

Nome: Brian Nascimento Sartorio**Sexo:** Masculino**Data de nascimento:** 30/07/2016**Solicitante:** Welida Salles Portela Cassa (CRM/ES 10999)**Material:** DNA extraído de sangue**Data de coleta:**

27/02/2024

Entrada no laboratório:

29/02/2024

Liberação do resultado:

29/04/2024

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente com quadro de TEA, epilepsia, infecções respiratórias de repetição, DRGE e fraturas de repetição.

RESULTADO

FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES QUE PODEM ESTAR RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO

Gene/Transcrito	Localização	Variante	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
PRRT2 ENST00000358758.12	chr16:29813703 dup	c.649dup p.Arg217ProfsTer8	Heterozigose	MIM#602066 MIM#128200 MIM#605751	AD	Patogênica
KCNQ3 ENST00000388996.10	chr8:132129347 A>G	c.2534T>C p.Phe845Ser	Heterozigose	MIM#121201	AD	Significado incerto

AD: Autossômica dominante.

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 **PRRT2**):

Descrição da variante: Foi identificada a duplicação de um par de bases, em heterozigose, no exon 2 do gene **PRRT2** (**Profundidade: 137x**) que resulta num *frameshift* e truncamento prematuro da proteína (**p.Arg217ProfsTer8; rs587778771**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0664% no gnomAD. Essa variante é descrita no ClinVar como “patogênica/provavelmente patogênica” ([ID:65758](#)).

Classificação ACMG: Patogênica (PVS1;PM2;PS4;PS3;PP1)

Fenótipo OMIM: A convulsão infantil familiar com coreoatetose paroxística ([MIM#602066](#)), a Discinesia cinesio gênica episódica 1 ([MIM#128200](#)) e a Convulsão infantil familiar benigna ([MIM#605751](#)) podem ser causadas por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em heterozigose, no gene *PRRT2* ([MIM*614386](#)).

VARIANTE 2 (gene *KCNQ3*):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 15 do gene *KCNQ3* (**Profundidade: 136x**) que resulta na substituição do aminoácido Fenilalanina por Serina no códon 845 (**p.Phe845Ser; rs751186425**). Frequência do Aleno Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0001% no gnomAD, 0.0004% no TOPMed Bravo e 0.0427% no ABraOM. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos AlphaMissense, MutationTaster, DANN e PrimateAI. Essa variante é descrita no ClinVar como “significado incerto” ([ID: 850290](#)).

Classificação ACMG: Significado incerto (PM2)

Fenótipo OMIM: As Convulsões neonatais familiares benignas - 2 ([MIM#121201](#)) podem ser causadas por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em heterozigose, no gene *KCNQ3* ([MIM*602232](#)).

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

RECOMENDAÇÕES

A variante no gene *PRRT2* (p.Arg217ProfsTer8) encontra-se é uma região de repetição simples. Um método alternativo de teste é altamente recomendado para descartar falsos positivos.

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)	10,08
Total de sequências alinhadas (%)	99,99
Sequências com bom alinhamento (%)	91,07
Dados Q30 (%)	98,39



Dr Leandro Benevides
Biomédico Geneticista
CRBM-BA 12025



Dra. Aline Rocha
Médica Geneticista
CRM-BA 31780