

Nome: Anthony Kuster Storch**Sexo:** Masculino**Data de nascimento:** 08/06/2023**Solicitante:** Olavo Ferreira de Siqueira (CRM/ES - 17652)**Material:** DNA extraído de sangue**Data de coleta:**

19/03/2024

Entrada no laboratório:

22/03/2024

Liberação do resultado:

27/05/2024

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA + DNA MITOCONDRIAL**INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

Criança, filho de pais consanguíneos, com internação prolongada em UTIN por insuficiência respiratória de origem central, evoluindo com encefalopatia crônica não progressiva e prováveis crises provocadas. Atualmente apresenta ADNPM. À ectoscopia presente columela nasal aumentada, base nasal achatada, epicanto bilateral, pinçamento biparietal, discreta retrognatia, pé torto congênito bilateral. Ao exame: rola, não se senta, com ou sem apoio, sustenta a cabeça, reage ao som, segue com olhar, possui traqueostomia e gastrostomia, FF +, reflexos diminuídos. Cariótipo banda G: 46 XY. Ecocardiograma com *situs solicius* em dextroposição, aneurisma discreto da fossa oval com fenestração na fossa oval medindo 5 mm com *shunt* esquerdo-direito discreto. US Abdome com volume moderadamente aumentado e moderada hepatopatia homogênea. Gestação complicada, com 16 semanas ficou 2 dias sem mexer e depois disso, notou que ele se movia bem menos. Com 30 semanas teve dengue. Nasceu de parto cesariano com IG = 39 sem; Apgar: 4/7.

RESULTADO – EXOMA COMPLETO**FOI IDENTIFICADA UMA VARIANTE QUE PODE ESTAR RELACIONADA AO FENÓTIPO RELATADO**

Gene/Transcrito	Localização	Variantes	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
CFTR ENST0000003084.11	chr7:117611646 G>A	c.3205G>A p.Gly1069Arg	Heterozigose	MIM#219700	AR	Patogênica

AR: Autossômica recessiva.

RESULTADO - GENOMA MITOCONDRIAL**NÃO FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES PATOGENICAS OU PROVAVELMENTE PATOGENICAS RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO**

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 *CFTR*):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 20 do gene *CFTR* (**Profundidade: 147x**) que resulta na substituição do aminoácido Glicina por Arginina no códon 1069 (**p.Gly1069Arg; rs200321110**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0427% no ABraOM; 0.0136% no gnomAD; 0.0264% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos MutationTaster, e PrimateAI e como “benigna” por SIFT. Essa variante é descrita no ClinVar como “interpretação conflitante de patogenicidade” ([ID: 53684](#)).

Classificação ACMG: Patogênica (PM3;PM2;PM1;PP2;PS3).

Fenótipo OMIM: A Fibrose cística ([MIM#219700](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em homozigose ou em heterozigose composta, no gene *CFTR* ([MIM*602421](#)).

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.

Além disso, as sequências foram alinhadas ao genoma mitocondrial de referência (rCRS) para identificação de SNVs/variantes de Indel no genoma mitocondrial (NC_012920.1). O DNA mitocondrial contém 37 genes, todos essenciais para a função mitocondrial normal.

Mutações clinicamente relevantes foram anotadas usando variantes publicadas na literatura e um conjunto de bancos de dados de doenças - ClinVar, MITOMAP, OMIM, HGMD, LOVD, DECIPHER (population CNV) e SwissVar (PMID: [26582918](#), [18842627](#), [28349240](#), [21520333](#), [19344873](#), [20106818](#), [9399813](#)). 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)	8,39
Total de sequências alinhadas (%)	99,99
Sequências com bom alinhamento (%)	87,21
Dados Q30 (%)	97,98



Dr Leandro Benevides
Biomédico Geneticista
CRBM-BA 12025



Dra. Aline Rocha
Médica Geneticista
CRM-BA 31780