

**IX CURSO**  
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO  
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

# Doenças Raras - Situações Comuns -

17 e 18 de junho de 2021

Sana Silver Coast Hotel, Caldas da Rainha

## **O Diagnóstico das Doença Hereditárias do Metabolismo: O papel do Geneticista**

**Fabiana Ramos**

**Serviço de Genética**

**Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra**

# Papel da Genética nas DHM



# Papel da Genética nas DHM

- ✓ **Apoio no diagnóstico clínico**
- ✓ **Apoio no diagnóstico laboratorial**
- ✓ **Apoio no aconselhamento genético**

# Papel da Genética nas DHM

## ✓ Apoio no diagnóstico clínico

- Em pré-natal
  - Hidropsias (MPS, CDG, ...)
  - Miocardiopatias (CDG, doenças mitocondriais)
  - Visceromegalias
- Em pós-natal
  - Doenças genéticas que mimetizam DHM (Síndrome de Williams, Rasopatias) → no contexto da C. de Metabólicas
  - Síndromes dismórficas/Polimalformativas
  - Perturbação do desenvolvimento intelectual

} \*\* Sem suspeita específica de DHM  
\*\* cerca de 1%

# Papel da Genética nas DHM

## ✓ Apoio no diagnóstico clínico

- Síndromes dismórficas/Polimalformativas
- Perturbação do desenvolvimento intelectual sindrómica



### ✓ Sinais/sintomas sugestivos:

- ✓ Envolvimento multissistémico/ regressão
- ✓ Carácter progressivo ou por surtos
- ✓ RCIU/ MPP
- ✓ Convulsões / Episódios paroxísticos
- ✓ Alteração do exame neurológico (ex. ataxia)
- ✓ Sonolência/ vómitos recorrentes
- ✓ Aparência grosseira
- ✓ Distribuição anómala da gordura
- ✓ Cheiro peculiar
- ✓ ...



[www.treatable-id.org](http://www.treatable-id.org)



“rastreo metabólico”

X

Next generation sequencing

# Papel da Genética nas DHM

## ✓ Apoio no diagnóstico clínico

- Síndromes dismórficas/Polimalformativas
- Perturbação do desenvolvimento intelectual sindrómica

## “Reverse phenotyping”

“rastreo genético com posterior validação do diagnóstico através dos biomarcadores de forma a garantir a causalidade das variantes”

- ✓ Convulsões / Episódios paroxísticos
- ✓ Alteração do exame neurológico (ex. ataxia)
- ✓ Sonolência/ vómitos recorrentes
- ✓ Aparência grosseira
- ✓ Distribuição anómala da gordura
- ✓ Cheiro peculiar
- ✓ ...



[www.treatable-id.org](http://www.treatable-id.org)

“rastreo metabólico”

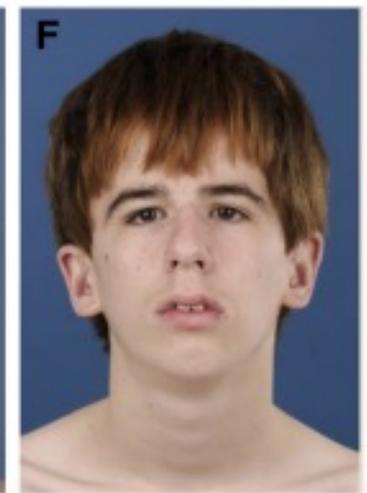
X

Next generation sequencing

# Défice da Síntese do Colesterol - SLO



## Espectro da Síndrome de Zellwegger



Adaptado de Klouwer et al  
Orphanet Journal Rare Disease 2015

# Défices Congénitos da Glicosilação

- PIGO-CDG:
  - Hiperfosfatasia
  - Défice intelectual
  - Epilepsia intratável
  - Dismorfismos

## REPORT

### Mutations in *PIGO*, a Member of the GPI-Anchor-Synthesis Pathway, Cause Hyperphosphatasia with Mental Retardation

Peter M. Krawitz,<sup>1,2,3</sup> Yoshiko Murakami,<sup>4</sup> Jochen Hecht,<sup>2,3</sup> Ulrike Krüger,<sup>1</sup> Susan E. Holder,<sup>5</sup> Geert R. Mortier,<sup>6</sup> Barbara Delle Chiaie,<sup>7</sup> Elfride De Baere,<sup>7</sup> Miles D. Thompson,<sup>8</sup> Tony Roscioli,<sup>9,10</sup> Szymon Kielbasa,<sup>11</sup> Taroh Kinoshita,<sup>4</sup> Stefan Mundlos,<sup>1,2,3</sup> Peter N. Robinson,<sup>1,2,3,12,\*</sup> and Denise Horn<sup>1,12,\*</sup>



# Papel da Genética nas DHM

## ✓ Apoio no diagnóstico laboratorial

- Recurso a novas tecnologias
  - Estudo dirigido:
    - Sequenciação de Sanger (*DHCR7*; *IDUA*)
  - Estudos alargados
    - Painéis NGS (painéis de citopatias mitocondriais; CDG)
    - *Whole exome sequencing* caso índice x trio
    - ...
- Interpretação e orientação dos resultados:
  - Variantes:
    - patogénicas e provavelmente patogénicas (sobretudo nas doenças AR)
    - **de significado clínico incerto (VUS ou VOUS) – estudos familiares**
  - Achados incidentais
    - em crianças

# Papel da Genética nas DHM

## ✓ Apoio no aconselhamento genético

- ✓ Orientação dos estudos familiares, sobretudo a pessoas saudáveis (pais, irmãos e outros parentes)\*
- ✓ Avaliação do risco de recorrência (com ou sem diagnóstico específico)
- ✓ Discussão com a família a cerca das implicações do diagnóstico
  - Apoio/orientação no âmbito da parentalidade
  - Discussão de opções reprodutivas

\* Lei nº 12/2005 de 26 de Janeiro referente a Informação genética pessoal e informação de saúde (documento da DR), sobretudo artigos 9º e 10º

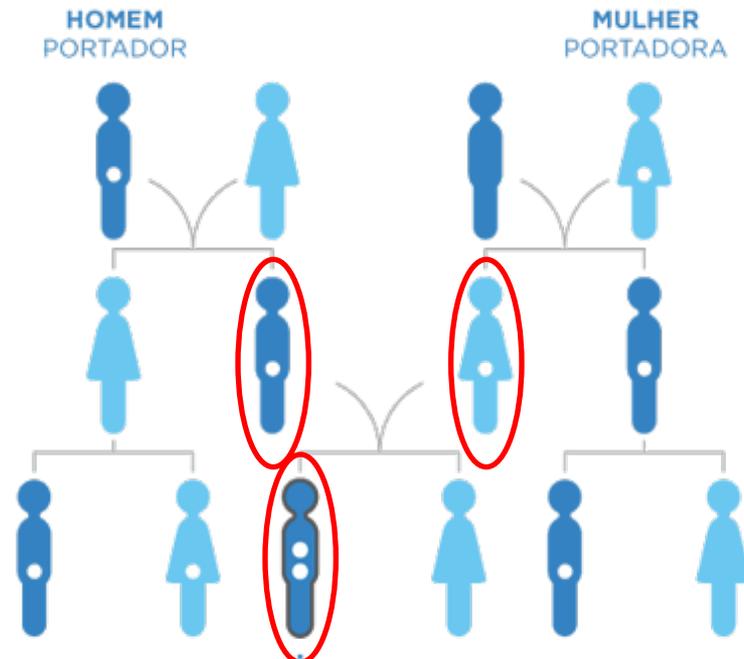
# Aconselhamento genético

- ✓ Mais específico se confirmação do diagnóstico (molecular/bioquímica/enzimática/cromossômica)
  - ✓ Estabelecer com segurança o prognóstico
  - ✓ Avaliar o risco de recorrência (casal, familiares em risco e para o próprio)
    - ✓ Não empírico

Maioria das DHM são autossômicas recessivas



Risco de recorrência de 25%

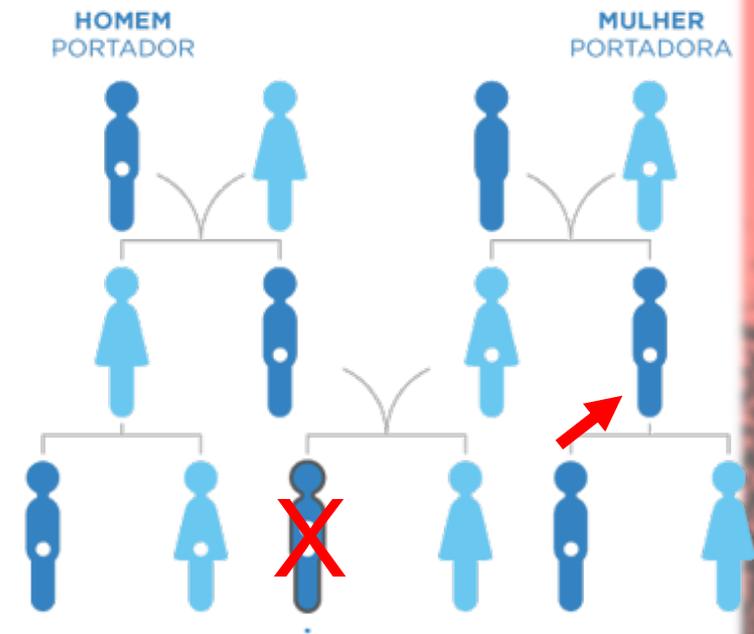


# Aconselhamento genético

## Estudos familiares



- ✓ Identificar atempadamente outros indivíduos em risco
- ✓ Estudo dos cônjuges

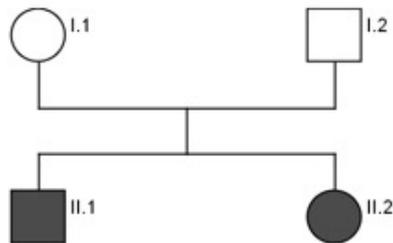


Retirado de: <https://cgt.igenomix.com.br/medicos-profissionais/>

# Aconselhamento genético

- ✓ Discussão das opções reprodutivas disponíveis
  - ✓ Diagnóstico pré-natal
    - ✓ "Marcador fiável"
      - ✓ Molecular x bioquímico (7DHC) x enzimático (MPS) x ecográfico (excepcional)
      - ✓ Invasivo (BVC x amniocentese)
  - ✓ Diagnóstico Genético Pré-implantação
    - ✓ Confirmação molecular

**Alguns exemplos**



- ✓ 13 anos
- ✓ tetraparésia espástica,
- ✓ IRC
- ✓ Insuf Mitral e aótica
- ✓ PDI
  
- ✓ Irmã: similar e com surdez NS
  
- ✓ Ampla investigação etiológica: inconclusiva

**WES** (whole exome sequencing, including CNV analysis)

Estudo nº: 938811

Data de ativação: 08-07-2020

#### Resultado

Foi detetada a variante provavelmente patogénica *c.713A>G p.(Asn238Ser)*, em provável homocigotia, no gene *RMND1*.

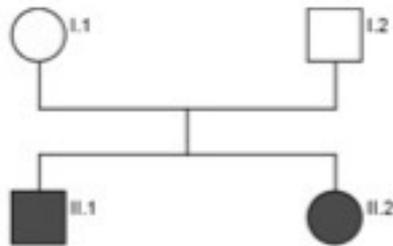
#### Interpretação

A variante NM\_017909.4:c.713A>G p.(Asn238Ser), detetada em provável homocigotia, no exão 5 (de 12), do gene *RMND1* (chr.6), encontra-se descrita na literatura em doentes com quadro fenotípico de defeitos musculares, convulsões, surdez e acidose tubular renal, em homocigotia e em heterocigotia composta (PMID: 25058219; 25604853; 27350610). Foi também descrita na base de dados populacional gnomAD (0.019%; descrita em 54 indivíduos heterocigóticos) e na ClinVar (ID: 225255) sem classificação conclusiva (VOUS/patogénica). Localiza-se num resíduo muito conservado e a análise bioinformática não é conclusiva quanto à sua patogénica. Com a informação atualmente disponível, esta variante deve ser classificada como provavelmente patogénica.

Variante patogénica no gene *RMND1* causam defeito combinado da fosforilação oxidativa, tipo 11 (MIM 614922), com hereditariedade autossómica recessiva. Esta entidade caracteriza-se por um fenótipo muito heterogéneo, que apesar de estar associado a quadros muito graves, têm sido também descritos quadros com alguma sobreposição ao quadro clínico e familiar descrito para este doente (quadro renal congénito grave, grande heterogeneidade na gravidade das manifestações extrarrenais, nomeadamente surdez neurosensorial, insuficiência cardíaca e perturbação do desenvolvimento intelectual) (PMID:31506229). Este resultado deve ser integrado no contexto clínico e familiar deste doente.

**DX: Defeito combinado da Fosforilação oxidativa tipo 11 de hereditariedade AR**

**Passos a seguir?**



- ✓ 13 anos
- ✓ tetraparésia espástica,
- ✓ IRC
- ✓ Insuf Mitral e aótica
- ✓ PDI
  
- ✓ Irmã: similar e com surdez NS
  
- ✓ Ampla investigação etiológica: inconclusiva

**WES** (whole exome sequencing, including CNV analysis)

Estudo nº: 938811

Data de ativação: 08-07-2020

#### Resultado

Foi detetada a variante provavelmente patogénica c.713A>G p.(Asn238Ser), em provável homocigotia, no gene *RMND1*.

#### Interpretação

A variante NM\_017909.4:c.713A>G p.(Asn238Ser), detetada (chr.6), encontra-se descrita na literatura em doentes com acidose tubular renal, em homocigotia e em heterocigotia descrita na base de dados populacional gnomAD (0.019%; c.225255) sem classificação conclusiva (VOUS/patogénica). L bioinformática não é conclusiva quanto à sua patogénica ser classificada como provavelmente patogénica.

Variante patogénica no gene *RMND1* causam defeito combinado da fosforilação oxidativa, tipo 11 (MIM 614922), com hereditariedade autossómica recessiva. Esta entidade caracteriza-se por um fenótipo muito heterogéneo, que apesar de estar associado a quadros muito graves, têm sido também descritos quadros com alguma sobreposição ao quadro clínico e familiar descrito para este doente (quadro renal congénito grave, grande heterogeneidade na gravidade das manifestações extrarrenais, nomeadamente surdez neurosensorial, insuficiência cardíaca e perturbação do desenvolvimento intelectual) (PMID:31506229). Este resultado deve ser integrado no contexto clínico e familiar deste doente.

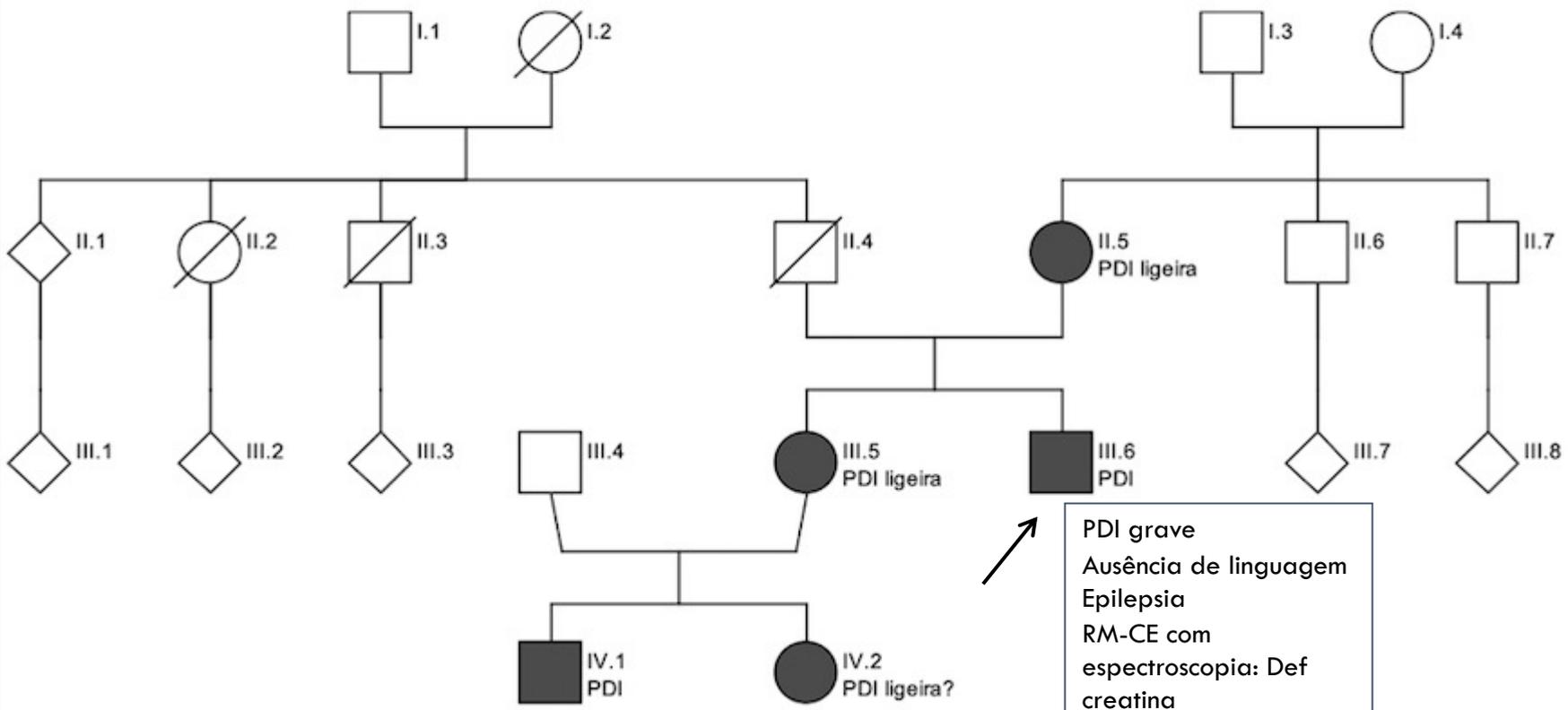
**Estudo dos pais**

**\*\* Por que?**

**Confirmação na irmã**

**Eventualmente outros familiares**

**DX: Defeito combinado da Fosforilação oxidativa tipo 11 de hereditariedade AR**



PDI  
 Microcefalia  
 Epilepsia  
 Array sem alterações causais

PDI grave  
 Ausência de linguagem  
 Epilepsia  
 RM-CE com espectroscopia: Def creatina

- III.6
- Estudo molecular gene *SLC6A8* - variante c.212G>A p.(Gly71Asp), em hemizigotia
- AA pouco conservado
- Bioinformática: não consensual
- VUS (variante de significado clínico incerto)

chrX-152954241-G-A (SLC6A8:p.G71D)

[Link a publication](#)
[Classify](#)
[Community contributions](#)
[Favorites](#)
Short

Verdict  
**Uncertain Significance**

Transcript NM\_005629.4, canonical, protein length 636, gene SLC6A8, missense variant

Rules

<input checked="" type="checkbox"/> PVS1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PS1 ?	<input type="checkbox"/> PS2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PS3 ?	<input type="checkbox"/> PS4 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PM1 ? Moderate	<input checked="" type="checkbox"/> PM2 ? Moderate	<input type="checkbox"/> PM3 ?
<input checked="" type="checkbox"/> PM4 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PM5 ?	<input type="checkbox"/> PM6 ?	<input type="checkbox"/> PP1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PP2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PP3 ? Supporting	<input type="checkbox"/> PP4 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PP5 ?
<input checked="" type="checkbox"/> BA1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS3 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS4 ?			
<input checked="" type="checkbox"/> BP1 ? Supporting	<input type="checkbox"/> BP2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP3 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP4 ?	<input type="checkbox"/> BP5 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP6 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP7 ?	

Feedback [Cite VarSome](#) automatically if you enable or disable rules or change their strength. The blue question marks displays details about the rule, including why it was not triggered.

- III.6
- Estudo molecular gene *SLC6A8* - variante c.212G>A p.(Gly71Asp), em hemizigotia
- AA pouco conservado
- Bioinformática: não consensual
- VUS (variante de significado clínico incerto)

chrX-152954241-G-A (SLC6A8:p.G71D)

[Link a publication](#)
[Classify](#)
[Community contributions](#)
[Favorites](#)
Short

Verdict  
**Uncertain Significance**

Transcript NM\_005629.4, cand...

Rules

<input checked="" type="checkbox"/> PVS1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PS1 ?	<input type="checkbox"/> PS2				
<input checked="" type="checkbox"/> PM4 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PM5 ?	<input type="checkbox"/> PM6				
<input checked="" type="checkbox"/> BA1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS2				
<input checked="" type="checkbox"/> BP1 ? Supporting	<input type="checkbox"/> BP2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP3 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP4 ?	<input type="checkbox"/> BP5 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP6 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP7 ?

Feedback Cite VarSome automatically if you enable or disable rules or change their strength. The blue question marks displays details about the rule, including why it was not triggered.

Confirma o diagnóstico?  
O que fazer?  
Como?

- Estudos familiares:

- Mãe e irmã:

- heterozigotas
    - GAA/creatina: N

- III.6

- GAA/Cretina: Não efetuado (não foi possível colher)

PP1

Definition  
Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease.

Not implemented.

Options Use ClinVar: Yes ✓, Minimum ClinVar rating: 0, Use Uniprot: Yes ✓

Documentation for rule PP1

Verdict  
**Likely Pathogenic**

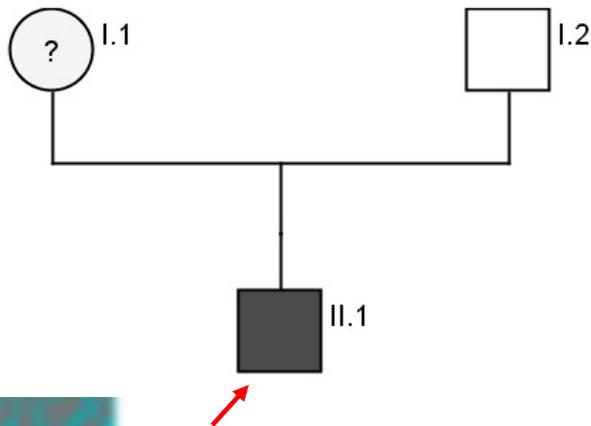
Transcript: NM\_005629.4, canonical, protein length 636, gene SLC6A8, missense variant

Rules

<input checked="" type="checkbox"/> PVS1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PS1 ?	<input type="checkbox"/> PS2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PS3 ?	<input type="checkbox"/> PS4 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PM1 ? Moderate	<input checked="" type="checkbox"/> PM2 ? Moderate	<input type="checkbox"/> PM3 ?
<input checked="" type="checkbox"/> PM4 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PM5 ?	<input type="checkbox"/> PM6 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PP1 ? Supporting	<input checked="" type="checkbox"/> PP2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PP3 ? Supporting	<input type="checkbox"/> PP4 ?	<input checked="" type="checkbox"/> PP5 ?
<input checked="" type="checkbox"/> BA1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS1 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS3 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BS4 ?			
<input checked="" type="checkbox"/> BP1 ? Supporting	<input type="checkbox"/> BP2 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP3 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP4 ?	<input type="checkbox"/> BP5 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP6 ?	<input checked="" type="checkbox"/> BP7 ?	

Feedback Cite VarSome

Diagnóstico: síndrome de deficiência de creatina ligado ao X



Informação Clínica: ADPM global (QD=35 em área motora e linguagem para 9 meses), má progressão estato-ponderal, convulsões (actualmente controladas), hipotonia com distonia das mãos e pés, hiperlactacidemia (investigação metabólica normal). aCGH- normal (realizado noutra laboratório).

## WES Disease Panel

Estudo nº: 815408

Data de ativação: 16-03-2018

### Resultado

**Não foram detetadas variantes patogénicas que expliquem o quadro clínico apresentado.**

**Adicionalmente, foram detetadas outras variantes, descritas na tabela “Variantes potencialmente relevantes”, que deverão ser valorizadas no contexto clínico deste doente.**

### Interpretação

O resultado obtido através da análise das variantes identificadas, em conjunto com a integração da informação clínica fornecida, não permite estabelecer uma etiologia genética para o quadro clínico apresentado.

Adicionalmente, foram detetadas outras variantes que, apesar de não explicarem claramente a patologia apresentada, encontram-se descritas na tabela “Variantes potencialmente relevantes”, tendo sido integrados os dados do estudo dos progenitores.

## Variantes potencialmente relevantes

Variante (HGVS)	Proteína (HGVS)	Zig.	Reportada (literatura/BD)	gnomAD	Classificação	Comentário
NM_001931.4(DLAT):c.1474C>G	p.(Pro492Ala)	Het.	-	-	VOUS	1
NM_001931.4(DLAT):c.788-5T>A	p.?	Het.	-	-	VOUS	
NM_002397.4(MEF2C):c.236G>A	p.(Arg79Gln)	Het.	-	-	VOUS	2
NM_172362.2(KCNH1):c.2863C>T	p.(Leu955Phe)	Het.	-	-	VOUS	3

1. Variantes detetadas em heterozigotia num gene que causa doença autossômica recessiva. O estudo dos progenitores ( ) permitiu concluir que estas variantes se encontram em alelos diferentes (*trans*). No entanto, continua a estar recomendado o estudo de outros familiares afetados, se disponíveis, para ajudar a esclarecer a patogenicidade das variantes detetadas e a sua contribuição para o quadro clínico apresentado.
2. Variante detetada em heterozigotia num gene que causa doença autossômica dominante. Apesar do principal mecanismo de doença serem grandes deleções, encontram-se reportadas variantes *missense de novo* patogénicas. O estudo dos progenitores ( ) indica que esta variante foi herdada da mãe, assintomática, o que torna pouco provável a sua contribuição para o quadro clínico apresentado por este doente.
3. Variante detetada em heterozigotia num gene que causa doença autossômica dominante. O estudo dos progenitores ( ) indica que esta variante foi herdada do pai, assintomático, o que torna pouco provável a sua contribuição para o quadro clínico apresentado por este doente.

O que fazer?

## Variantes potencialmente relevantes

Variante (HGVS)	Proteína (HGVS)	Zig.	Reportada (literatura/BD)	gnomAD	Classificação	Comentário
NM_001931.4(DLAT):c.1474C>G	p.(Pro492Ala)	Het.	-	-	VOUS	1
NM_001931.4(DLAT):c.788-5T>A	p.?	Het.	-	-	VOUS	
NM_002397.4(MEF2C):c.236G>A	p.(Arg79Gln)	Het.	-	-	VOUS	2
NM_172362.2(KCNH1):c.2863C>T	p.(Leu955Phe)	Het.	-	-	VOUS	3

1. Variantes detetadas em heterozigotia num gene que causa doença autossômica recessiva. O estudo dos progenitores [redacted] permitiu concluir que estas variantes se encontram em alelos diferentes (*trans*). No entanto, continua a estar recomendado o estudo de outros familiares afetados, se disponíveis, para ajudar a esclarecer a patogenicidade das variantes detetadas e a sua contribuição para o quadro clínico apresentado.
2. Variante detetada em heterozigotia num gene que causa doença autossômica dominante. Apesar do principal mecanismo de doença serem grandes deleções, encontram-se reportadas variantes *missense de novo* patogénicas. O estudo dos progenitores [redacted] indica que esta variante foi herdada da mãe, assintomática, o que torna pouco provável a sua contribuição para o quadro clínico apresentado por este doente.
3. Variante detetada em heterozigotia num gene que causa doença autossômica dominante. O estudo dos progenitores ([redacted]) indica que esta variante foi herdada do pai, assintomático, o que torna pouco provável a sua contribuição para o quadro clínico apresentado por este doente.

Estudos de segregação  
Avaliação de metabólitos e enzimas

## Variantes potencialmente relevantes

Variante (HGVS)	Proteína (HGVS)	Zig.	Reportada (literatura/BD)	gnomAD	Classificação	Comentário
NM_001931.4(DLAT):c.1474C>G	p.(Pro492Ala)	Het.	-	-	VOUS	1
NM_001931.4(DLAT):c.788-5T>A	p.?	Het.	-	-	VOUS	
NM_002397.4(MEF2C):c.236G>A	p.(Arg79Gln)	Het.	-	-	VOUS	2
NM_172362.2(KCNH1):c.2863C>T	p.(Leu955Phe)	Het.	-	-	VOUS	3

1. Variantes detetadas em heterozigotia num gene que causa doença autossômica recessiva. O estudo dos progenitores (██████████) permitiu concluir que estas variantes se encontram em alelos diferentes (*trans*). No entanto, continua a estar recomendado o estudo de outros familiares afetados, se disponíveis, para ajudar a esclarecer a patogenicidade das variantes detetadas e a sua contribuição para o quadro clínico apresentado.

2. Variante detetada em heterozigotia num gene que causa doença autossômica dominante. Apesar do principal mecanismo de doença serem grandes deleções, encontram-se reportadas variantes *missense de novo* patogénicas. O estudo dos progenitores (██████████) indica que esta variante foi herdada da mãe, assintomática, o que torna pouco provável a sua contribuição para o quadro clínico apresentado por este doente.

3. Variante detetada em heterozigotia num gene que causa doença autossômica dominante. O estudo dos progenitores (██████████) indica que esta variante foi herdada do pai, assintomático, o que torna pouco provável a sua contribuição para o quadro clínico apresentado por este doente.

Estudos de segregação: variantes em *trans*  
Avaliação de metabólitos e enzimas: normal para PDH



Sem diagnóstico

22 anos

- ✓ Avaliação inicial em consultas de metabólicas por hipotonia e atraso motor
- ✓ Alterações inespecíficas do “rastreo metabólico”
- ✓ Evoluiu com quadro clínico caracterizado por miastenia de início precoce com fraqueza das cinturas.

#### Resultados

VAL. REFERÊNCIA

#### SORO

Focagem Isoelétrica da Transferrina

Anormal

ados

#### Interpretação dos resultados

O resultado obtido no perfil de focagem isoelétrica da transferrina sérica é anormal, dada a apresentação de um perfil do tipo 1, compatível com um déficit Congênito da Glicosilação (CDG). Este resultado é compatível com o de outros casos de DPAGT1-CDG apresentados por diversos autores.

## Sequenciação massiva (NGS - next generation sequencing)

### Painel NMG8-2 - Miopatias metabólicas

**[DPAGT1] c.1150C>G (p.L384V) - exão 8**

Sequência de referência: NM\_001382.

Heterozigotia

VUS

**[DPAGT1] c.574G>C (p.G192R) - exão 4**

Sequência de referência: NM\_001382.

Heterozigotia

LP

**[RYR1] c.7093G>A (p.G2365R) - exão 44**

Sequência de referência: NM\_000540.

Heterozigotia

LP

**[RYR1] c.7373G>A (p.R2458H) - exão 46**

Sequência de referência: NM\_000540.

Heterozigotia

LP

#### Interpretação dos resultados

22 anos

- ✓ Avaliação inicial em consultas de metabólicas por hipotonia e atraso motor
- ✓ Alterações inespecíficas do “rastreo metabólico”
- ✓ Evoluiu com quadro clínico caracterizado por miastenia de início precoce com fraqueza das cinturas.

Resultados

VAL. REFERÊNCIA

SORO

Focagem Isoelétrica da Transferrina Anormal

Interpretação dos resultados

O resultado obtido no perfil de focagem isoelétrica da transferrina sérica é anormal, dada a apresentação de um perfil do tipo 1, compatível com um déficit Congênito da Glicosilação (CDG). Este resultado é compatível com o de outros casos de DPAGT1-CDG apresentados por diversos autores.

ados

## Sequenciação massiva (NGS - next generation sequencing)

### Painel NMG8-2 - Miopatias metabólicas

[DPAGT1] c.1150C>G (p.L384V) - exão 8

Sequência de referência: NM\_001382.

Heterozigotia

VUS

[DPAGT1] c.574G>C (p.C191S)

Sequência de referência: NM\_001382.

Como orientam?

otia

LP

[RYR1] c.7093G>A (p.G2364S)

Sequência de referência: NM\_000540.

Suspeita de diagnóstico?

otia

LP

[RYR1] c.7373G>A (p.R2458H) - exão 46

Sequência de referência: NM\_000540.

Heterozigotia

LP

## Interpretação dos resultados

22 anos

- ✓ Avaliação inicial em consultas de metabólicas por hipotonia e atraso motor
- ✓ Alterações inespecíficas do “rastreo metabólico”
- ✓ Evoluiu com quadro clínico caracterizado por miastenia de início precoce com fraqueza das cinturas.

Resultados

VAL. REFERÊNCIA

SORO

Focagem Isoelétrica da Transferrina Anormal

Interpretação dos resultados

O resultado obtido no perfil de focagem isoelétrica da transferrina sérica é anormal, dada a apresentação de um perfil do tipo 1, compatível com um déficit Congênito da Glicosilação (CDG). Este resultado é compatível com o de outros casos de DPAGT1-CDG apresentados por diversos autores.

ados

## Sequenciação massiva (NGS - next generation sequencing)

### Painel NMG8-2 - Miopatias metabólicas

[DPAGT1] c.1150C>G (p.L384V) - exão 8

Sequência de referência: NM\_001382.

Heterozigotia

VUS

[DPAGT1] c.574G>C (p.C191S)

Sequência de referência: NM\_001382.

Estudos dos progenitores

otia

LP

Estudos de outros familiares

[RYR1] c.7093G>A (p.G2364S)

Sequência de referência: NM\_001382.

afetados

otia

LP

[RYR1] c.7373G>A (p.R2458H) - exão 46

Sequência de referência: NM\_000540.

Heterozigotia

LP

## Interpretação dos resultados

# Estudos de segregação

- ✓ gene *DPAGT1*: Heterozigotia composta, a variante provavelmente patogénica c.574G>C [p.Gly192Arg] e a variante de significado clínico incerto c.1150C>G [p.Leu384Val],
  - **Síndrome Miasténico Congénito por mutação no gene *DPAGT1*** (ORPHA 353327; MIM 614750)
  - Risco de recorrência para descendentes da doente: baixo (exceções)
  - Risco de recorrência para o casal: 25%
- ✓ *RYR1*: heterozigotia para as variantes c.7093G>A [p.Gly2365Arg] e c.7373G>A [p.Arg2458His] – variantes em *cis* (no mesmo alelo)
  - Variantes no gene *RYR1* constituem um **fator de risco para hipertermia maligna** (ORPHA 423; MIM 145600), de hereditariedade autossómica dominante e penetrância incompleta (~40%)
  - Risco de transmissão das variantes aos descendentes da doente e do casal: 50%
  - Risco de doença: variável (penetrância é incompleta)

Obrigada!