

Nome: Isaque de Sa dos Santos**Sexo:** Masculino**Data de nascimento:** 21/06/2016**Solicitante:** Welida Salles Portela Cassa (CRM/ES - 10999)**Material:** DNA extraído de sangue**Data de coleta:**

20/03/2024

Entrada no laboratório:

22/03/2024

Liberação do resultado:

20/05/2024

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente com quadro de grave atraso global do desenvolvimento, hidrocefalia, leucodistrofia, epilepsia refratária e atrofia óptica bilateral. Paciente filho de pais consanguíneos, que possuem história de filha falecida aos 5 meses de vida com hidrocefalia e de um óbito fetal sem causa definida.

RESULTADO

FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES QUE PODEM ESTAR RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO

Gene/Transcrito	Localização	Variantes	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
ACO2 ENST00000216254.9	chr22:41524967 G>T	c.1604G>T p.Gly535Val	Heterozigose	MIM#616289 MIM#614559	AD/AR AR	Significado incerto
NDUFAF5 ENST00000378106.10	chr20:13817196 A>G	c.1024A>G p.Lys342Glu	Heterozigose	MIM#618238	AR	Significado incerto

AD: Autossômica dominante. 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 ACO2):

O gene ACO2 tem pseudogene no genoma humano.

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 13 do gene ACO2 (**Profundidade: 76x**) que resulta na substituição do aminoácido Glicina por Valina no códon 535 (**p.Gly535Val**). A variante não foi relatada em bancos de dados populacionais. Os preditores de

patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos MutationTaster e DANN e como “benigna” pelo Revel, AlphaMissense, Eve, PrimateAI e BayesDel.

Classificação ACMG: Significado Incerto (PM2;PP2).

Fenótipo OMIM: A Atrofia ótica 9 ([MIM#616289](#)) e a Degeneração cerebelar-retiniana infantil ([MIM#614559](#)) podem ser causadas por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas no gene ACO2 ([MIM*100850](#)).

VARIANTE 2 (gene *NDUFAF5*):

Descrição da variante: Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 11 do gene *NDUFAF5* (Profundidade: 96x) que resulta na substituição do aminoácido Lisina por Ácido glutâmico no códon 342 (p.Lys342Glu; rs769458895). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0427% no ABraOM; 0.0011% no gnomAD; 0.0023% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “benigna” por Revel, AlphaMissense, MutationTaster, PrimateAI e BayesDel “. Essa variante é descrita no ClinVar como “significado incerto” (ID: 991375).

Classificação ACMG: Significado Incerto (PM2; BP4).

Fenótipo OMIM: A Deficiência do complexo mitocondrial I tipo nuclear 16 ([MIM#618238](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em homozigose ou em heterozigose composta, no gene *NDUFAF5* ([MIM*612360](#)).

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)	9,75
Total de sequências alinhadas (%)	99,94
Sequências com bom alinhamento (%)	85,34
Dados Q30 (%)	97,83



Dr Leandro Benevides
Biomédico Geneticista
CRBM-BA 12025



Dra. Aline Rocha
Médica Geneticista
CRM-BA 31780