

**Nome:** Lia Fiorin Jogaib**Sexo:** Feminino**Data de nascimento:** 06/01/2018**Solicitante:** Welida Salles Portela Cassa (CRM/ES – 10999)**Material:** DNA extraído de sangue**Data de coleta:**

21/03/2024

**Entrada no laboratório:**

22/03/2024

**Liberação do resultado:**

20/05/2024

## SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA

### INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Paciente com quadro de fragilidade óssea e elevação persistente de fosfatase alcalina e NTx. Inventário ósseo sem características específicas que permitam chegar a um diagnóstico de displasia óssea.

### RESULTADO

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

Gene/Transcrito	Localização	Variante	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
<b>PYCR1</b> ENST00000329875.13	chr17:81934925 C>T	c.540+1G>A	Heterozigose	MIM#612940 MIM#614438	AR	Patogênica
<b>COL2A1</b> ENST00000380518.8	chr12:47985949 C>T	c.1544G>A p.Arg515His	Heterozigose	MIM#609162 MIM#616583 MIM#271700 MIM#108300	AD	Provavelmente patogênica

AR: Autossômica recessiva. AD: Autossômica dominante.

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 **PYCR1**):

**Descrição da variante:** Foi identificada uma variante, em heterozigose, no sítio 5' de splice do intron 4 do gene **PYCR1** (**Profundidade: 92x**) que afeta o sítio doador de splice no exon 4 (**c.540+1G>A; rs752297179**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.0013% no gnomAD; 0.0015% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante

como “deletéria” pelos algoritmos MutationTaster, DANN, BayesDel, SpliceAI, dbScSNV Ada, dbScSNV RF. Essa variante é descrita no ClinVar como “patogênica” ([ID: 694712](#)).

**Classificação ACMG:** Patogênica (PVS1;PM3;PM2).

**Fenótipo OMIM:** A Cutis laxa, tipo IIB ([MIM#612940](#)) e a Cutis laxa, tipo IIIB ([MIM#614438](#)) podem ser causadas por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, em homozigose ou em heterozigose composta, no gene *PYCR1* ([MIM\\*179035](#)).

### VARIANTE 2 (gene *COL2A1*):

**Descrição da variante:** Foi identificada uma variante *missense*, em heterozigose, no exon 24 do gene *COL2A1* (**Profundidade: 138x**) que resulta na substituição do aminoácido Histidina por Arginina no códon 515 (**p.Arg515His; rs1326204674**). Frequência do Alelo Menor (MAF) em bancos de dados populacionais: 0.001% no gnomAD; 0.0015% no TOPMed Bravo. Os preditores de patogenicidade *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos Revel, Eve, MutationTaster, DANN, MetaLR e BayesDel. Essa variante é descrita no ClinVar como “significado incerto” ([ID: 1300304](#)).

**Classificação ACMG:** Provavelmente patogênica (PM2;PM1;PP3;PP2).

**Fenótipo OMIM:** Variantes patogênicas / provavelmente patogênicas, em heterozigose no gene *COL2A1* ([MIM\\*120140](#)) estão associados a diversos fenótipos de acordo com o banco de dados do OMIM.

**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
<i>CYP3A4</i> ENST00000651514.1	chr7:99767145 C>T	c.784G>A p.Glu262Lys	Heterozigose	<a href="#">MIM#619073</a>	AD	Significado incerto

### 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)	10,76
Total de sequências alinhadas (%)	99,93
Sequências com bom alinhamento (%)	89,17
Dados Q30 (%)	98,00

  
Dr Leandro Benevides  
Biomédico Geneticista  
CRBM-BA 12025  
Dra. Aline Rocha  
Médica Geneticista  
CRM-BA 31780