LAUDO DE ANÁLISE BIOINFORMÁTICA

Caso 2: Suspeita de Síndrome Metabólica - Fenilcetonúria (PKU)

Responsável: Emily Braun

Objetivo da Análise

A análise genética foi realizada com o objetivo de identificar variantes no gene PAH responsáveis pela fenilcetonúria (PKU), uma condição genética que pode causar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, quando não tratada.

Este laudo é baseado em uma amostra de sangue do paciente lactente, do sexo masculino e com 6 meses, com suspeita de fenilcetonúria, por conta de alterações na triagem neonatal, na qual foi identificada níveis elevados de fenilalanina e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Métodos utilizados

1. Amostra:

Foi realizado sequenciamento a partir de uma amostra de sangue do paciente

2. Mapeamento:

Os dados brutos foram alinhados ao genoma de referência - GRCh 380.

3. Chamamento e Anotação de Variantes:

As variantes no gene **PAH** foram identificadas e anotadas utilizando ferramentas bioinformáticas como GATK e VEP.

4. Avaliação de Significado Clínico:

A análise de variantes patogênicas conhecidas foram avaliadas com base no banco de dados ClinVar.

Resultados

Variante Identificada:

Gene: PAH (Fenilalanina hidroxilase)

<u>Identificação da variante:</u> NM_000277.3(PAH):c.733G>A (p.Val245Met) <u>Tipo e comprimento:</u> variante de nucleotídeo único, Missense, 1 bp

Localização: Citogenética: 12q23.2 12: 102852924 (GRCh38)

Alteração na proteína: V245M

<u>ID da Variante (ClinVar):</u> <u>102809</u> https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/102809/ <u>Classificação Funcional</u>: Variante patogênica, com impacto significativo na função da PAH, resultando na deficiência enzimática característica da fenilcetonúria.

<u>Frequência na População</u>: Variante rara, presente em uma pequena proporção da população, conforme base de dados de clinVar.

Associação com Doença: A variante p.Arg408Trp está associada à fenilcetonúria.

Conclusão

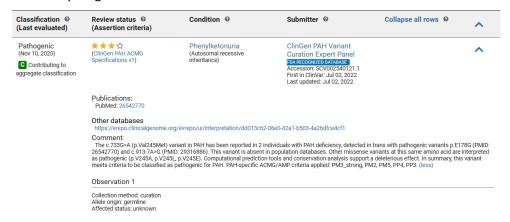
A variante p.Val245Met identificada no gene PAH é **patogênica**, e está associada à **fenilcetonúria** (PKU), condição genética caracterizada pela deficiência na enzima fenilalanina hidroxilase, que leva ao acúmulo de fenilalanina no sangue. Entretanto, a análise de frequência alélica mostrou que o paciente tem apenas uma cópia da variante, ou seja, a possui em **heterozigose**, ou seja, a doença não está em sua forma clássica e possui um quadro clínico menos severo.

Apesar da condição de heterozigose, a presença de sintomas associados a PKU apresentadas na triagem indicam uma alteração bioquímica, que sugere que o paciente tem manifestação de algum grau da doença. Dessa forma, a variante pode estar afetando a função da enzima e resultando em **fenilcetonúria atípica** ou **disfunção enzimática parcial**.

Sugere-se a intervenção precoce, para correção dos níveis de **fenilalanina**, monitoramento contínuo, para avaliar o desenvolvimento neuromotor e aconselhamento genético familiar.

Anexos:

1. Análise de patogenicidade no ClinVar



2. Visualização 3D da variante, a partir do PolyPhen

