

Pedido : 8010567301      O.S : 125-66792-14016      Data Entrada: 14/11/2023 - 12:55:57  
 Paciente : ALICE DE OLIVEIRA NEVES      Data Impressão: 05/06/2025 - 08:20:59  
 Data Nasc.: 31/01/2020      Idade: 3 anos  
 CPF : 105.958.791-28  
 Solicitante: ROSENELLE OLIVEIRA ARAUJO BENICIO      CRM DF 18816  
 Unidade de coleta: Coleta Externa (LSP BR)      Fonte pagadora : Genetica Amil (LSPBR)  
 Página: 1/6

### Sequenciamento de Exoma

Coleta: 16/11/2023 - 08:30:00

Liberado: 12/01/2024 - 19:07:38

#### INFORMAÇÃO CLÍNICA

Anomalia do neurodesenvolvimento; Atraso motor; Atraso na fala e no desenvolvimento da linguagem; Atraso no desenvolvimento global; Clinodactilia do 5º dedo; Dedo cônicos; Dígito curto; Distúrbio na marcha; Filtro curto; Frouxidão articular; Lesão cística intracraniana; Linha capilar anterior elevada; Queixo pontudo; Segunda cesariana; Sobrancelha medial esparsa; Dedo do pé cônicos.

(A informação clínica indicada acima segue a nomenclatura HPO.)

Teste anterior externo: painel (heterozigose COQ4 chr9:128,332,894 C>T p.Pro193Ser, heterozigose COQ4 chr9:128,332,825 C>T p.Pro203Leu (variantes em trans, cópia do relatório fornecida)); resultados negativos, cariótipo banda G (46, XX), MS-MLPA para pesquisa de síndrome de Angelman e Prader-Willi, PCR para X-Frágil, SNP-array (arr(X, 1-22)x2). História familiar: Sim. Irmão: Atraso na fala e no desenvolvimento da linguagem. Pais consanguíneos: Não.



#### RESULTADO POTENCIALMENTE RELEVANTE

Variantes provavelmente patogênica e de significado incerto (VUS) identificadas

#### INTERPRETAÇÃO

Duas variantes heterozigotas, uma provavelmente patogênica e a outra de significado incerto, confirmadas em fase *trans* pelos dados de NGS, foram identificadas no gene COQ4. **Variantes patogênicas neste gene estão associadas à deficiência primária de coenzima Q10 tipo 7, de herança autossômica recessiva.**

Não foi detectada nenhuma outra variante clinicamente relevante para o fenótipo descrito desta paciente.

#### RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se avaliação clínica para avaliar a sobreposição fenotípica com as variantes detectadas.
- Se o fenótipo for considerado compatível, devem ser considerados testes direcionados para todos os membros informativos da família para estabelecer se as variantes detectadas estão associadas ao transtorno. Informações clínicas básicas e relacionamento de cada membro da família analisado são necessárias para uma avaliação abrangente dos dados.
- Se as variantes detectadas não forem consideradas como contribuindo ou explicando completamente o fenótipo da paciente, recomenda-se a reavaliação deste conjunto de dados a cada 12 meses ou em caso de alterações fenotípicas. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de sequenciamento do genoma, visto que até 30% dos casos com resultado negativo no sequenciamento do exoma podem ser diagnosticados pelo sequenciamento do genoma.
- Aconselhamento genético é recomendado.

#### ASSINATURA DIGITAL

23084620393B

Pedido : 8010567301 O.S : 125-66792-14016 Data Entrada: 14/11/2023 - 12:55:57  
 Paciente : ALICE DE OLIVEIRA NEVES Data Impressão: 05/06/2025 - 08:20:59  
 Data Nasc.: 31/01/2020 Idade: 3 anos  
 CPF : 105.958.791-28  
 Solicitante: ROSENELLE OLIVEIRA ARAUJO BENICIO CRM DF 18816  
 Unidade de coleta: Coleta Externa (LSP BR) Fonte pagadora : Genetica Amil (LSPBR)  
 Página: 4/6

#### VARIANTES DE SEQUÊNCIA

GENE	COORDENADAS DA VARIANTE	TROCA DE AMINOÁCIDO	IDENTIFICADOR SNP	ZIGOSE	PARÂMETROS IN SILICO *	FREQUÊNCIA ALÉLICAS **	TIPO E CLASSIFICAÇÃO ***
POMT1	NM_007171.3:c.2167dup	p.(Asp723Glyfs*8)	rs398124245	Heterozigota	PolyPhen: N/A Align-GVDG: N/A SIFT: N/A MutationTaster: N/A Conservation_nt: Conservation_aa:	gnomAD: 0.00016 ESP:- 1000 G:- CentoMD:-	Frameshift Patogênica (classe 1)
SLC34A3	NM_001177316.1:c.925+20_926-48del	p.?	N/A	Heterozigota	PolyPhen: N/A Align-GVDG: N/A SIFT: N/A MutationTaster: N/A Conservation_nt: Conservation_aa:	gnomAD: 0.000013 ESP:- 1000 G:- CentoMD:-	Splicing Patogênica (classe 1)

Anotação de variantes com base no pipeline de bioinformática de CentoCloud. \* AlignGVD: C0: menos provável de interferir com a função, C65: mais provável de interferir com a função, ferramentas de previsão de splicing; pontuações Ada e RF . \*\* Banco de dados Genome Aggregation Consortium (gnomAD), Exome Sequencing Project (ESP), 1000Genome project (1000G) e CentoMD (banco de dados mais recente disponível). \*\*\* com base nas recomendações da ACMG.

#### CLASSIFICAÇÃO DAS VARIANTES PELA CENTOGENE (BASEADA NAS RECOMENDAÇÕES DA ACMG)

**Classe 1 – Patogênica**

**Classe 2 – Provavelmente patogênica**

**Classe 3 – Variante de significado incerto (VUS)**

**Classe 4 – Provavelmente benigna**

**Classe 5 – Benigna**

Adicionalmente, outras variantes clinicamente relevantes podem ser detectadas (por exemplo, fatores de risco, variantes modificadoras).

#### MÉTODOS

##### CentoXome® MOx 1.0 Solo

O DNA genômico é fragmentado enzimaticamente e as regiões-alvo são enriquecidas usando sondas de captura de DNA. Essas regiões incluem aproximadamente 41 Mb do exoma humano codificante (direcionado a > 98% do RefSeq codificante do genoma humano GRCh37/hg19), bem como o genoma mitocondrial. A biblioteca gerada é sequenciada em uma plataforma Illumina para obter uma cobertura com profundidade de pelo menos 20x para > 98% das bases-alvo. Um pipeline interno de bioinformática é aplicado, incluindo alinhamento das leituras obtidas contra o genoma GRCh37/hg19 e Cambridge Reference Sequence (rCRS) revisada do DNA mitocondrial humano (NC\_012920), chamada, anotação e

ASSINATURA DIGITAL

23084620393B

A interpretação dos resultados dos exames laboratoriais deve basear-se no valor preditivo do teste.

Registro Laboratório Clínico: CRBM 2020-6376-101. CNES: 0262943. Responsável Técnico: Debora Ribeiro Ramadan CRBM 10016

Registro Laboratório Patologia: CREMESP 992119 Responsável Técnico Patologia: Dr. Moacyr Pezati Rigueiro CRM-SP 54709

Ins. Lab. Santa Paula CRF 03/000031 Responsável Técnico: Guilherme Carvalho Guimarães CRF-DF 2605 CNES: 7852576

(61) 3027-9000 Q SIA Quadra 5-C SN Área Especial 09 Conj. 2 Loja 2, 1º andar salas 101 e 102, Guará-DF

Pedido : 8010567301 O.S : 125-66792-14016 Data Entrada: 14/11/2023 - 12:55:57  
 Paciente : ALICE DE OLIVEIRA NEVES Data Impressão: 05/06/2025 - 08:20:59  
 Data Nasc.: 31/01/2020 Idade: 3 anos  
 CPF : 105.958.791-28  
 Solicitante: ROSENELLE OLIVEIRA ARAUJO BENICIO CRM DF 18816  
 Unidade de coleta: Coleta Externa (LSP BR) Fonte pagadora : Genetica Amil (LSPBR)  
 Página: 5/6

filtragem abrangente das variantes. Todas as variantes com frequência de alelo menor (MAF) com menos de 1% no banco de dados gnomAD e variantes patogênicas reportadas em HGMD®, ClinVar ou CentoMD® são avaliadas. A investigação para variantes relevantes é focada nos exons codificantes juntamente com as regiões flanqueadoras +/- 10 nucleotídeos intrônicos dos genes com evidências claras de correlação fenótipo-genótipo (com base nas informações do OMIM®). Todos os potenciais modos de hereditariedade são considerados. Além disso, a história familiar e informação clínica proporcionada são utilizadas para avaliar as variantes identificadas em relação à sua patogenicidade e causalidade da doença. As variantes são categorizadas em 5 classes (patogênica, provavelmente patogênica, VUS, provavelmente benigna e benigna) de acordo com as diretrizes da ACMG para classificação de variantes. Todas as variantes relevantes relacionadas com o fenótipo do paciente são reportadas. Para CentoXome® MOx, se aplicável, a análise bioquímica é realizada após a detecção de variantes relevantes por sequenciamento. Isso melhora o diagnóstico de distúrbios metabólicos, otimiza a classificação das variantes e ajuda a determinar a eventual contribuição para o fenótipo; a lista de ensaios de atividade enzimática e biomarcadores pode ser obtida em [www.centogene.com/mox](http://www.centogene.com/mox). CENTOGENE estabeleceu rigorosos critérios de qualidade e processos de validação para variantes detectadas por NGS. Variantes com baixa qualidade de sequenciamento e/ou zigose incerta são confirmadas por métodos ortogonais. Consequentemente, garantimos uma especificidade > 99,9% para todas as variantes relatadas. Variantes mitocondriais são reportadas para níveis de heteroplasmia de 15% ou mais. O software de detecção de variações do número de cópias (CNVs) tem uma sensibilidade de mais de 95% para todas as deleções homozigotas/hemizigotas e mitocondriais, bem como deleções/duplicações heterozigotas e duplicações homozigotas/hemizigotas abrangendo pelo menos três exons consecutivos. Para a triagem de dissomia uniparental (UPD), um algoritmo específico é usado para avaliar as regiões cromossômicas bem conhecidas e clinicamente relevantes (6q24, 7, 11p15.5, 14q32, 15q11q13, 20q13 e 20).

## ESTATÍSTICAS DE ANÁLISE

### CentoXome® MOx 1.0 Solo

Nucleotídeos alvo cobertos	$\geq 20x$	99,63%
----------------------------	------------	--------

## LIMITAÇÕES

### CentoXome® MOx 1.0 Solo

Os resultados genéticos são interpretados no contexto de achados clínicos proporcionados, história familiar e outros dados laboratoriais. Apenas são reportadas variantes nos genes potencialmente relacionados com a condição médica do proband. A interpretação incorreta dos resultados pode ocorrer se os dados genéticos ou a informação do paciente fornecidos for imprecisa e/ou incompleta. Se os resultados obtidos não correspondem aos achados clínicos, testes adicionais devem ser considerados. Os genes com problemas de mapeamento no alinhamento com o genoma GRCh37/hg19, genes não-codificantes associados a doença e aproximadamente 0,2 Mb de regiões genômicas que são difíceis de sequenciar pela tecnologia de Enriquecimento atual e não têm relevância evidente para distúrbios monogênicos, estão excluídos desta análise. Eventos genéticos mais complexos, como inversões, translocações e expansões de repetições não são analisados neste teste. A detecção de UPD é um método de triagem e, portanto, resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer. Além disso, devido a limitações na tecnologia, certas regiões podem não estar cobertas ou insuficientemente cobertas. Nessas regiões e em outras que englobam sequências repetitivas, de alta homologia (como homologia com pseudogene) e de alto conteúdo de GC, variantes relevantes podem não ser detectadas. Espera-se que variantes anotadas com cobertura extremamente baixa (variantes homo/hemizigotas ou heterozigotas com menos de três ou quatro leituras, respectivamente) sejam consideradas artefatos baseados em nossas extensas validações e, consequentemente, não são avaliadas durante a análise. CNVs heterozigotas que abrangem menos de três exons não podem ser detectados com confiança e, portanto, são excluídos da análise de rotina e só serão inspecionadas e reportadas mediante indicação médica ou técnica. A sensibilidade de detecção de CNV é baixa para regiões repetitivas e

### ASSINATURA DIGITAL

23084620393B

A interpretação dos resultados dos exames laboratoriais deve basear-se no valor preditivo do teste.  
 Registro Laboratório Clínico: CRM 2020-6378-101, CNES: 0262943. Responsável Técnico: Débora Ribeiro Ramadan CRM 10016  
 Registro Laboratório Patologia: CREMESP 962119 Responsável Técnico Patologia: Dr. Moacyr Pezati Rigueiro CRM-SP 84788  
 Ins. Lab. Santa Paula CRF 03/000031 Responsável Técnica: Guilherme Carvalho Guimarães CRF-DF 2405 CNES: 7882576  
 (61) 3027-9000 Q BIA Quadra 6-C SN Área Especial 00 Conj. 2 Loja 2, 1º andar salas 101 e 102, Guará-DF