



Cliente: **JULIA PONTES TEIXEIRA DOMINGUES**
Data de Nascimento: 17/01/2021
Prescritor:

Ficha: **4990150810**
Data da Ficha: **22/11/2024**

SEQUENCIAMENTO DE EXOMA

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA E DNA MITOCONDRIAL

Material: Swab bucal

Resumo clínico: O sequenciamento do exoma e do DNA mitocondrial foi solicitado para investigação de etiologia genética para quadro que envolve regressão neurológica, hipoglicemia, sialorreia, incoordenação motora, hipermetropia e astigmatismo. Este é um relatório confidencial que visa resumir as informações relativas ao resultado deste teste genético.

RESULTADO

ACHADO PRIMÁRIO

Foi identificada uma variante patogênica, em homozigose, no gene *MFSD8*, associado à Lipofuscinose ceróide, neuronal, 7 [OMIM:610951], de herança autossômica recessiva.

ACHADOS COMPLEMENTARES

Não foram identificadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, de herança autossômica recessiva, relacionadas ao quadro clínico do paciente.

Não foram identificadas variantes de significado clínico indeterminado (VUS) relacionadas ao quadro clínico do paciente.

ACHADOS INCIDENTAIS

Não foram identificadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes listados pelo ACMG.

ACHADO PRIMÁRIO

• SNV

Condição Clínica	Herança	Gene	Posição cromossômica	Variante	Zigossidade	Classificação
------------------	---------	------	----------------------	----------	-------------	---------------

Lipofuscinose ceróide, neuronal, 7 [OMIM: 610951]	autossômica recessiva	<i>MFSD8</i>	chr4: 128.878.748	NM_001371596.2:c.63-1G>A	homozigose (100,0%)	patogênica
---	-----------------------	--------------	-------------------	--------------------------	---------------------	------------

Comentários

depositada no dbSNP (rs1314967038)
ausente no banco de controles populacionais (gnomAD)
reportada no ClinVar (Variation ID: 802090)
preditores in silico: indeterminado
foi descrita na literatura científica (PubMed: 31489614, 34849271)
evidências ACMG: PM2,PM3,PVS1

- Variante: *MFSD8*: NM_001371596.2:c.63-1G>A

Variantes patogênicas no gene *MFSD8* estão associadas Lipofuscinose ceróide, neuronal, 7 [OMIM:610951], distúrbio neurodegenerativo caracterizado pelo acúmulo intracelular de material de armazenamento de lipopigmentos autofluorescentes em diferentes padrões ultraestruturais. Os indivíduos afetados

Cliente: **JULIA PONTES TEIXEIRA DOMINGUES**
Data de Nascimento: 17/01/2021
Prescritor:

Ficha: **4990150810**
Data da Ficha: **22/11/2024**

podem apresentar comprometimento motor, convulsões, regressão neurológica, mioclonia, comprometimento da fala e perda de visão (PubMed: 15965709, 15074367).

Este teste identificou a variante patogênica c.63-1G>A, em homozigose (100,0%), no íntron 1 do gene *MFSD8*. Trata-se de uma variante em base conservada de um sítio de splicing no íntron e possivelmente promove alteração no processamento do RNA mensageiro (p.?). Esta variante, depositada no dbSNP (rs1314967038), está ausente no banco de controles populacionais (gnomAD), foi descrita na literatura científica (PubMed: 31489614, 34849271) e está reportada no ClinVar (Variation ID: 802090). Preditores *in silico* indicam o efeito dessa variante como indeterminado.

De acordo com o guia do ACMG, esta variante é classificada como patogênica, pontuando o(s) critério(s) PM2,PM3,PVS1 (PubMed: 25741868).

Recomenda-se a correlação com achados clínicos e o aconselhamento genético.

MÉTODO

Extração e fragmentação de DNA genômico seguida de indexação, captura com kit específico e enriquecimento das regiões de interesse (nuclear e mitocondrial). Após o sequenciamento de nova geração (NGS) das sequências-alvo, utilizando-se a plataforma Illumina, foram realizados o alinhamento e detecção de variantes com base na versão GRCh37 do Genoma Humano e NC_012920.1 (mitocondrial). Os dados gerados pelo sequenciamento foram analisados por processos customizados de bioinformática (*pipeline* germinativo v3.10). As variantes descritas no laudo são anotadas seguindo as recomendações descritas pela *Human Genome Variation Society* (HGVS) e, para variantes mitocondriais, *Revised Cambridge Reference Sequence* ("rCRS"). As variantes foram interpretadas considerando-se o quadro clínico do paciente e o protocolo de classificação de variantes do Colégio Americano de Genética Médica (ACMG).

LIMITAÇÕES

Este teste não avalia todas as regiões não-codificantes do genoma, o mesmo não é teste de escolha para avaliar condições genéticas associadas a expansões de polinucleotídeos, eventos genéticos complexos como inversões, translocações e expansões repetidas. Pseudogenes, sequências com alta identidade e sequências repetitivas podem interferir na avaliação de variantes genômicas. Este teste avalia variações no número de cópias (CNVs) que compreendam 3 ou mais exons do genoma nuclear e não são descritas as coordenadas genômicas dos pontos de quebra para variantes do tipo CNV. A detecção de variantes mitocondriais e a determinação da heteroplasmia estão diretamente relacionadas ao material biológico avaliado no teste. Quando reportada ausência de variante mitocondrial não podemos excluir a possibilidade da presença da variante em outros materiais biológicos ou com diferentes valores de heteroplasmia. Variantes mitocondriais têm limite de detecção (LoD) de 5% de heteroplasmia em regiões de cobertura maior ou igual que 200x. Não são avaliadas CNVs no DNA mitocondrial. Para maiores informações entre em contato pelo email genomica@grupofleury.com.br.

COBERTURA DO SEQUENCIAMENTO

Número total de leituras sequenciadas:	36.067.192
Cobertura média da região alvo:	81,71 x
% da Região alvo com cobertura maior ou igual a 20x:	98,12 %

Região alvo refere-se a região codificante e sítios de *splice* dos genes analisados.

REFERÊNCIAS

1. Twist Bioscience Corp. Twist Target Enrichment Protocol: For use with the TWIST NGS Workflow.
In: <https://www.twistbioscience.com/resources/twist-target-enrichment-protocol-use-twist-ngs-workflow>
2. Twist Bioscience Corp. Enzymatic Fragmentation and Twist Universal Adapter System: For use with the TWIST NGS Workflow.
In: <https://www.twistbioscience.com/resources/enzymatic-fragmentation-and-twist-universal-adapter-system-use-twist-ngs-workflow>
3. Lista de orientação em Diagnóstico Molecular. Segunda versão- 2018. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica.
In: <http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2018/09/ListaDeOrientacaoEmDiagnosticoMolecular2018.pdf>
4. Santani A, et al. Arch Pathol Lab Med. 2017;141 (6): 787- 797.
5. Hegde M, et al. Arch Pathol Lab Med. 2017;141 (6): 798- 805.
6. Illumina, Inc. Illumina DRAGEN Bio-IT Platform v3.10 User Guide (#200014386 v00).
7. Richards S, et al. Genet Med 2015;17: 405- 24.
8. Riggs ER, et al. Genet Med 2020;22 (2);245- 257.
9. Varstation: a complete and efficient tool to support NGS data analysis, <https://doi.org/10.1101/833582>.
10. McCormick EM, et al. Hum Mutat. 2020;41 (12);2028- 2057.
11. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update (PubMed: 26931183).
12. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA (PubMed: 10508508).

NOTA (1): A interpretação do resultado deste exame e a conclusão diagnóstica dependem de análise conjunta dos dados clínicos e demais exames do paciente. As conclusões deste teste envolvem o conhecimento científico atual e podem ser modificadas no futuro de acordo com a incorporação de novos conhecimentos pela ciência.

NOTA (2): Método desenvolvido e avaliado pela área de Análises Clínicas

NOTA (3): Sugere-se, a critério médico, aconselhamento genético.

NOTA (4): Este teste permite identificar variações no número de cópias (CNV) por NGS, e existem limitações para as regiões avaliadas. Para maiores informações entre em contato pelo e-mail genomica@grupofleury.com.br.

NOTA (5): No caso de identificação de variantes de significado clínico indeterminado (VUS), esta deve ser considerada com parcimônia e não deve determinar condutas clínicas. Também não há indicação de realizar pesquisa de VUS em familiares na prática clínica habitual e fora do contexto de pesquisa científica em centros especializados. Recomenda-se cautela na interpretação deste achado e reavaliação futura, até que novas evidências possibilitem sua



**HERMES
PARDINI**

Medicina, Saúde
e Bem-estar

Central de Relacionamento
com o Cliente:
(31) 3228-6200
www.hermespardini.com.br

Cliente: **JULIA PONTES TEIXEIRA DOMINGUES**
Data de Nascimento: 17/01/2021
Prescritor:

Ficha: **4990150810**
Data da Ficha: **22/11/2024**

reclassificação como patogênica ou benigna.

NOTA (6): No caso de identificação de variante provavelmente patogênica, há probabilidade igual ou maior que 90% desta ser causadora de doença (PubMed: 25741868).

NOTA (7): A predição *in silico* determina o impacto da variante para a função da proteína final e é calculada por ferramentas computacionais presentes no software utilizado para análise.

NOTA (8): Se o consentimento for fornecido, de acordo com as recomendações de ACMG (PubMed: 37347242) reportamos achados incidentais, ou seja, variantes patogênicas e provavelmente patogênicas nos genes recomendados para os fenótipos indicados segundo essa diretriz.

NOTA (9): A amostra de saliva/swab foi colhida pelo paciente (e/ou seu responsável) e sob sua inteira responsabilidade; a inobservância das recomendações para coleta de saliva/swab poderá comprometer o resultado. O paciente (e/ou seu responsável) declara que a amostra é de sua titularidade, e o laboratório não se responsabilizará, se tiver sido colhida de terceiros.

Laudado por: DR. WAGNER ANTONIO DA ROSA BARATELA (23/12/2024 10:20) CRM: 121162

Assinado por: Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela CRM: 121162

Resultado obtido em parceria com Laboratório Genesis Análises Genômicas S/A, CNES 4350278

LIBERADO EM: 23/12/2024 10:25 - CNES: 3066746 - RESPONSÁVEL: DR WAGNER ANTONIO DA ROSA BARATELA CRM 121162SP
Assinatura digital avançada, conforme RDC 786/2023: 84F2EC09C35DEF783599D0A23C75575DBCA3616C07F946AAC0F17B828BCAC759