

Nome: Ana Luyza Silva de Souza**Sexo:** Feminino**Data de nascimento:** 26/12/2012**Solicitante:** Welida Salles Portela Cassa (CRM/ES – 10999)**Material:** DNA extraído de sangue**Data de coleta:**

04/03/2024

Entrada no laboratório:

08/03/2024

Liberação do resultado:

13/05/2024

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente apresenta deficiência intelectual, agenesia pulmonar esquerda, rim pélvico único à direita, paralisia facial esquerda, pescoço curto, escoliose cervical congênita e dismorfias. Útero e ovários não identificados em USG pélvico.

RESULTADO

FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES QUE PODEM ESTAR RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO

Gene/Transcrito	Localização	Variantes	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
PURA ENST00000331327.5	chr5:140114689 A>G	c.508A>G p.Ile170Val	Heterozigose	MIM#616158	AD	Significado incerto
FLNA ENST00000369850.10	chrX:154358523 T>C	c.4520A>G p.Gln1507Arg	Heterozigose	MIM#305620 MIM#311300 MIM#304120 MIM#309350	Ligada ao X	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 **PURA**):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 1 do gene **PURA (Profundidade: 64x)** que resulta na substituição do aminoácido Isoleucina por Valina no códon 170 (**p.Ile170Val**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0001% no gnomAD. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “benigna” pelos algoritmos Revel, AlphaMissense, Eve, SIFT, MetaLR e BayesDel.

Classificação ACMG: Significado incerto (PM2;PM5;PM1;BP4).

Fenótipo OMIM: O distúrbio do neurodesenvolvimento com insuficiência respiratória neonatal, hipotonia e dificuldades alimentares ([MIM#616158](#)) pode ser causado por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em heterozigose, no gene *PURA* ([MIM*600473](#)).

VARIANTE 2 (gene *FLNA*):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 27 do gene *FLNA* (**Profundidade: 151x**) que resulta na substituição do aminoácido Glutamina por Arginina no códon 1507 (**p.Gln1507Arg**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0002% no gnomAD; 0.0008% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “benigna” pelos algoritmos AlphaMissense, Eve e BayesDel e como “deletéria” por MutationTaster e DANN. Essa variante é classificada como “Significado incerto” no ClinVar ([ID: 1741211](#)).

Classificação ACMG: Significado incerto (PM2).

Fenótipo OMIM: Variantes patogênicas/provavelmente patogênicas no gene *FLNA* ([MIM*300017](#)) estão associados a diversos fenótipos no banco de dados do OMIM como a Displasia frontometafisária 1 ([MIM#305620](#)), Síndrome otopalatodigital tipo I ([MIM#311300](#)), síndrome otopalatodigital tipo II ([MIM#304120](#)) e a síndrome de Melnick Needles ([MIM#309350](#)).

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)	10,50
Total de sequências alinhadas (%)	99,95
Sequências com bom alinhamento (%)	89,93
Dados Q30 (%)	97,89



Dr Leandro Benevides
Biomédico Geneticista
CRBM-BA 12025



Dra. Aline Rocha
Médica Geneticista
CRM-BA 31780