

GEN FOXL2, SINDROME DE BLEFAROFIMOSIS-PTOSIS-EPICANTO INVERSO (BPES) TIPOS 1 y 2, ESTUDIO GENETICO MOLECULAR POR SECUENCIACIÓN

Actualizado en enero 2025 por BQ Constanza Ley
Revisado TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2664

Nombres del Examen : Estudio genético molecular, Síndrome de Blefarofimosis-Ptosis-Epicanto inverso tipos 1 y 2 (BPES 1 y 2) mediante secuenciación del gen FOXL2

Laboratorios de Procesamiento	Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
	Laboratorio CMSJ, Biología Molecular y Citogenética	Lunes a viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida : ■ Sangre completa
Recolectar un tubo tapa lila (EDTA), volumen mínimo: 3 mL de sangre

Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 2354 8515

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Estabilidad de la Muestra ⁴	Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 a 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 SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

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

Método Utilizado : Para el estudio de gen FOXL2 se analiza el exón 1 por secuenciación de 2 fragmentos.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño

: El presente método permite identificar la variante c.901_911dup en el gen *FOXL2* y otras posibles alteraciones que se localicen en el exón 1, a través de secuenciación de Sanger^{1,3}. Para realizar esta evaluación se usaron muestras de sangre correspondientes a un control (sin fenotipo de BPES) y dos pacientes (con fenotipo de BPES), de las cuales una presentó la variante c.855_871dup de forma heterocigota, mientras que la otra presentó una secuencia idéntica a la de referencia (NM_001083899.2).

Información Clínica ^{1,2,3}

: El síndrome Blefarofimosis-Ptoxis-Epicanto Inverso (BPES) es una enfermedad genética poco frecuente, caracterizada por cuatro anomalías palpebrales: blefarofimosis (reducción de la abertura palpebral), ptoxis (descenso permanente del párpado superior), telecanto (incremento de la distancia entre los ángulos internos del ojo) y epicanto inverso (piel plegada y elevada del párpado inferior que se extiende hacia arriba, revistiendo parcialmente el ángulo ocular interno). Se han descrito dos subtipos de BPES: El tipo 1, además de presentar anomalías palpebrales, hay infertilidad femenina por falla ovárica prematura. En el tipo 2, sólo se observan anomalías palpebrales. Estos dos cuadros clínicos se transmiten de forma autosómica dominante y se deben a variantes patogénicas en el gen *FOXL2*².

El gen *FOXL2* se localiza en la región 3q22-q23 y posee un único exón que codifica para un factor de transcripción de 376 aminoácidos. Se han identificado alrededor de 125 variantes patogénicas en el gen *FOXL2*, siendo en su mayoría variantes *de novo* (>50%). A la fecha, casi todos los individuos heterocigotos para una variante patogénica en *FOXL2* presentan anomalías palpebrales (penetrancia completa para el subtipo 2). Además de variantes puntuales, se han descrito deleciones parciales o completas del gen *FOXL2* (10-15% de los casos) y reordenamientos citogenéticos, como deleciones intersticiales y translocaciones que involucran la región 3q23 (2-5% de los casos). En una paciente chilena se identificó la duplicación heterocigota de 11 pares de bases, c.901_911dup11, la cual provoca un cambio en el marco de lectura, generando un codón de término en el aminoácido 359 (p.Pro305Argfs*55)¹.

Informe de Resultados

Se informan todas las variantes reportables (de significado incierto, probablemente patogénicas y patogénicas) detectadas en las regiones estudiadas, las cuales se clasifican según los criterios de la ACMG/AMP⁵ y se nombran de acuerdo con las recomendaciones de la HGVS⁶.

1. Paciente sin variantes reportables

Resultado: c.[=];[=]

Conclusión: No se detectaron variantes de secuencia reportables en la región estudiada del gen *FOXL2*.

2. Paciente con una variante heterocigota

Resultado: c.[X];[=]
p.[Y];[=]

Conclusión: Se detectó la variante (patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto) c.X (p.Y) en forma heterocigota en la región estudiada del gen *FOXL2*.

3. Paciente con dos variantes heterocigotas

Resultado: c.W(;)X
p.Y(;)Z

Conclusión: Se detectó la variante (patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto) c.W (p.Y) y la variante (patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto) c.X (p.Z), ambas en forma heterocigota, en la región estudiada del gen *FOXL2*.

4. Paciente con una variante probablemente homocigota

Resultado: c.X(;)(X)
p.Y(;)(Y)

Conclusión: Se detectó la variante (patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto) c.W (p.Y) probablemente en forma homocigota la región estudiada del gen *FOXL2*.

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos.

Factores Interferentes: Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR

Referencias

1. Martínez-Aguayo, A., Poggi, H., Cattani, A., Molina, M., Romeo, E., & Lagos, M. (2014). A novel insertion in the *FOXL2* gene in a Chilean patient with blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome type I. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 27(1-2), 181-184.
2. Harris, S. E., Chand, A. L., Winship, I. M., Gersak, K., Aittomäki, K., & Shelling, A. N. (2002). Identification of novel mutations in *FOXL2* associated with premature ovarian failure. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 8(8), 729-733.
3. Beysen, D., De Paepe, A., & De Baere, E. (2009). *FOXL2* mutations and genomic rearrangements in BPES. *Human mutation*, 30(2), 158-169.