

患者姓名:	邬仁浩子	年 龄:	17 天	民 族:	
出生日期:	2018/6/9	样本编号:	18W0244	样本类型:	血样
性 别:	男	家庭样本:	18W0244F/M	接收日期:	2018/6/26
送检单位:	江西省儿童医院	家庭编号:	FDCF016460	报告日期:	2018/10/15
门诊号/住院号:	P18018730	送检医生:	郭之强		

## 检测项目和检测结果

### 症状描述与临床诊断:

患儿男, 17 天, 主因“生后气促、吐沫、反应差 13 小时”入院。新生儿发作, 体重 2.61kg, 身高 49cm, 头围 36.8cm, 外阴性别不明, 尿道下裂, 睾丸未降。临床诊断: 先天性喉喘鸣。

### 检测项目:

(先证者) 新生儿 panel 测序: 对患儿基因组 DNA 进行疾病相关基因目标区域捕获和测序, 并采用 Sanger 测序验证检测结果及父母相应序列

### 检测结论: 未检测到可以明确解释患者表型的致病变异, 请结合临床

### 结果解读:

对患儿的测序数据分析没有发现可以解释表型的致病或疑似致病变异。需注意的是高通量测序数据的解读依赖于临床提供的病史信息、现有的数据库信息和已发表的文献资料, 具有一定的适用范围 (详见“检测方法的局限性声明”部分)。因此, 本次检测结果并不能完全排除遗传因素。

### 医学建议:

1. 建议携带本报告, 于周二上午/周五下午遗传咨询门诊就诊进行遗传咨询, 建议至各专科门诊随访进行临床评估。
2. 建议临床医生参考相关发现表格所列基因, 进一步判断变异致病性。
3. 建议临床医生参考本检测报告, 结合患者临床表现, 制定诊疗方案, 并进行相应的随访。

### 签字:

检验者: 李刚 / 彭小敏 报告者: 张萍 / 王慧君 医师签名: 郭之强 / 吴明

患者姓名: 郭仁浩子      年 龄: 17 天      民 族:       
 出生日期: 2018/6/9      样本编号: 18W0244      样本类型: 血样  
 性 别: 男      家庭样本: 18W0244F/M      接收日期: 2018/6/26  
 送检单位: 江西省儿童医院      家庭编号: FDCF016460      报告日期: 2018/10/15  
 门诊号/住院号: P18018730      送检医生: 郭之强

## 相关发现:

为患儿携带的与临床表型相关的发现, 供临床医生参考, 包含以下情况:

- 1) 符合显性遗传模式的临床意义不明的遗传变异
- 2) 隐性遗传模式疾病, 仅发现一个致病/疑似致病的杂合致病变异
- 3) 符合隐性遗传模式, 发现一个致病/疑似致病的杂合致病变异和一个临床意义不明的致病变异
- 4) 符合隐性遗传模式, 发现纯合的或复合杂合的临床意义不明的变异。
- 5) 位点所在基因的相关疾病与目前患儿表型部分相关, 发现致病/疑似致病变异。

下列位点尚未进行 Sanger 测序验证, 不排除高通量测序技术本身局限性导致的假阳性, 结果仅供临床参考, 必要时请进一步完善 Sanger 测序验证。

基因	染色体位置	基因突变信息	合子类型	疾病名称	遗传模式	ExAC Het/Hom	HGM D 分类	变异评级	变异来源
<i>KDM5C</i>	chrX: 53222689	NM_004187:exon25: c.4247A>G(p.N1416S)	Hemi	Mental retardation, X-linked, syndromic, Claes-Jensen type, [MIM:300534]	XLR	0 0	.	临床意义未明	Maternal
<i>STAG1</i>	chr3: 136096540	NM_005862:exon23: c.2332C>A(p.Q778K)	Het	Mental retardation, autosomal dominant 47, [MIM:617635]	AD/AR	0 0	.	临床意义未明	Paternal

在本例患儿的测序数据中, 检测到 *KDM5C* 基因的上述半合变异。*KDM5C* 基因的致病变异可导致 X 连锁精神发育迟缓综合征, Claes-Jensen 型(Mental retardation, X-linked, syndromic, Claes-Jensen type, MIM:300534)。该疾病主要临床表型包括精神发育迟缓, 痉挛, 癫痫, 身材矮小, 小头畸形, 耳畸形(大耳朵), 生殖器异常(小睾丸)等。女性携带者可表现出轻微的精神发育迟缓或学习障碍。

鉴于新生儿期各种疾病表现尚不典型, 通过对患儿父母相应序列进行 Sanger 测序验证, 检测到母亲携带上述杂合变异。建议必要时完善母系家族男性成员样本检测, 协助判断致病性, 请结合临床, 门诊随访。



## 实验室声明:

高通量测序数据量大, 结果的分析依赖于临床提供的病史信息、现有的数据库信息和已发表的文献资料, 本检测结果只对本次受检样本负责, 仅报告与检测项目疾病表型相关的突变结果, 供临床医生参考。如对本次检测结果有疑问, 请与分子诊断实验室联系(电话: 021-64931015)。由于标本保存有一定期限, 请在自报告日期起的 20 天内提出复检申请, 逾期不再受理复检。

鉴于疾病致病基因研究进展迅速, 本实验室将会关注已检测病例的后续数据分析和结果解读。如进行此分析时某些特定变异的临床意义可能不明确, 可在此报告签发 3 个月后再通过送检医生申请, 进行测序数据重新分析及定期的更新问询。

基因检测列表可由临床医生从实验室获取。

## 检测方法的局限性声明:

- 1) 采用目标区域捕获高通量测序技术, 仅对目标基因编码区域进行测序, 数据平均覆盖180-200X。本方法不能完全覆盖重复区域、富含GC区域、假基因区域等。
- 2) 本方法适用于点突变及小片段插入缺失突变, 不适用于基因大片段拷贝数变异、动态突变及复杂重组等特殊类型突变的检测, 也不适用于检测基因组结构变异、大片段插入变异及位于基因调节区及内含子区 $\pm 2$  bp 以外的变异。
- 3) 本结果不排除患者表型可由多基因变异所致。
- 4) 对于非明确致病性变异, 请结合临床, 不宜直接作为临床决策的依据。
- 5) 本检测中不会报告所有识别的变异, 仅报告已知致病基因中有证据表明能够或可能引起疾病的变异。对于良性或疑似良性的变异不会报告。
- 6) 本检测适用于遗传性变异的检测和解读, 本方法应用的DNA源自受检者血液, 而非源自体细胞或生殖细胞, 因此不能排除体细胞嵌合现象所致的解读偏差。若血液细胞无法获得, 检测的DNA源自受检者的组织细胞时, 不能排除体细胞嵌合现象所致的检测或解读偏差。本检测不适用于存在污染可能的样本, 假设所获的样本均来自患者。
- 7) 本检测基于假设患儿父母亲均为生物学意义上的父母亲, 且本报告不涉及血亲关系。
- 8) 本检测结果仅报告与申请时的临床症状相关的变异。对于肿瘤、成年期起病、复杂疾病等的基因突变不在本报告范围内。
- 9) 本检测发现的与患儿目前表型不符的, 但有潜在随访意义的位点将放在附表中, 供临床医生参考。
- 10) 鉴于目前人类对疾病认识水平的局限性, DNA序列分析的目的是了解疾病发病原因或评估遗传风险, 如未检出能够解释患者表型的特定基因及致病突变位点, 即检测结果为阴性, 但阴性的检测结果并不能排除某种疾病的可能性, 仍然存在其它未知基因或难以检测到、或无法确定的基因变异类型或非遗传因素参与其中。
- 11) 由于目前对某些基因与疾病认识的不足, 对检出的特定基因变异, 在某些情况下, 可能并非引起该病的致病基因突变, 需要进一步进行验证和研究。
- 12) 本检测技术及相关仪器并非常规临床检测项目, 目前主要用于辅助临床诊断或科研等相关目的。此外, 同其他检验方法一样, 基因检测亦存在由于技术、样本以及操作所致低概率的假阴性或假阳性的风险。本检测结果需经临床医师结合各方面情况进行综合判断。

## 报 告 附 件

### 检测方法

高通量测序采用 Illumina HiSeq 平台，与人类参考基因组序列比对，98%的目标捕获区域测序深度大于 20X。分析采用 WuXi NextCODE 的临床序列分析软件（Clinic Sequence Analyzer, CSA），用于发现与病人表型相关的致病基因及具有临床意义的遗传变异。

**测序实验：**使用安捷伦（Agilent）Agilent ClearSeq Inherited Disease 试剂盒、Illumina Cluster 和 SBS 试剂盒。目标区域平均测序深度 180-200X，其中目标序列的 98%深度达 20X 以上。对所有测序片段进行碱基识别。本检测由明码（上海）生物科技有限公司（上海浦东新区外高桥保税区富特中路 288 号，CLIA 实验室 ID:99D2064856）建立并进行了验证。

**二级分析流程：**主要采用 Sentieon 软件套装进行测序数据分析。测序片段通过 Sentieon BWA 与 UCSC hg19 参考基因组进行比对。

**变异注释和筛选流程：**变异采用明码（WuXi NextCODE）开发的流程进行注释。此外每个碱基的测序深度及变异预测均从所有基因组测序数据中获得。变异采用 VEP 软件（Variant Effect Predictor, Ensembl 73）进行注释。三个主要的收录已知或疑似致病变异的数据库，包括 ClinVar, OMIM 和 HGMD 将用于筛选已知的致病变异，同时采用多种工具预测错义变异的功能以及非编码调控序列的注释等等。基于人群的大规模测序数据库用于排除在正常人群中具有较高频率的变异。

**检测结果解读：**每个变异将使用明码（WuXi NextCODE）开发和验证过的临床序列分析软件（Clinic Sequence Analyzer, CSA）进行评估，并依据美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）发布的《序列变异解读标准和指南》对每个变异进行分类。序列变异使用 HGVS 命名法。

### 本报告依据以下表型

基于送检的临床表型，选用以下人类表型标准术语（Human Phenotype Ontology, HPO）和 / 或在线孟德尔遗传（Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM）术语以筛选合适候选致病基因：

- HP:0002094: Dyspnea
- HP:0002789: Tachypnea
- HP:0000807: Glandular hypospadias
- HP:0000028: Cryptorchidism
- HP:0006511: Laryngeal stridor
- HP:0004886: Congenital laryngeal stridor



## 报告附表

该表格列出的位点为本病例相关位点，但尚未进行 Sanger 测序验证，不排除高通量测序技术本身局限性导致的假阳性，结果仅供临床参考，必要时请进一步完善 Sanger 测序验证。

基因	染色体位置	基因突变信息	合子类型	疾病名称	遗传模式	ExAC Het/Hom	HGM D 分类	变异来源
<i>ABL1</i>	chr9: 133760961	NM_007313:exon11: c.3341G>A(p.R1114Q)	Het	Congenital heart defects and skeletal malformations syndrome, [MIM:617602]; et al	AD	0 0	.	NA
<i>AHI1</i>	chr6: 135732502	NM_017651:exon20: c.2945G>T(p.R982M)	Het	Joubert syndrome 3, [MIM:608629]	AR	46 0	.	NA
<i>ATP7B</i>	chr13: 52536019	NM_000053:exon6: c.1900A>G(p.R634G)	Het	Wilson disease, [MIM:277900]	AR	0 0	.	NA
<i>CD36</i>	chr7: 80302697	NM_001001547:exon13: c.1227_1238del	Het	Platelet glycoprotein IV deficiency, [MIM:608404]	AR	100 0	DM	NA
<i>CEP290</i>	chr12: 88524038	NM_025114:exon9: c.669+7delT	Het	Joubert syndrome 5, [MIM:610188]; et al.	AR	0 0	.	NA
<i>CHRNA1</i>	chr2: 175612954	NM_000079:exon9: c.1272G>T(p.M424I)	Het	Multiple pterygium syndrome, lethal type, [MIM:253290]; et al.	AD/A R	0 0	.	NA
<i>DEAF1</i>	chr11: 684966	NM_021008:exon6: c.805-3C>A	Het	Mental retardation, autosomal dominant 24, [MIM:615828]	AD/A R	0 0	.	NA
<i>DGUOK</i>	chr2: 74173904	NM_080916:exon3: c.314G>A(p.R105Q)	Het	Mitochondrial DNA depletion syndrome 3 (hepatocerebral type), [MIM:251880]; et al	AR	2 0	.	NA
<i>EP300</i>	chr22: 41545970	NM_001429:exon14: c.2585C>T(p.P862L)	Het	Rubinstein-Taybi syndrome 2, [MIM:613684]	AD	0 0	.	NA
<i>ERCC4</i>	chr16: 14020529	NM_005236:exon3: c.500A>G(p.N167S)	Het	Fanconi anemia, complementation group Q, [MIM:615272]; et al.	AR	0 0	.	NA
<i>EVC</i>	chr4: 5806537	NM_153717:exon17: c.2530G>A(p.A844T)	Het	Ellis-van Creveld syndrome, [MIM:225500]	AD/A R	9 0	.	NA
<i>FAM83H</i>	chr8: 144810306	NM_198488:exon5: c.1325G>C(p.R442P)	Het	Amelogenesis imperfecta, type IIIA, [MIM:130900]	AD	0 0	.	NA
<i>FBP1</i>	chr9: 97372221	NM_000507:exon4: c.549C>A(p.N183K)	Het	Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency, [MIM:229700]	AR	0 0	.	NA
<i>GLI3</i>	chr7: 42004382	NM_000168:exon15: c.4289A>C(p.H1430P)	Het	Greig cephalopolysyndactyly syndrome, [MIM:175700]; et al.	AD	0 0	DM-rel ated	NA
<i>HSPG2</i>	chr1: 22181463	NM_005529:exon48: c.6011G>A(p.R2004H)	Het	Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type, [MIM:224410]; et al.	AR	14 0	.	NA
<i>KIF7</i>	chr15: 90196002	NM_198525:exon2: c.160C>T(p.H54Y)	Het	Acrocallosal syndrome, [MIM:200990]; et al.	AR	0 0	.	NA
<i>MYO7A</i>	chr11: 76867029	NM_000260:exon5: c.362A>G(p.Q121R)	Het	Deafness, autosomal dominant 11, [MIM:601317]; et al	AD/A R	0 0	.	NA
<i>PAH</i>	chr12: 103245494	NM_000277:exon8: c.883T>G(p.S295A)	Het	Phenylketonuria, [MIM:261600]	AR	0 0	.	NA
<i>PCCB</i>	chr3: 136045681	NM_000532:exon11: c.1127G>A(p.R376H)	Het	Propionicacidemia, [MIM:606054]	AR	4 0	DM-rel ated	NA
<i>VPS13B</i>	chr8: 100791113	NM_017890:exon42: c.7708C>A(p.P2570T)	Het	Cohen syndrome, [MIM:216550]	AR	0 0	.	NA