

Nome: Breno Oliveira Almeida**Sexo:** Masculino**Data de nascimento:** 05/11/2004**Solicitante:** Olavo Ferreira de Siqueira (CRM/ES – 17652)**Material:** DNA extraído de swab**Data de coleta:**

28/02/2024

Entrada no laboratório:

29/02/2024

Liberação do resultado:

29/04/2024

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente apresenta déficit cognitivo, convulsão, TDAH, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, clinodactilia, ginecomastia, orelha em abano, face alongada, disartria, sialorreia, agenesia renal esquerda, miopia, astigmatismo, perda auditiva mista moderadamente severa. Possui história familiar de epilepsia de difícil controle e leve diminuição da cognição.

RESULTADO

FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES QUE PODEM ESTAR RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO

Gene/Transcrito	Localização	Variantes	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
ABCD1 ENST00000218104.6	chrX:153726120 G>A	c.854G>A p.Arg285His	Hemizigose	MIM#300100	XLR	Provavelmente patogênica
DEPDC5 ENST00000651528.2	chr22:31798609 C>T	c.899C>T p.Thr300Ile	Heterozigose	MIM#604364 MIM#620504	AD AR	Significado Incerto
UNC80 ENST00000673920.1	chr2:209813776 C>T	c.1135C>T p.Pro379Ser	Heterozigose	MIM#616801	AR	Significado incerto
	chr2:209829232 G>A	c.2479G>A p.Ala827Thr	Heterozigose			Significado incerto

XLR: Recessiva ligada ao X. 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

VARIANTE 1 (gene *ABCD1*):

Esse gene possui pseudogene no genoma humano.

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em hemizigose, no exon 1 do gene *ABCD1* (Profundidade: 85x) que resulta na substituição do aminoácido Arginina por Histidina no códon 285 (p.Arg285His; rs782635828). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0036% no gnomAD; 0.0019% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos Revel, Eve, SIFT, MutationTaster, DANN, MetaLR, PrimateAI e BayesDel. Essa variante é descrita no ClinVar como “Interpretação conflitante de patogenicidade” (ID: [625214](#)).

Classificação ACMG: Provavelmente patogênica (PM2;PM5;PM1;PP3;PP2).

Fenótipo OMIM: A Adrenoleucodistrofia ([MIM#300100](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas no gene *ABCD1* ([MIM*300371](#)).

VARIANTE 2 (gene *DEPDC5*):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 14 do gene *DEPDC5* (Profundidade: 93x) que resulta na substituição do aminoácido Treonina por Isoleucina no códon 300 (p.Thr300Ile). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0002% no gnomAD. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos AlphaMissense, SIFT, MutationTaster, DANN e PrimateAI. Essa variante é descrita no ClinVar como “significado incerto” (ID: [2891357](#)).

Classificação ACMG: Significado incerto (PM2;PP2)

Fenótipo OMIM: A Epilepsia focal familiar com focos variáveis-1 ([MIM#604364](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em heterozigose no gene *DEPDC5* ([MIM*614191](#)).

A Encefalopatia epiléptica do desenvolvimento 111 ([MIM#620504](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em homozigose ou em heterozigose composta no gene *DEPDC5* ([MIM*614191](#)).

VARIANTES 3 e 4 (gene *UNC80*):

Essas variantes podem estar em heterozigose composta.

Descrição da variante 3: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 8 do gene *UNC80* (Profundidade: 145x) que resulta na substituição do aminoácido Prolina por Serina no códon 379 (p.Pro379Ser; rs373130347). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0102% no gnomAD, 0.006% no TOPMed Bravo e 0,0427 no ABraOM. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “benigna” pelos algoritmos Revel, AlphaMissense, MetaLR e BayesDel. Essa variante é descrita no ClinVar como “significado incerto” (ID: [1481016](#)).

Classificação ACMG: Significado incerto (PM2)

Descrição da variante 4: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 15 do gene *UNC80* (Profundidade: 105x) que resulta na substituição do aminoácido Alanina por Treonina no códon 827 (p.Ala827Thr; rs532893121). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados

populacionais: 0.0077% no gnomAD, 0.045% no TOPMed Bravo e 0,0427 no ABraOM. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos MutationTaster, DANN e PrimateAI. Essa variante é descrita no ClinVar como “significado incerto” ([ID: 1464508](#)).

Classificação ACMG: Significado incerto (PM2;PP3)

Fenótipo OMIM: A Hipotonia, infantil, com atraso psicomotor e fácies característica - 2 ([MIM#616801](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em homozigose ou em heterozigose composta, no gene *UNC80* ([MIM*612636](#)).

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)	11,60
Total de sequências alinhadas (%)	99,96
Sequências com bom alinhamento (%)	90,31
Dados Q30 (%)	98,67


Dr Leandro Benevides
Biomédico Geneticista
CRBM-BA 12025
Dra. Aline Rocha
Médica Geneticista
CRM-BA 31780