



**INFORME DE ASESORAMIENTO GENÉTICO  
ESTUDIO DE EXOMA POR SECUENCIACIÓN MASIVA Y ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS**

<b>Paciente:</b> ----	<b>Fecha de nacimiento:</b> ----
<b>DNI:</b> ----	<b>Fecha de informe:</b> 18/05/2020

**ESTUDIO SOLICITADO**

**Exoma clínico de paciente afectado con informe de hallazgos relevantes relacionados con fenotipo**

**INDICACIÓN CLÍNICA:**

Paciente evaluado por poiquiloderma congénito y acortamiento muscular.

Diagnóstico presuntivo de síndrome de Rothmund Thomson.

**ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES**

Paciente de 40 años evaluado por antecedente personal de poiquiloderma congénito, diagnosticado a los 5 años, con acortamiento muscular detectado en la adolescencia. A nivel cutáneo presenta rash e hipersensibilidad cutánea, tiene escasa sudoración, cejas ralas, limitación a extensión completa de codos y dedos. Adicionalmente presentó estrabismo en la infancia, que requirió cirugía a los 12 años, y actualmente tiene hipermetropía, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, malabsorción intestinal, varicocele, osteopenia y edemas en miembros inferiores con asimetría (suele tener mal retorno linfático). No se constatan antecedentes familiares de relevancia. Desarrollo neuromadurativo normal.

**RESULTADOS**

Se identificó la presencia de la siguiente variante asociada con un diagnóstico diferencial del presuntivo, que es compatible con el fenotipo del paciente, en el gen *FAM111B*: c.1882A>C. Se trata de una variante novel y fue definida como probablemente patogénica.

## ASESORAMIENTO GENÉTICO

Las variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *FAM111B* se han asociado con un cuadro denominado Poiquiloderma Hereditario Fibrosante con Contractura de Tendones, Miopatía y Fibrosis Pulmonar (POIKTMP). Se trata de un trastorno muy poco frecuente, con no más de 26 individuos identificados afectados a nivel mundial, y se caracteriza por aparición temprana de poiquiloderma (dermatosis que cursa con placas de piel atrófica, eritema con telangiectasias y áreas de hiperpigmentación que alternan con hipopigmentación), especialmente en mejillas, acompañado por hipotricosis, hipohidrosis y linfedema leve de las extremidades. Adicionalmente se observa contracturas musculares múltiples (por alteraciones tendinosas, especialmente en miembros inferiores), miopatía con debilidad muscular progresiva, restricción pulmonar (debida o no a fibrosis pulmonar), insuficiencia del páncreas exocrino y ocasionalmente anomalías hepáticas, hematológicas, oculares o tiroideas. Se ha descrito variabilidad clínica intrafamiliar, con personas afectadas sólo por el fenotipo cutáneo sin las contracturas musculares, y si bien las manifestaciones cutáneas suelen mejorar con el tiempo, las extracutáneas pueden acentuarse. La penetrancia del cuadro sería de 100%. Dado que el síndrome de Rothmund Thompson representa el principal diagnóstico diferencial del cuadro, es frecuente que este sea la primera sospecha durante la infancia de los pacientes.

Si bien el hipoparatiroidismo no se ha descrito asociado específicamente con este síndrome, y representaría un hallazgo novel en el paciente, en el síndrome relacionado con variantes en *FAM111A* (cercano a *FAM111B*) se han detectado alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, lo que podría sugerir una interacción entre ambos genes.

Esta entidad por el momento no cuenta con tratamientos curativos o dirigidos a la anomalía molecular. Sin embargo, se recomiendan diversas evaluaciones periódicas:

- Dermatología
- Neurología (idealmente un servicio con experiencia en patología neuromuscular), con eventual derivación a ortopedia o indicación de tratamientos de fisioterapia o kinesiología
- Neumonología (control regular de la función pulmonar)
- Laboratorios de función hepática y parámetros hematológicos
- Gastroenterología y hepatología, en caso de constatarse anomalías hepáticas o malabsorción
- Evaluación oftalmológica

Asimismo, se sugiere adoptar medidas de prevención para factores de riesgo conocidos y evaluar terapias dirigidas al manejo sintomático:

- Evitación de la exposición excesiva a luz solar o fuentes importantes de calor (incluyendo control rápido de procesos febriles)
- Drenaje linfático manual o compresiones para control de linfedema
- Tratamientos tópicos o intervenciones cosméticas para lesiones cutáneas (según decisión del paciente y su médico tratante)
- Terapia física y ejercicio para reducir el impacto de las contracturas
- Suplementación con calcio y vitamina D para evitar osteopenia secundaria a debilidad muscular
- Ventilación no invasiva (de ser necesario)
- Terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (en casos de insuficiencia) o ácido ursodesoxicólico (ante colestasis)
- Corrección quirúrgica de cataratas

El patrón de herencia descrito para la patología es autosómico dominante, lo que implica que al menos un alelo (copia del gen) se encuentra alterado. En el análisis de la genealogía del paciente no se identifican casos similares al suyo, por lo que se interpreta un fenómeno de aparición *de novo* de la variante en él. Esto implica bajo riesgo de la enfermedad en otros miembros de su familia, a excepción de su eventual descendencia biológica.

En casos de parejas en las que un individuo sea afectado y deseen buscar embarazo el riesgo de recurrencia en su descendencia se estima en 50% por embarazo, en forma independiente del sexo. Existen en la actualidad técnicas en medicina reproductiva capaces de reducir el riesgo de transmisión de una variante patogénica para una patología autosómico dominante a la descendencia en los casos de alto riesgo (un padre afectado por la enfermedad), incluyendo el uso de gametas donadas, el diagnóstico prenatal y el diagnóstico genético preimplantatorio para enfermedades monogénicas (PGT-M), que deben ser discutidas con el médico tratante en especial en casos con alto riesgo que se encuentren en edad reproductiva.

Estas recomendaciones surgen de la evidencia médica actual, los datos referidos por el consultante y los estudios realizados durante el asesoramiento, por lo tanto pueden modificarse ante la aparición de nueva evidencia médica o información familiar. Sugerimos continuar en contacto periódico de actualización para eventual cambio de recomendaciones.

El laboratorio permanece a disposición de la consultante, su familia y el médico tratante para el asesoramiento de aquellos que lo requieran o futuras consultas de actualización.



Dr. Sebastián Menazzi  
Médico genetista  
MN 135.855  
Director Médico – genomIT