

**Nome:** Antonio Gilber Martins da Cruz**Sexo:** Masculino**Data de nascimento:** 28/04/2007**Solicitante:** Welida Salles Portela Cassa (CRM/ES - 10999)**Material:** DNA extraído de swab**Data de coleta:**

28/02/2024

**Entrada no laboratório:**

29/02/2024

**Liberação do resultado:**

08/05/2024

## SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA

### INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente com atraso global do desenvolvimento, dismorfias, obesidade, anemia, esteatohepatite, dislipidemia, resistência insulínica, episódios recorrentes de cefaleia e sonolência, por vezes associados a hipoglicemia. Possui história familiar de epilepsia e de encefalopatia epiléptica.

### RESULTADO

**FOI IDENTIFICADA UMA VARIÇÃO DO NÚMERO DE CÓPIAS (CNV) QUE PODE ESTAR RELACIONADA AO FENÓTIPO RELATADO**

Variante	Zigosidade	Tamanho (KB)	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
chr16:g.(?_29663729)_(30197357_?)del	Heterozigose	533,63	-	-	Patogênica

Os resultados dos testes genéticos são relatados de acordo com as recomendações do *American College of Medical Genetics*.

A especificidade dos ensaios baseados em NGS para detectar grandes deleções/duplicações é baixa e um método alternativo de teste como MLPA/Microarray/PCR é recomendado para confirmar a mesma.

### SNV(s)/INDELS

Não foram identificadas SNV(s)/INDELS significativas relacionadas ao fenótipo relatado.

### INTERPRETAÇÃO E CORRELAÇÃO CLÍNICA

#### CNV 1 (Cromossomo 16):

**Descrição da variante:** Na análise *in silico* de CNVs, foi identificada, em heterozigose, uma deleção contígua de aproximadamente ~533,63 kb abrangendo a região chr16:g.(?\_29663729)\_(30197357\_?)del que envolve múltiplos genes codificantes. A cobertura e a profundidade dessa região são maiores que o esperado e, portanto, os resultados são sugestivos de uma deleção em heterozigose dessa região [razão CNV: 0,51; BF value: 814].

**Classificação ACMG:** Patogênica (2A; 3B;4L)

**Fenótipo:** Deleções na região 16p11.2 ([MIM#611913](#)) foram relatadas em pacientes afetados com transtornos do neurodesenvolvimento, transtornos do espectro autista, deficiência intelectual grave, epilepsia, hipotonia, alterações comportamentais/psiquiátricas, dificuldades de coordenação motora, obesidade, aumento dos reflexos, clônus, anomalias congênitas, entre outros sinais e sintomas [PMID: [33667823](#), [37586323](#)].

**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)	7,75
Total de sequências alinhadas (%)	99,93
Sequências com bom alinhamento (%)	90,65
Dados Q30 (%)	98,05



Dr Leandro Benevides  
Biomédico Geneticista  
CRBM-BA 12025



Dra. Aline Rocha  
Médica Geneticista  
CRM-BA 31780