

Nome: Isabelly Izidoro Mire

Sexo: Feminino

Data de nascimento: 03/04/2018

Solicitante: Welida Salles Portela Cassa (CRM/ES - 10999)

Material: DNA extraído de sangue

Data de coleta:

15/03/2024

Entrada no laboratório:

22/03/2024

Liberação do resultado:

20/05/2024

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente com atraso global do desenvolvimento e dismorfias, de etiologia a esclarecer. Tem cariótipo e SNP Array sem alterações.

RESULTADO

FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES QUE PODEM ESTAR RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO

Gene/Transcrito	Localização	Variante	Zigossidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
MED13L ENST00000281928.9	chr12:116096698 G>C	c.450C>G p.Tyr150Ter	Heterozigose	MIM#616789	AD	Provavelmente patogênica
EFNB1 ENST00000204961.5	chrX:68840591 C>A	c.978C>A p.His326Gln	Heterozigose	MIM#304110	XLD	Singnificado incerto

AD: Autossômica dominante. XLD: Dominante ligada ao X.

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 **MED13L**):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *nonsense*, em heterozigose, no exon 4 do gene **MED13L (Profundidade: 88x)** que resulta num códon de parada e truncamento prematuro da proteína (**p.Tyr150Ter**). A variante não foi relatada em bancos de dados populacionais. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos MutationTaster, DANN e BayesDel.

Classificação ACMG: Provavelmente patogênica (PVS1;PM2).

Fenótipo OMIM: O “Desenvolvimento intelectual prejudicado e características faciais distintas com ou sem defeitos cardíacos” ([MIM#616789](#)) pode ser causado por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em heterozigose, no gene *MED13L* ([MIM*608771](#)).

VARIANTE 2 (gene *EFNB1*):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 5 do gene *EFNB1* (**Profundidade: 102x**) que resulta na substituição do aminoácido Histidina por Glutamina no códon 326 (**p.His326Gln; rs372510064**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0012% no gnomAD; 0.0019% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos Revel, AlphaMissense, Eve, MutationTaster, DANN, MetaLR, PrimateAI e BayesDel.

Classificação ACMG: Significado incerto (PM2;PP3;PP2).

Fenótipo OMIM: A Displasia craniofrontonasal ([MIM#304110](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em heterozigose, no gene *EFNB1* ([MIM*300035](#)).

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

RECOMENDAÇÕES

A variante no gene *MED13L* tem baixa profundidade do alelo alternativo (21x). A validação da variante pelo sequenciamento de Sanger é recomendada 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

alinhasdas 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)	8,48
Total de sequências alinhadas (%)	99,95
Sequências com bom alinhamento (%)	87,06
Dados Q30 (%)	97,54



Dr Leandro Benevides
Biomédico Geneticista
CRBM-BA 12025



Dra. Aline Rocha
Médica Geneticista
CRM-BA 31780