

Nome: Ravi Conceição Candido**Sexo:** Masculino**Data de nascimento:** 30/08/2023**Solicitante:** Joseane Chiabai (CRM/ES – 7660)**Material:** DNA extraído de sangue**Data de coleta:**

12/03/2024

Entrada no laboratório:

14/03/2024

Liberação do resultado:

25/04/2024

PAINEL DE IMUNODEFICIÊNCIAS E DOENÇAS IMUNOLÓGICAS

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente apresenta desnutrição, diarreia crônica, redução acentuada de linfócitos e imunoglobulinas.

RESULTADO

FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES QUE PODEM ESTAR RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO

Gene/Transcrito	Localização	Variante	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
RAG1 ENST00000299440.6	chr11:36574533 G>A	c.1229G>A p.Arg410Gln	Homozigose	MIM#601457	AR	Patogênica
ADA2 ENST00000399837.8	chr22:17209540 del	c.144del p.Arg49GlyfsTer4	Heterozigose	MIM#615688	AR	Patogênica

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 **RAG1**):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 2 do gene **RAG1** (**Profundidade: 948x**) que resulta na substituição do aminoácido Arginina por Glutamina no códon 410 (**p.Arg410Gln; rs199474684**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0009% no gnomAD, 0.0004% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos Revel, AlphaMissense, Eve, SIFT, MutationTaster, DANN, PrimateAI e BayesDel. Essa variante é descrita no ClinVar como “patogênica” ([ID: 68678](#)).

Classificação ACMG: Patogênica (PM3;PM2;PM5;PM1;PP3;PS3).

Fenótipo OMIM: A Imunodeficiência combinada grave ([MIM#601457](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em homozigose ou em heterozigose composta, no gene *RAG1* ([MIM*179615](#)).

VARIANTE 2 (gene ADA2):

Descrição da variante: Foi identificada a deleção de um par de bases, em heterozigose, no exon 2 do gene *ADA2* (**Profundidade: 807x**) que resulta em um *frameshift* e truncamento prematuro da proteína (**p.Arg49GlyfsTer4; rs756881285**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0038% no gnomAD, 0.0038% no TOPMed Bravo. Essa variante é descrita no ClinVar como “patogênica” ([ID: 640066](#)).

Classificação ACMG: Patogênica (PVS1;PM3;PM2).

Fenótipo OMIM: A Vasculite, autoinflamação, imunodeficiência e síndrome dos defeitos hematológicos ([MIM#615688](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em homozigose ou em heterozigose composta, no gene *ADA2* ([MIM*607575](#)).

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)	39,81
Total de sequências alinhadas (%)	99,98
Sequências com bom alinhamento (%)	91,48
Dados Q30 (%)	98,29



Dr Leandro Benevides
Biomédico Geneticista
CRBM-BA 12025



Dra. Aline Rocha
Médica Geneticista
CRM-BA 31780

APÊNDICE

Cobertura de sequenciamento dos genes analisados:

Gene	Cobertura (%)	Gene	Cobertura (%)	Gene	Cobertura (%)
ACD	100.00	ACP5	100.00	ACTB	100.00
ADA	100.00	ADA2	100.00	ADAM17	100.00
ADAR	100.00	AICDA	100.00	AIRE	100.00
AK2	100.00	AP1S3	100.00	AP3B1	100.00
AP3D1	100.00	APOL1	100.00	ATM	100.00
ATP6AP1	100.00	AVP	100.00	B2M	100.00
BCL10	100.00	BCL11B	100.00	BLM	100.00
BLNK	100.00	BLOC1S6	100.00	BTK	100.00
C1QA	100.00	C1QB	100.00	C1QC	100.00
C1R	100.00	C1S	100.00	C2	100.00
C3	100.00	C5	100.00	C6	100.00
C7	100.00	C8A	100.00	C8B	100.00
C8G	100.00	C9	100.00	CARD11	100.00
CARD14	100.00	CARD9	100.00	CARMIL2	100.00
CASP10	100.00	CASP8	100.00	CCBE1	100.00
CD19	100.00	CD247	100.00	CD27	100.00
CD3D	100.00	CD3E	100.00	CD3G	100.00
CD40	100.00	CD40LG	100.00	CD46	100.00
CD55	100.00	CD59	100.00	CD79A	100.00
CD79B	100.00	CD81	100.00	CD8A	100.00
CDCA7	100.00	CEBPE	100.00	CFB	100.00
CFD	100.00	CFH	100.00	CFHR1	0.00
CFHR2	92.84	CFHR3	0.00	CFHR4	100.00
CFHR5	100.00	CFI	100.00	CFP	100.00
CFTR	100.00	CHD7	100.00	CIITA	100.00
CLCN7	100.00	CLPB	100.00	COPA	100.00
CORO1A	100.00	CR2	100.00	CSF2RB	100.00
CSF3R	100.00	CTC1	100.00	CTLA4	100.00
CTPS1	100.00	CTSC	100.00	CXCL10	100.00
CXCR4	100.00	CYBA	100.00	CYBB	100.00
DCLRE1C	100.00	DDX58	100.00	DKC1	100.00
DNAJC21	100.00	DNMT3B	100.00	DOCK2	100.00
DOCK8	100.00	ELANE	100.00	EPG5	100.00
ERCC6L2	100.00	EXTL3	100.00	FAAP24	100.00
FADD	100.00	FAS	100.00	FASLG	100.00
FASN	100.00	FAT4	100.00	FCGR3A	100.00
FCN3	100.00	FERMT3	100.00	FHL1	100.00
FOXP1	100.00	FOXP3	100.00	FPR1	100.00
G6PC3	100.00	G6PD	100.00	GATA2	100.00
GFI1	100.00	HAX1	100.00	HELLS	100.00
HMOX1	100.00	ICOS	100.00	IFIH1	100.00
IFNAR2	100.00	IFNGR1	100.00	IFNGR2	100.00
IGHM	100.00	IGKC	100.00	IGLL1	100.00
IKBKB	100.00	IKZF1	100.00	IL10	100.00
IL10RA	100.00	IL10RB	100.00	IL12B	100.00
IL12RB1	100.00	IL17F	100.00	IL17RA	100.00
IL17RC	100.00	IL1RN	100.00	IL2	100.00
IL21	100.00	IL21R	100.00	IL2RA	100.00
IL2RG	100.00	IL36RN	100.00	IL7R	100.00
INO80	100.00	IRAK1	100.00	IRAK4	100.00
IRF2BP2	100.00	IRF3	100.00	IRF7	100.00
IRF8	100.00	ISG15	100.00	ITCH	100.00
ITGB2	100.00	ITK	100.00	JAGN1	100.00

Responsável Técnico: Dr Leandro Benevides – CRBM 12025

Singular Medicina de Precisão - CNES 0265519 - CRBM 2022/2812-J

Rua Ewerton Visco, 290, sala 1301 CEP: 41.820-022, Salvador-Ba / (71) 99213-7107

Email: contato@singulamp.com.br / singulamp.com.br



