

Paciente:	PALOMA DE SOUZA LABESTTEIN	Nº da amostra:	NB170094
Médico:	Dr. Alceu Girardi	Prontuário:	NG170148
Procedência:	DNAClinic Pesquisas & Diagnósticos Ltda.		
Hipótese clínica:	Atraso de desenvolvimento, síndrome de Robinow	Data de recebimento:	05/09/2017
Tipo amostra:	Sangue periférico	Data do resultado:	19/10/2017

METODOLOGIA

O DNA da amostra foi hibridado com o DNA comercial de referência do sexo feminino (Promega Biotech) sobre uma plataforma KaryoNIM® 180K, desenhada pela Haoma® e fabricada pela Agilent Technologies®. O desenho customizado possui alta resolução para detecção de alterações no número de cópias (CNVs) em todo o genoma, incluindo 308 regiões associadas com síndromes listadas no OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) e outras síndromes genéticas, além de 140 genes relacionados com o Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Para a análise bioinformática utilizamos o genoma de referência hg19 e algoritmo estatístico ADM-2 (janela 0.5Mb, A=6), considerando alterações em ≥5 sondas consecutivas. A resolução da análise é de, aproximadamente, 100Kb para todo o genoma, 75Kb para regiões de interesse neuropediátrico e 15 Kb para os genes associados ao TEA.

RESULTADOS DA ANÁLISE

Resultado array-CGH (ISCN 2013¹): arr[hg19] 22q11.21(21,058,848-21,440,514)x3

A amostra apresenta um padrão genômico do SEXO FEMININO.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Foi detectada uma **duplicação de significado clínico incerto** na citobanda 22q11.21, coordenadas genômicas chr22:21,058,848-21,440,514. A CNV, de 380 Kilobases, contém nove genes listados no OMIM: *SERPIND1* (*142360), *PI4KA* (*600286), *SNAP29* (*604202), *CRKL* (*602007), *AIFM3* (*617298), *LZTR1* (*600574), *THAP7* (*609518), *P2RX6* (*608077) e *SLC7A4* (*603752). Embora alterações na região 22q11.2 estejam associadas a várias síndromes, tais como: síndrome DiGeorge/Velocardiofacial, síndrome de duplicação 22q11.2 ou síndrome de microdeleção 22q11.2 distal; a região duplicada na probanda não abrange nenhuma das regiões críticas destas síndromes. Na literatura existem relatos de vários pacientes com uma duplicação semelhante a detectada neste estudo e estes apresentam um fenótipo variável que pode incluir deficiência intelectual leve a moderada, atraso de desenvolvimento, hipotonia, dismorfismos leves, entre outros achados. Porém, é importante ressaltar que a literatura sugere tratar-se de uma alteração com expressividade variável e penetrância incompleta, visto que em todos os casos reportados, com origem conhecida, a duplicação foi herdada de um progenitor aparentemente saudável ou levemente afetado. Portanto, é atribuída a classificação de **significado clínico incerto** a duplicação detectada no cromossomo 22.

CONCLUSÃO

Foi detectada uma duplicação na citobanda 22q11.21 de significado clínico incerto que não explica totalmente o fenótipo clínico da paciente.

RECOMENDAÇÕES

1. Recomenda-se o estudo genômico dos progenitores para determinar a possível herança da alteração;
2. Recomenda-se realizar aconselhamento genético;
3. Foram detectadas variações no número de cópias (CNVs) descritas como variantes comuns na população saudável, segundo a base de dados *Genomic Database of Variants* (<http://projects.tcag.ca/variation/>). A informação dessas variantes será entregue mediante solicitação do médico.

Paciente:	PALOMA DE SOUZA LABESTTEIN	Nº da amostra:	NB170094
Médico:	Dr. Alceu Girardi	Prontuário:	NG170148
Procedência:	DNAClinic Pesquisas & Diagnósticos Ltda.		
Hipótese clínica:	Atraso de desenvolvimento, síndrome de Robinow	Data de recebimento:	05/09/2017
Tipo amostra:	Sangue periférico	Data do resultado:	19/10/2017

Liberado por:



Dra. Cintia Marques Ribeiro
CRBio 061305/01-D

Revisado por:



Dra. Mileny Esbravatti S. Colovati
CRBM9655



Dra. Ana Beatriz Alvarez Perez
CRM 44221

Nota 1. Limitações do estudo. A análise através de array-CGH não detecta rearranjos cromossômicos equilibrados, poliploidias completas ou mosaicismos em menos de 30% da população celular.

Nota 2. Classificamos o significado clínico da CNV segundo as recomendações do Consenso para implementação dos Arrays (CGH e SNP-arrays) na Genética Clínica, Instituto Roche 2012 (www.institutoroche.es) e Vermeesch J et al. Hum Mutat 2012;33(6):906-915.

- **CNV patogênica.** Variante com associação clínica a um fenótipo claro e identificado.
- **CNV benigna.** Variante presente na população saudável e descrita como tal nas bases de dados.
- **CNV de significado incerto.** Variante não identificada claramente como benigna ou patogênica durante a análise. Pode ser: a) provavelmente patogênica, se contém gene cuja função explique um evento patológico; b) provavelmente benigna, se é herdada de um progenitor saudável e não existe referência patológica; ou inclui parcialmente uma região tipicamente polimórfica; c) de significado incerto, se não existe evidência clínica que indique uma das alternativas anteriores.

Bibliografia

1. ISCN (2013): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer et al. (eds); Karger, Basel, 2013.
2. Descartes M. et al. Distal 22q11.2 microduplication encompassing the BCR Gene. Am J Med Genet Part A. 2008 Nov 12; 146A:3075-3081.
3. Coppinger J. et al. Identification of familial and de novo microduplications of 22q11.21-q11.23 distal to the 22q11.21 microdeletion syndrome region. Hum Mol Genet. 2009 Apr 15; 18(8): 1377-1383.

Cláusula de responsabilidade diagnóstica

Os serviços de assistência ao diagnóstico genético utilizando *microarrays* de DNA realizados pela Haoma estão destinados exclusivamente aos profissionais da saúde qualificados para sua interpretação. Os resultados obtidos com o nosso estudo e a informação que possa ser retirada dele não podem ser considerados como uma consulta médica ou substituírem um tratamento ou aconselhamento genético proposto. Os resultados obtidos das determinações analíticas baseadas em *microarrays* do DNA devem ser interpretadas no contexto com outros dados clínicos e uma consulta médica é recomendada para comunicação da conclusão do resultado. A Haoma não assume nenhuma responsabilidade de qualquer uso que o serviço contratante possa fazer dos resultados obtidos da análise e da possível consequência danosa derivada desta utilização, preservando o direito de tomar qualquer ação legal pelo uso indevido desses estudos e/ou análises.