

Svar till: 11002841809

Karolinska H
DNA Prod
Hälsovägen, Huddinge
14186 Stockholm

Att: August Lundholm

Slutsvar medicinskt
granskat

Svarsdatum: 2025-08-27

RemissId: 2800128264

LabId: 2025-23178

Ankomstdatum: 2025-06-11

Sammanfattning och utlåtande:

ANALYS MED GENPANEL - Erytrocytmembran- och enzymrubbningsar

OKLART FYND

Två olika varianter i GPI-genen har påvisats: c.844C>T och c.1022A>G.

Fyndet inger misstanke om diagnosen "Anemia, congenital, nonspherocytic hemolytic, 4, glucose phosphate isomerase deficient" (CNSHA4) (autosomalt recessiv) (OMIM #613470), men diagnosen kan inte säkert bekräftas utifrån dagens kunskap.

För att bekräfta att varianterna har nedärvts från varsin förälder (och således är belägna i båda genkopiorna hos patienten) rekommenderas genetisk analys på blodprov från båda föräldrarna. Denna segregationsanalys kan ge ytterligare stöd för att de identifierade varianterna är sjukdomsorsakande.

För fortsatt klinisk utredning avseende ovan nämnda möjliga diagnos kan man överväga att mäta GPI-aktiviteten hos patienten.

Ytterligare information om varianterna i GPI-genen:

c.844C>T, p.(Leu282Phe)

- Varianten leder till en förändrad aminosyra - varianten är en missensevariant.
- Varianten är inte tidigare rapporterad (ref ClinVar).
- Den funna varianten förekommer inte i den generella populationen (ref gnomAD v2.1.1).
- Bioinformatisk prediktion (REVEL=0.953) indikerar varianten som patologisk.
- Varianten är belägen i exon 10 av totalt 18 exon.

c.1022A>G, p.(Tyr341Cys)

- Varianten leder till en förändrad aminosyra - varianten är en missensevariant.
- Varianten är tidigare rapporterad i ClinVar som oklar klinisk signifikans (x2) och troligen patologisk (1x) (variation ID: 2432252).
- Den funna varianten förekommer hos 6 individer i den generella populationen (ref gnomAD v2.1.1).
- Bioinformatisk prediktion (REVEL=0.987) indikerar varianten som patologisk.
- Varianten är belägen i exon 12 av totalt 18 exon.

Analyserade gener: ABCB6, ABCG2, ABCG5, ABCG8, ADA, ADD2, AK1, ALDOA, ANK1, BPGM, CD47, CD59, CDAN1, CDIN1, DMTN, EPB41, EPB42, G6PD, GATA1, GCLC, GPI, GPX1, GSR, GSS, GSTP1, GYPA, GYPC, HBB, HK1, HMOX1, KCNN4, KEL, KIF23, KLF1, LPIN2, MTRR, NT5C3A, PFKL, PFKM, PGD, PGK1, PGLS, PIEZO1, PKLR, PRDX1, RHAG, RHCE, RHD, SEC23B, SLC2A1, SLC4A1, SLC01B1, SPTA1, SPTB, STOM, TPI1, UGT1A1, XK

Prover, analyser och resultat:**DNA**

Provtagningsdatum/tid: 2025-05-21 08:40

Ext provnr: 11-4889-6819 Provnr: 2025-23178-01

Ankomstdatum: 2025-06-11

Svar till: 11002841809

Karolinska H
DNA Prod
Hälsövägen, Huddinge
14186 Stockholm

Att: August Lundholm

**Slutsvar medicinskt
granskat**

Svarsdatum: 2025-08-27

RemissId: 2800128264

LabId: 2025-23178

Ankomstdatum: 2025-06-11

DNA

Provtagningsdatum/tid: 2025-05-21 08:40

Ext provnr: 11-4889-6819

Provnr: 2025-23178-01

Ankomstdatum: 2025-06-11

WES Genpanel Erytrocytmembran- och enzymrubbningar
Massiv parallellsekvensering

Hg19 (Hg19): MPS data

Analys av data

Hg19 (Hg19): Oklar variant påvisad

DNA-förändring	Teoretisk Proteinförändr	Zygositet	Mutationstyp	Variantstatus
GPI (NM_000175.5) c.1022A>G	p.(Tyr341Cys)	Heterozygot	Missense	3. Oklar
GPI (NM_000175.5) c.844C>T	p.(Leu282Phe)	Heterozygot	Missense	3. Oklar

Genomiskt DNA från patienten har analyserats med exomsekvensering med massiv parallellsekvensering (MPS)(π). Sekvensdata har mappats till referenssekvens baserat på [GRCh37/hg19]. En 20x täckning av analyserade regioner uppnåddes till >90%. Data har sedan analyserats med mjukvara från hänvisningslaboratoriet (SCOUT, Clinical Genomics, SciLife Solna) och filterats för att identifiera sjukdomsorsakande varianter hos patienten. Bedömning av sekvensdata har varit inriktad på gener som kan ha en koppling till patientens symptom, och endast fynd i dessa gener har rapporterats. Vi har inte letat aktivt efter sjukdomsorsakande varianter i andra gener. För recessiva sjukdomsgener krävs att patienten har minst två varianter för att inkluderas i bedömningen. Endast ovanliga varianter (allelfrekvens <0,01) har beaktats. För lista på analyserade gener/regioner - se svarstext och/eller svarsbilaga.

Analysen innefattar endast exon samt exon-introngränser. Promotorregioner, intronregioner och andra icke-kodande regioner ingår ej i analys. Kopietalsvarianter (deletioner/duplikationer), expansioner, låggradig mosaicism eller imprintingdefekter kan inte detekteras. Gener som är duplicerade i genomet kan ha en begränsad sensitivitet (t.ex. pseudogener). För mer information se Stranneheim et al. (PMID: 33726816).

Rapporterade sekvensvarianter som uppfyller GMCK-RDs kvalitetskrav svaras ut utan verifiering med en sekundär metod, övriga varianter verifieras med en sekundär metod.

De genetiska varianter som påvisas och rapporteras klassificeras enligt en internationellt och nationellt vedertagen femgradig skala där klass 3 varianter bedöms vara av oklar klinisk signifikans och klass 4-5 är patologiska varianter för ett specifikt tillstånd och arvsmonster (Richards et al., PMID: 25741868).

Om ny kunskap ändrar tolkningsmöjligheterna kan det i dessa fall bli aktuellt med kompletterande provsvar och uppföljande analyser.

Signering:

Sjukhusgenetiker Kristina Lagerstedt Robinson