ETFDH</i>	<i>FDX2*</i> <i>PDSS1</i>	<i>PDSS2</i>		
----------------------------	----------------------------	--------------------------------	-----------------------------	------------------------------	--------------	--	--

\**COQ8A* (*ADCK3*); *COQ8B* (*ADCK4*); *FDX2* (*FDX1L*)

### Genoma mitocondrial

[37 genes]

Análisis de los 37 genes del ADNmt y sus variantes asociadas a enfermedad. Se incluye con este estudio la detección de mutaciones puntuales y grandes deleciones, así como la posibilidad de determinar el grado de heteroplasmia en la muestra remitida.

#### FENOTIPOS RELACIONADOS:

- Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)
- Miopatía mitocondrial con encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares al ictus-like (MELAS)
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)
- Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria (NARP)
- Oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO)
- Síndrome de Kearns-Sayre
- Síndrome de Leigh
- Síndrome de Pearson

#### REFERENCIAS

1. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 20;2:16080.