

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 identificadas 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)

Identificação da variante: NM_000277.3(PAH):c.733G>A (p.Val245Met)

Tipo e comprimento: variante de nucleotídeo único, Missense, 1 bp

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

Alteração na proteína: V245M

ID da Variante (ClinVar): [102809](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/102809/) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/102809/>

Classificação Funcional: Variante patogênica, com impacto significativo na função da PAH, resultando na deficiência enzimática característica da fenilcetonúria.

Frequência na População: 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

Classification [Ⓢ] (Last evaluated)	Review status [Ⓢ] (Assertion criteria)	Condition [Ⓢ]	Submitter [Ⓢ]	Collapse all rows [Ⓢ]
Pathogenic (Nov 10, 2020)  Contributing to aggregate classification	★★★★☆ (ClinGen PAH ACMG Specifications v1)	Phenylketonuria (Autosomal recessive inheritance)	ClinGen PAH Variant Curation Expert Panel FDA RECOGNIZED DATABASE Accession: SCV002540121.1 First in ClinVar: Jul 02, 2022 Last updated: Jul 02, 2022	 
Publications: PubMed: 26542770				
Other databases https://erepo.clinicalgenome.org/evrepo/ui/interpretation/dd013c62-06e0-42a1-b503-4a26dfce4cf1				
Comment: The c.733G>A (p.Val245Met) variant in PAH has been reported in 2 individuals with PAH deficiency, detected in trans with pathogenic variants p.E178G (PMID: 26542770) and c.913-7A>G (PMID: 29316886). This variant is absent in population databases. Other missense variants at this same amino acid are interpreted as pathogenic (p.V245A, p.V245L, p.V245E). Computational prediction tools and conservation analysis support a deleterious effect. In summary, this variant meets criteria to be classified as pathogenic for PAH. PAH-specific ACMG/AMP criteria applied: PM3_strong, PM2, PM5, PP4, PP3, (less)				
Observation 1 Collection method: curation Allele origin: germline Affected status: unknown				

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

