Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Dipartimento dei Laboratori

Unità Operativa Complessa Laboratorio di Genetica Medica

Responsabile Dott. Antonio Novelli - tel: 06-68592320 - mail: antonio.novelli@opbg.net

Inviato da : 11601 S. Paolo - Ambulatorio

ID: 03584987

Cognome e nome: **CAUTIERO ANGELO**

Data di Nascita: **22/10/1951** Sesso M Codice fiscale : **CTRNGL51R22F839S** Nosologico: **13803384**

Richiesta: **06171794** del **17/06/2021**

Indicazione all'indagine Sospetta sindrome di Fahr

Analisi genetico molecolare dell'esoma clinico (Clinical Exome Sequencing, CES)

Identificativo del Campione: GM210611787

Inviato da	Dott.ssa Laura Sisalli - Azienda Ospedaliera Universitaria OO.RR. San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona - Salerno
Materiale esaminato	DNA estratto da sangue periferico del probando e della figlia Cautiero Angela (GM210611789)
Test eseguito	Sequenziamento delle regioni codificanti e delle giunzioni esone-introne dei geni associati a condizioni cliniche note. Ai fini dell'analisi sono stati presi in esame esclusivamente i geni correlati all'indicazione clinica: ADAR, CA2, COL4A1, CTC1, ERCC6, ERCC8, GALC, IFIH1, MYORG, PDGFB, PDGFRB, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SLC20A2, TREM2, TREX1, TYROBP, XPR1, ISG15, PSMB8, SLC46A1, USP18
Tecnica utilizzata	Sequenziamento (Next Generation Sequencing, NGS) eseguito con Twist Human Core Exome Kit (Twist Bioscience) su piattaforma NovaSeq6000 (Illumina).
Caratteristiche del test	Sensibilità e specificità analitica >99%. Copertura media delle regioni sequenziate: 216.68X. Per l'interpretazione dei risultati sono state considerate soltanto le regioni con una profondità di lettura minima di 30X.
Risultato	NM_006749.5 (SLC20A2): c.[517-3C>G];[=] p.[(?)];[=]
Commento	L'analisi di sequenza ha rilevato la variante c.517-3C>G in eterozigosi nel gene SLC20A2, che si localizza in prossimità di un sito di splicing. La variante, non rilevata nel campione di DNA della figlia, non è presente nel database di frequenze alleliche della popolazione generale (gnomAD), non è descritta in letteratura scientifica e può essere classificata secondo le linee guida ACMG come variante di significato incerto VUS (classe 3), ovvero con effetti funzionali e clinici non definiti. Varianti patogenetiche del gene SLC20A2 sono associate a Calcificazione idiopatica dei gangli della base di tipo 1 a trasmissione autosomica dominante (OMIM: 213600). Le varianti di significato incerto VUS (classe 3) sono suscettibili di subire nel tempo variazioni interpretative in rapporto all'evoluzione delle conoscenze scientifiche. Si raccomanda di interpretare e discutere questo risultato nell'ambito di un percorso di valutazione clinica e di consulenza genetica e/o con lo specialista di riferimento.
Limiti del test	Il test può non identificare duplicazioni e delezioni del singolo esone, multiesoniche, dell'intero gene, riarrangiamenti genomici complessi e mutazioni da espansione di sequenze ripetute (mutazioni dinamiche), che possono essere caratterizzate con altre tecniche. La metodica presenta una risoluzione limitata nell'identificazione dei mosaicismi. A causa di eventuali regioni ricche in GC e di sequenze ripetute, l'allineamento con la sequenza di riferimento potrebbe non essere attendibile. È possibile che una variante non sia identificabile a causa della mancata cattura della regione genomica in cui è localizzata o del mancato variant calling e variant annotation da parte dei software utilizzati. La presenza di eventuali regioni cromosomiche omologhe con elevata similarità di sequenza (pseudogeni) diminuisce la sensibilità e la specificità analitica del test. Inoltre, è possibile che una variante possa non essere riconosciuta come causativa del fenotipo clinico per l'incompleta conoscenza scientifica. L'interpretazione delle varianti è stata eseguita sulla base delle indicazioni e dei dati clinici forniti al momento della richiesta del test.

Rappresentazione di un referto firmato elettronicamente, secondo la normativa vigente
Num. Certificato 19616941 emesso dall'ente certificatore ArubaPEC S.p.A. NG CA 3
Firmatario: Dott. ANTONIO NOVELLI Data e ora della firma: 23/02/2022 19:17:22. Id Referto: 11372226
Il referto è conservato secondo la normativa in vigore

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Dipartimento dei Laboratori

Unità Operativa Complessa Laboratorio di Genetica Medica

Responsabile Dott. Antonio Novelli - tel: 06-68592320 - mail: antonio.novelli@opbg.net

Inviato da : 11601 S. Paolo - Ambulatorio

ID: 03584987

Cognome e nome: **CAUTIERO ANGELO**

Data di Nascita: **22/10/1951** Sesso M Codice fiscale : **CTRNGL51R22F839S** Nosologico: **13803384**

Richiesta: **06171794** del **17/06/2021**

Indicazione all'indagine Sospetta sindrome di Fahr

Note	L'analisi bioinformatica prevede l'uso dei sistemi BWA Aligner o DRAGEN Germline Pipeline e le sequenze sono allineate al genoma umano di riferimento GRCh37. Per il filtraggio e la prioritizzazione delle varianti è stato utilizzato il software Geneyx Analysis (Knowledge-Driven NGS Analysis tool powered by the GeneCards Suite). Per la selezione dei geni associati all'indicazione clinica sono stati utilizzati i database Human Phenotype Ontology (HPO), OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) e/o GeneReviews. Sono state considerate esclusivamente le varianti nei geni selezionati, con profondità di lettura e parametri di qualità adeguati (Ref.: Rehm HL. et al., Genet Med. 2013) e con MAF (Minor Allele Frequency) corretta in base alla frequenza della patologia. Le varianti sono state annotate secondo la nomenclatura HGVS (www.hgvs.org/varnomen) e classificate secondo le linee guida standard ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics): benigne (1), probabilmente benigne (2), di incerto significato VUS (3), probabilmente patogenetiche (4), patogenetiche (5) (Matthijs et al., EJHG 2016). Per l'interpretazione delle varianti viene fatto riferimento alla letteratura scientifica, ai database ClinVar, Human Gene Mutation Database, Leiden Open Variation Database e ai database gene e/o malattia specifici, qualora disponibili; per la frequenza allelica viene fatto riferimento al database di popolazione gnomAD v2.1.1 (Genome Aggregation Database) e al database interno di laboratorio. La nomenclatura e la classificazione delle varianti, in modo particolare quelle di significato incerto, potrebbero cambiare sulla base di aggiornamenti della sequenza di riferimento e di nuove evidenze scientifiche. Non sono state segnalate tutte quelle varianti clinicamente e biologicamente non rilevanti in base alle conoscenze attuali, varianti classificate come benigne e/o probabilmente benigne, varianti sinonime, varianti introniche, varianti nelle regioni UTR e situate nei siti non canonici di splicing. Di norma non sono riportate le varianti a segregazione parentale, non note come patogenetiche, riscontrate in geni associati a condizioni dominanti. Non si può escludere tuttavia la presenza di un difetto di penetranza o di espressività variabile. Relativamente ai risultati incidentali vengono considerate solo le varianti patogenetiche e probabilmente patogenetiche secondo le raccomandazioni correnti ACMG (Miller et al., Genetics in Medicine 2021). Il test di conferma, quando necessario, viene effettuato su seconda estrazione di DNA, se disponibile il campione di sangue periferico. Lo scopo del test è di identificare una possibile causa della condizione clinica del paziente e non di segnalare eventuali varianti in eterozigosi associate a patologie a trasmissione autosomica recessiva, che esulano dall'indicazione clinica. Siamo disponibili ad effettuare un'eventuale revisione dei dati genetici in caso di rivalutazione clinica del paziente. La non identificazione di varianti patogenetiche non esclude la possibilità che l'indicazione clinica, per la quale è stato richiesto il test, abbia basi genetiche. Il laboratorio è certificato secondo la norma di riferimento UNI EN ISO 9001.2015 e partecipa ai controlli esterni di qualità GenQA (Genomics Quality Assessment) per lo schema NGS.
Data di refertazione	21.02.2022

Il Responsabile

Dott.Antonio Novelli

Rappresentazione di un referto firmato elettronicamente, secondo la normativa vigente
Num. Certificato 19616941 emesso dall'ente certificatore ArubaPEC S.p.A. NG CA 3
Firmatario: Dott. ANTONIO NOVELLI Data e ora della firma: 23/02/2022 19:17:22. Id Referto: 11372226
Il referto è conservato secondo la normativa in vigore