

**Nome:** Lazaro Theo Coutinho Carvalho**Sexo:** Masculino**Data de nascimento:** 15/06/2022**Solicitante:** Olavo Ferreira de Siqueira (CRM/ES - 17652)**Material:** DNA extraído de sangue**Data de coleta:**

21/03/2024

**Entrada no laboratório:**

22/03/2024

**Liberação do resultado:**

27/05/2024

## SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA + DNA MITOCONDRIAL

### INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente apresenta epilepsia, iniciada após vacina contra meningococo C, evoluindo para encefalopatia epiléptica. Apresenta atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Gestação conturbada, hipotensão, hipotireoidismo e desmaios. RM de crânio com leve redução volumétrica do parênquima encefálico, imagem sugestiva de displasia cortical frontal esquerda. EEG com desorganização difusa e acentuada da atividade elétrica cerebral de base caracterizada pela ausência de elementos do sono e ritmos fisiológicos. Nota-se também ondas lentas irregulares deltas, especialmente nas regiões posteriores bilateralmente. Paroxismos epileptiformes muito frequentes de espículas e ondas agudas de projeção nas regiões posteriores bilateralmente. A análise laboratorial dos ácidos orgânicos por espectrometria de massas mostrou elevação dos níveis dos ácidos metilmalônico, fumárico, glutárico e málico.

### RESULTADO – EXOMA COMPLETO

#### FORAM IDENTIFICADAS VARIANTES QUE PODEM ESTAR RELACIONADAS AO FENÓTIPO RELATADO

Gene/Transcrito	Localização	Variante	Zigossidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
<b>CHD2</b> ENST00000394196.9	chr15:93024416 C>T	c.5198C>T p.Pro1733Leu	Heterozigose	MIM#615369	AD	Significado incerto
<b>DNM1</b> ENST00000372923.8	chr9:128219197 C>G	c.534C>G p.Asn178Lys	Heterozigose	MIM#616346 MIM#620352	AD AR	Provavelmente patogênica

AD: Autossômica dominante. 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 *CHD2*):

**Descrição da variante:** Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 39 do gene *CHD2* (**Profundidade: 98x**) que resulta na substituição do aminoácido Prolina por Leucina no códon 1733 (**p.Pro1733Leu**). A variante não foi descrita em bancos de dados populacionais. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos MutationTaster, DANN e PrimateAI.

**Classificação ACMG:** Significado incerto (PM2).

**Fenótipo OMIM:** A Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento 94 ([MIM#615369](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em heterozigose, no gene *CHD2* ([MIM\\*602119](#)).

### VARIANTE 2 (gene *DNM1*):

Este gene possui pseudogene no genoma humano.

**Descrição da variante:** Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 4 do gene *DNM1* (**Profundidade: 94x**) que resulta na substituição do aminoácido Asparagina por Lisina no códon 178 (**p.Asn178Lys**). A variante não foi descrita em bancos de dados populacionais. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos Revel, AlphaMissense, Eve, SIFT, MutationTaster, FATHMM, DANN, MetaLR e PrimateAI.

**Classificação ACMG:** Provavelmente patogênica (PM2;PM1;PM5;PP3).

**Fenótipo OMIM:** A Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento 31A ([MIM#616346](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em heterozigose, no gene *DNM1* ([MIM\\*602377](#)).

A Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento 31B ([MIM#620352](#)) pode ser causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em homozigose ou em heterozigose composta, no gene *DNM1* ([MIM\\*602377](#)).

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

## ACHADOS ADICIONAIS

A tabela abaixo apresenta variante adicional significativa, mas pode não ser diretamente relevante para o fenótipo do paciente. A associação clínica pode ser evidenciada no futuro caso o fenótipo da doença evolua ou mais informações sejam acumuladas na literatura científica. Por favor, escreva para [laboratorio@singulamp.com.br](mailto:laboratorio@singulamp.com.br) caso precise de mais informações sobre essas variantes. A classificação dessa variante pode mudar ao longo do tempo.

Esta tabela não fornece uma lista completa de todas as possíveis variantes significativas detectadas. A correlação fenótipo-genótipo precisa ser interpretada e avaliada pelo clínico.

Gene/Transcrito	Localização	Variantes	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
<b>ACSF3</b> ENST00000614302.5	Chr16:89101086 GTA>G	c.407_408del p.Tyr136CysfsTer133	Heterozigose	<a href="#">MIM#614265</a>	AR	Provavelmente patogênica

## 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

<b>Total de dados gerados (Gb)</b>	8,18
<b>Total de sequências alinhadas (%)</b>	99,95
<b>Sequências com bom alinhamento (%)</b>	88,30
<b>Dados Q30 (%)</b>	98,41



**Dr Leandro Benevides**  
Biomédico Geneticista  
CRBM-BA 12025



**Dra. Aline Rocha**  
Médica Geneticista  
CRM-BA 31780