

Nome: Anthony Nascimento Barreto

Sexo: Masculino

Data de nascimento: 29/01/2024

Solicitante: Welida Salles Portela Cassa (CRM/ES – 10999)

Material: DNA extraído de sangue

Data de coleta:

29/02/2024

Entrada no laboratório:

08/03/2024

Liberação do resultado:

25/04/2024

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente com quadro de hipotonia generalizada, choro fraco, reflexos primitivos débeis.

RESULTADO

FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES QUE PODEM ESTAR RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO

Gene/Transcrito	Localização	Variantes	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
<i>RYR1</i> ENST00000359596.8	chr19:38584942 G>A	c.14647-1G>A 3' splice site	Heterozigose	MIM#117000 MIM#255320 MIM#619542	AD AR AD	Provavelmente patogênica
	chr19:38477821 C>T	c.4405C>T p.Arg1469Trp	Heterozigose			Provavelmente patogênica

AD: Autossômica dominante. AR: Autossômica recessiva.

Os resultados dos testes genéticos são relatados de acordo com as recomendações do *American College of Medical Genetics*.

VARIAÇÕES NO NÚMERO DE CÓPIAS (CNVs)

Não foram identificadas CNVs significativas relacionadas ao fenótipo relatado.

INTERPRETAÇÃO E CORRELAÇÃO CLÍNICA

VARIANTES 1 e 2 (gene *RYR1*):

Essas variantes podem estar em heterozigose composta.

Descrição da variante 1: Foi identificada, em heterozigose, uma variante no sítio de splice do intron 101 do gene *RYR1* (**Profundidade: 71x**) que afeta o sítio acceptor de splice do exon 102 (**c.14647-1G>A; rs1051716078**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0004% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos MutationTaster, DANN, BayesDel, SpliceAI e dbSNV.

Classificação ACMG: Provavelmente patogênica (PVS1;PM2)

Descrição da variante 2: Foi identificada, em heterozigose, uma variante *missense* no exon 30 do gene ***RYR1*** (**Profundidade: 72x**) que resulta na substituição do aminoácido Arginina por Triptofano no códon 1469 (**p.Arg1469Trp; rs200546266**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0212% no gnomAD, 0.011% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos Revel, MutationTaster, DANN e BayesDel. Essa variante é descrita no ClinVar como “interpretação conflitante de patogenicidade” (**ID: [161372](#)**).

Classificação ACMG: Provavelmente patogênica (PM3;PM2;PP3;PP2)

Fenótipo OMIM: A Miopatia congênita 1A, com susceptibilidade a hipertermia maligna (**MIM#117000**), a Miopatia congênita 1B (**MIM#255320**) e a Doença de King-Denborough (**MIM#619542**) podem ser causadas por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas no gene ***RYR1*** (**MIM*180901**).

O significado/classificação das variantes pode mudar com base em testes genéticos nos pais e outros membros da família.

RECOMENDAÇÕES

Aconselhamento genético é recomendado.

Se os resultados obtidos não corresponderem aos achados clínicos, testes adicionais devem ser considerados conforme as recomendações do médico assistente.

ISENÇÃO DE RESPONSABILIDADE

Fica esclarecido que os relatórios gerados a partir dos testes não fornecem nenhum diagnóstico ou opinião ou recomendam qualquer forma de conduta. Este relatório foi realizado com base no conhecimento atual, isto é, nas informações disponíveis no momento da elaboração dele. A classificação das variantes pode mudar com o tempo e a Singular Medicina de Precisão não pode ser responsabilizada por isso. A Singular Medicina de Precisão recomenda que o paciente e/ou seus responsáveis, conforme o caso, procurem o médico assistente ou um médico geneticista, para interpretar os relatórios gerados. A Singular Medicina de Precisão, por meio deste documento, se isenta de qualquer responsabilidade decorrente da conduta médica relacionada à interpretação dos resultados. A Singular Medicina de Precisão tem como parceiros laboratórios com certificação de alto padrão de qualidade para a realização das análises genéticas.

METODOLOGIA

O DNA extraído foi usado para realizar a captura de genes direcionados usando um kit de captura personalizado. As bibliotecas foram sequenciadas para obter cobertura > 80-100X na plataforma de sequenciamento Illumina/MedGenome. Seguimos a estrutura de boas práticas do GATK para identificação de variantes na amostra usando o Sentieon (v201808.07). As sequências obtidas foram alinhadas ao **genoma de referência humano (GRCh38.p13)** usando o alinhador Sentieon (PMID:20080505) e foram analisadas utilizando o Sentieon para remover duplicatas, recalibração e realinhamento de indels. O Sentieon haplotypcaller foi usado para identificar variantes relevantes para a suspeita clínica. A anotação genética das variantes é realizada usando o programa VEP (PMID: [20562413](#)) contra o modelo de gene humano do Ensemble release 99 (PMID: [29155950](#)).

Além dos SNVs e pequenos Indels, as variantes do número de cópias (CNVs) são detectadas a partir dos dados da sequência alvo, usando o método ExomeDepth (PMID: [22942019](#)). Esse algoritmo detecta

CNVs raras com base na comparação das profundidades de leitura dos dados de teste com o conjunto de dados de referência agregado correspondente.

Mutações clinicamente relevantes foram anotadas usando variantes publicadas na literatura e um conjunto de bancos de dados de doenças - ClinVar, OMIM, HGMD, LOVD, DECIPHER (population CNV) e SwissVar (PMID: [26582918](#), [18842627](#), [28349240](#), [21520333](#), [19344873](#), [20106818](#)). As variantes comuns são filtradas com base na frequência do alelo no 1000Genome Phase 3, gnomAD (v3.1), TOPMed Bravo e o Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM) [PMID: [26432245](#), [32461654](#), [33568819](#), [35246524](#)]. O efeito de variantes não sinônimos é calculado usando vários algoritmos, como Revel, MutationTaster, DANN, BayesDel, MetaLR e SIFT. Apenas variantes não sinônimas e do sítio de *splicing* encontradas nas regiões codificantes foram utilizadas para interpretação clínica. Não foram relatadas variantes silenciosas que não resultam na troca de aminoácidos em regiões codificantes.

Tabela - Parâmetros de qualidade de sequenciamento

Total de dados gerados (Gb)	6,83
Total de sequências alinhadas (%)	99,99
Sequências com bom alinhamento (%)	91,64
Dados Q30 (%)	98,45



Dr Leandro Benevides
Biomédico Geneticista
CRBM-BA 12025



Dra. Aline Rocha
Médica Geneticista
CRM-BA 31780