

**Nome: MARIA ELLOA FARIAS DE GODOI PEREIRA****Sexo:** Feminino**Data de nascimento:** 13/01/2008**Solicitante:** Dr. Marco A. Curiati (CRM-SP 145.536)**Sumário clínico:** Suspeita de doença de Niemann-Pick**Material:** DNA extraído de sangue periférico enviado ao laboratório.**Data de entrada da amostra:** 08/11/2018**Data de liberação do resultado:** 26/11/2018**Exame: Painel de Erros Inatos do Metabolismo (Tratáveis)****Resultado****Diagnóstico: Doença de Niemann-Pick por deficiência de esfingomielinase ácida (OMIM 257200)**

| Gene  | Posição                     | Variação | Consequência                | Cópias                 |
|-------|-----------------------------|----------|-----------------------------|------------------------|
| SMPD1 | chr11:6.415.766 - 6.415.769 | TGCC > T | p.Arg609del ENST00000527275 | Heterozigose (1 cópia) |
| SMPD1 | chr11:6.415.236             | C > A    | p.Ala483Glu ENST00000527275 | Heterozigose (1 cópia) |

**5** Definitivamente patogênico**4** Provavelmente patogênico**Genes analisados:**

ABCC8 ABCD1 ACADM ACADVL ACAT1 AGL ALDH7A1 ALDOB ARG1 ARSA ARSB ASL ASS1 ATP7A ATP7B BCKDHA BCKDHB BCKDK BTB CBS CPS1 CPT1A CPT2 CTNS CYP11B1 CYP17A1 CYP21A2 CYP27A1 DBT DLD ETFB ETFDH ETHE1 FAH FBP1 FOLR1 G6PC G6PD GAA GALE GALK1 GALT GAMT GATM GBA GBE1 GCDH GCK GLB1 GLUD1 GUSB GYS2 HADH HADHA HADHB HLCS HMGCL HMGCS2 HPD IDS IDUA INSR IVD KCNJ11 LIPA LMBRD1 MMAA MMAB MMACHC MMADHC MOCS1 MPI MTHFR MTR MTRR MUT NAGLU NAGS OTC OXCT1 PAH PCBD1 PCCA PCCB PGM1 PHGDH PHKA2 PSAT1 PSPH PTS PYGL QDPR SGSH SI SLC16A1 SLC19A2 SLC19A3 SLC22A5 SLC25A13 SLC25A15 SLC25A20 SLC2A1 SLC2A2 SLC37A4 SLC46A1 SLC52A2 SLC52A3 SLC7A9 TAT TCN2 TPP1 GLA NPC1 NPC2 SMPD1

Médico Responsável: Dr. Fernando Kok - CRM-SP 32.255

Responsável Técnico: Dr. Fernando Kok - CRM-SP 32.255

Laudo elaborado de acordo com RDC 302/2005 ANVISA.

---

**Método**

Captura de exons com Agilent Mendelics Custom Panel V3 seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq. Alinhamento e identificação de variantes utilizando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh37 do genoma humano. Análise médica orientada pelas informações que motivaram a realização deste exame.

---

**Parâmetros de qualidade de sequenciamento**

Porcentagem de bases-alvo com pelo menos 10 leituras: 99,8%

Número médio de vezes que cada base foi lida: 158

Número de sequências geradas: 6.427.228

---

**Variantes de significado incerto (VUS)**

Não foram detectadas variantes de significado incerto relevantes para o quadro clínico nos genes analisados

---

**Comentários**

A análise molecular por sequenciamento de nova geração foi realizada para identificar variantes potencialmente patogênicas nos genes acima relacionados

Foram identificadas duas variantes em heterozigose no gene SMPD1 (Esfingomielina Fosfodiesterase 1, OMIM \* 607608):

A variante Chr11:6.415.766TGCC>T (ou alternativamente, c.1829\_1831delGCC - ENST00000527275), que promove a deleção do aminoácido arginina no códon 609 (p.Arg609del). Esta variante está presente em heterozigose em 54 entre cerca de 123 mil indivíduos da população mundial e já foi previamente descrita diversas vezes na literatura médica (ClinVar - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/198093/>), sendo desta forma considerada definitivamente patogênica.

A variante Chr11:6.415.236C>A (ou alternativamente, c.1448C>A - ENST00000527275), que promove a substituição do aminoácido alanina no códon 483 por glutamato (pp.Ala483Glu). A alanina na posição 483 é altamente conservada nas diversas espécies biológicas e programas computacionais de predição de patogenicidade sugerem que sua substituição por glutamato seja deletéria. Esta variante está presente em heterozigose em 1 entre cerca de 125 mil indivíduos da população mundial e já foi previamente descrita uma vez na literatura médica (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405096>), sendo desta forma considerada provavelmente patogênica.

Este exame não permite determinar se as variantes identificadas nesta análise encontram-se em cis (i.e., no mesmo alelo) ou em trans (i.e., em alelos distintos), porém é alta a probabilidade de encontrarem-se em trans.

---

Médico Responsável: Dr. Fernando Kok - CRM-SP 32.255

Responsável Técnico: Dr. Fernando Kok - CRM-SP 32.255

Laudo elaborado de acordo com RDC 302/2005 ANVISA.

---

Variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene SMPD1 estão associadas a doença de Niemann-Pick por deficiência de esfingomielinase ácida, que tem duas apresentações clínicas: 1. tipo A, ou forma neuronopática, caracterizada por hepatoesplenomegalia percebida a partir dos 3 meses de idade e atraso e regressão do desenvolvimento que se manifesta antes de 1 ano de idade, acompanhada de presença de mácula vermelho cereja. Observa-se ainda a pneumopatia intestinal decorrente de depósito de esfingomielina; 2. Tipo B, ou forma não neuronopática, que apresenta início mais tardio e manifestações mais brandas, caracterizada hepatoesplenomegalia com hiperesplenismo progressivo acompanhado de disfunção respiratória progressiva, osteopenia e perfil lipídico aterogênico (Gene Reviews - Acid sphingomyelinase deficiency - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/>).

Trata-se de doença geneticamente determinada, de herança autossômica recessiva, com risco de repetição em futura prole do casal de 25%. Recomenda-se a realização de aconselhamento genético.

Médico Responsável: Dr. Fernando Kok - CRM-SP 32.255

Responsável Técnico: Dr. Fernando Kok - CRM-SP 32.255

Laudo elaborado de acordo com RDC 302/2005 ANVISA.