

遗传病基因检测报告

基本信息

病人姓名：*** 送检单位：浏阳市眼科医院
样本条码：****
年龄：9岁 送检科室： 样本类型：外周血
民族： 送检医师：杨医生 采样日期：2020-08-17
联系电话：159***** 报告编号：*****
临床信息：受检者双眼视物模糊8年，临床初步诊断眼科术后无晶体眼；眼球震颤。

检测项目

全外显子组检测（含线粒体）

检测结果

结论描述

未检出与受检者临床表型相关或部分相关的基因变异
未检出次要发现基因变异
未检出线粒体基因组致病/可能致病性变异

1. 临床表型相关基因变异

分析了全外显子及毗邻剪接区域，并且重点分析了视力下降、眼球震颤等相关表型和遗传病的已知致病基因，未发现与受检者临床表型高度相关，且符合疾病遗传方式的致病/可能致病变异。

基因	染色体位置 (hg19)	dbSNP ID	变异命名	gnomAD_EAS 人群频率	ACMG 变异评级	合子 类型	亲属一代测序验证结果	
							父亲	母亲
/	/	/	/	/	/	/	/	/

2. 次要发现

无次要发现。



基因	染色体位置 (hg19)	dbSNP ID	变异命名	gnomAD_EAS 人群频率	ACMG 变异评级	合子 类型	亲属一代测序验证结果	
							父亲	母亲
/	/	/	/	/	/	/	/	/

备注: 次要发现 (secondary findings) 仅限美国医学遗传和基因组学会 (ACMG) 政策声明 (ACMG SF v2.0)
[1] 的 59 个基因中的已知致病 (known pathogenic, KP) 和/或预期致病 (expected pathogenic, EP) 变异。

3. 线粒体基因组检测结果

线粒体基因组上未发现与受检者临床表型高度相关的致病/可能致病变异。

基因	基因组位置 (hg19)	dbSNP ID	变异命名	变异类型	变异频率	变异分类	亲属一代测序验证结果	
							父亲	母亲
/	/	/	/	/	/	/	/	/

后续建议:

1. 即使基因检测结果为阴性, 仍建议以医生诊断、其他临床检测和家族史为准, 进行针对临床症状的治疗和干预;
2. 如临床高度怀疑某一基因或者某种遗传病, 但检测结果为阴性, 可考虑其他更有针对性的检测方法, 检测本次检测未能覆盖的突变类型, 或者采用能覆盖更大检测范围的检测方法。
3. 由于很多遗传病都存在临床异质性, 且具有进展性, 如受检者出现新的临床表型或者收集到更详细的家族史, 可与本公司联系重新分析数据或解读咨询;
4. 本次检测结果仅供参考, 建议临床医生进一步跟踪随访。

申明:

本检测结果对本次送检样本负责;

本公司保留对上述结果的最终解释权, 如有疑义, 请在收到报告后的 7 个工作日内与我们联系。

检测人员:

审核人员:

报告日期: 2020年09月22日



附录信息-其他变异

下表变异仅与受检者部分临床表型相关/不符合遗传方式/在正常人群中频率较高/与疾病致病机制不符等，仅供科研参考。

变异编号	基因名	染色体位置(hg19)	dbSNP ID	变异命名	gnomAD_EAS 人群频率	ACMG 变异评级	相关疾病(OMIM,遗传方式)	合子类型	亲属检测结果	
									父亲	母亲
1	WFS1	chr4:6303592-6303601	/	WFS1:NM_006005:exon8:c.2070_2079del:p.Cys690fs	未收录	可能致病	1、白内障 41 型(116400, AD) 2、常染色体显性遗传性耳聋 6/14/38 型(600965, AD) 3、非胰岛素依赖性相关糖尿病 (125853, AD) 4、Wolfram 综合征 1 型(222300, AR) 5、常染色体显性 Wolfram 样综合征(614296, AD)	杂合	/	/
2	PAX6	chr11:31823245	/	PAX6:NM_00280:exon6:c.221G>A:p.S74N	未收录	临床意义未明	1、无虹膜 1 型(106210, AD) 2、眼前节发育不全 5 型(604229, AD) 3、白内障伴迟发性角膜营养不良(106210, AD) 4、视神经缺损(120430, AD) 5、眼组织缺损(120200, AD) 6、黄斑中心凹发育不良 1 型(136520, AD) 7、遗传性角膜炎(148190, AD) 8、牵牛花视盘发育异常(120430, AD) 9、双侧视神经发育良(165550, AD)	杂合	/	/

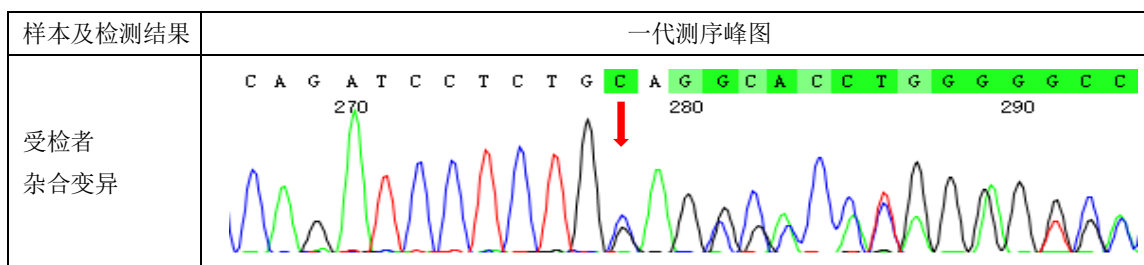


变异 1:

WFS1 基因异常可导致常染色体隐性遗传的 Wolfram 综合征 1 型 (MIM#222300), 临床症状包括生长延迟, 感音神经性耳聋, 上睑下垂, 眼球震颤, 视神经萎缩, 色素性视网膜病, 心肌病, 睾丸萎缩, 输尿管积水, 神经源性膀胱功能障碍, 肾积水, 糖尿病, 震颤, 行为异常, 卒中样发作, 近端指间关节活动受限, 癫痫发作, 共济失调, 铁粒幼细胞性贫血, 巨幼细胞性贫血, 尿崩症, 甲状腺功能减退症, 智力障碍, 构音障碍, 脑萎缩, 吞咽困难, 血小板减少症等^[4]。*WFS1* 基因异常还可导致常染色体显性遗传的 Wolfram 样综合征 (MIM#614296)、白内障 41 型 (MIM#116400)、遗传性耳聋 6/14/38 型 (MIM#600965) 或非胰岛素依赖性相关糖尿病 (MIM#125853)。

经检测和分析, 在受检者 *WFS1* 基因中发现 1 个杂合缺失移码变异, 该变异在 gnomAD 东亚普通人群数据库中未收录。未发现相关文献报道该变异。有相关文献报道 *WFS1* 基因功能缺失可导致 Wolfram 综合征 1 型^[5]。该变异为移码变异, 但该变异位于 *WFS1* 基因最后一个外显子上, 但该外显子的功能缺失变异在普通人群较为罕见, 并且该外显子在生物学相关的转录本中, 该变异可导致大于 10% 的蛋白发生缺失。参照 ACMG 相关指南^[2], 该变异为可能致病性变异。一代测序结果显示该变异真实可靠。*WFS1* 基因异常导致的 Wolfram 综合征 1 型与受检者临床表现仅部分相关, 且该疾病为常染色体隐性遗传病, 受检者仅检出一个杂合变异, 不符合疾病遗传方式, 因此仅列出以供参考。一代测序图如下图所示:

变异 1: WFS1:NM_006005:exon8:c.2070_2079del:p.Cys690fs



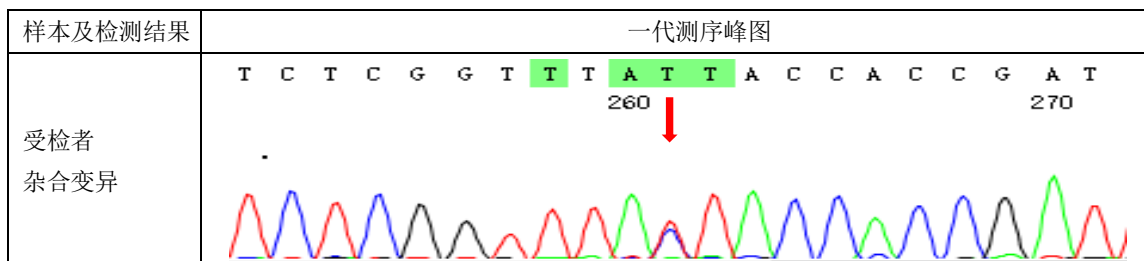
变异 2:

PAX6 基因异常可导致常染色体显性遗传的眼前节发育不全 5 型 (MIM#604229), 临床症状包括彼得斯异常 (中央角膜混浊, 前房前粘连, 后弹力膜变薄), 里格尔异常, 视力下降, 小眼畸形, 虹膜发育不全, 角膜白斑, 眼球震颤, 斜视, 青光眼, 先天性白内障, 巩角膜, 小角膜, 中央凹发育不全, 前粘连, 后胚胎环等, 具有临床异质性^[6]。*PAX6* 基因异常可导致常染色体显性遗传的视神经缺损, 也称为牵牛花视盘发育异常 (MIM#120430), 临床症状包括双侧视神经缺损, 视网膜脱离, 斜视, 视觉障碍, 视网膜色素沉着异常, 视神经萎缩, 白内障, 眼球震颤等^[7]。*PAX6* 基因异常还可导致常染色体显性遗传的无虹膜 1 型或白内障伴迟发性角膜营养不良 (MIM#106210)、眼组织缺损 (MIM#120200)、黄斑中心凹发育不良 1 型 (MIM#136520)、遗传性角膜炎 (MIM#148190) 或双侧视神经发育不良 (MIM#165550)。



经检测和分析, 在受检者 *PAX6* 基因中发现 1 个杂合错义变异, 该变异在 gnomAD 东亚普通人群数据库中未收录。多种生信计算方法预测该变异对基因或基因产物可能造成有害影响。未发现有相关文献报道该变异。参照 ACMG 相关指南^[2], 该变异为临床意义未明变异。一代测序结果显示该变异真实可靠。*PAX6* 基因异常导致的疾病与受检者临床表现部分相关, 请结合受检者的临床症状和家族史以及其他相关检查结果进一步确定该变异的临床意义。一代测序图如下图所示:

变异 2: *PAX6*:NM_000280:exon6:c.221G>A:p.S74N



备注:“临床意义未明变异”是指基于目前医学进展和变异分类证据, 该变异的临床意义尚不明确。ACMG 建议不宜将临床意义未明变异用于临床决策, 需结合临床进行评估。此类变异主要包括以下几种情况: (1) 目前没有报道或数据库收录, 或者研究较少, 支持致病或支持良性的证据不充分; (2) 目前支持致病和支持良性的证据均存在, 临床意义不统一。随着医学研究的发展, 临床意义未明变异分类可能会发生改变。



附录信息-检测项目

全外显子组测序（含线粒体）

附录信息-检测方法

1. 测序：从受检者样本中提取基因组 DNA，构建基因组文库。通过探针杂交捕获目标基因（约 20,000 个）外显子及毗邻剪接区域（约 20bp），并进行富集。对富集的基因进行质量控制，利用高通量测序仪进行测序。本次受检样本目标区域捕获测序参数为：

样本编号	原始数据量 (G)	平均测序深度	≥1X 覆盖度	≥20X 覆盖度	≥30X 覆盖度
190049561	10.317	122.41	99.72	99.55	99.32

2. 分析：测序原始数据首先去除不符合质控要求的 reads，然后运用 BWA 软件与 UCSC 提供的 hg19 版本人类基因组参考序列进行比对，经过 GATK 的 HaplotypeCaller 找出其中的 SNV 和 InDel 变异，再经过下列专业数据库和生信预测软件，以及自有的本地数据库和分析软件进行进一步注释和筛选。采用 xhmm 和 clamms 算法对探针覆盖区域进行拷贝数变异分析。

人群变异频率数据库：1000 Genomes、ESP、ExAC、gnomAD 等；

位点及疾病数据库：dbSNP、OMIM、HGMD、ClinVar、Decipher、DGV 等；

生信预测软件：SIFT、Polyphen2、LRT、MutationTaster、FATHMM、M-CAP、CADD、REVEL、dbSNV 等。

3. 解读：序列变异数据解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）遗传变异分类标准与指南^[2]，以及 ClinGen 序列变异解读工作组，耳聋、心肌病、苯丙酮尿症等专家组等发布的序列变异解读指南（指南来源 ClinGen 官网）进行进一步的细化解码。拷贝数变异(CNV)解读规则参考 2019 版 ACMG 拷贝数变异解读和报告指南^[3]。

根据受检者的临床表型和家族史进行分析，针对已知的、明确的与遗传病相关的基因进行分析，一些功能和致病性尚未明确的基因不在本次分析范围内。除非有相关致病性的文献报道或者数据库收录，否则序列变异分析将不包括常见的良性多态性变异，以及不影响 mRNA 剪接的同义变异和内含子变异。如未发现与受检者临床表型相关的拷贝数变异则不报告。



附录信息-检测局限

1. 本次检测报告内容仅限于能解释或部分解释受检者相关表型的致病/可能致病/临床意义未明变异, 以及 ACMG 政策声明 (ACMG SF v2.0)^[1]的 59 个基因中的已知致病 (known pathogenic, KP) 和/或预期致病 (expected pathogenic, EP) 变异, 其他变异不在本报告范围之内。
2. 此检测方法适用于检测探针覆盖的基因外显子及毗邻剪接区域 (约 20bp) 的单碱基变异、小片段的插入缺失变异 (30bp 以内), 可对探针覆盖范围内的拷贝数变异 (超过 3 个连续的外显子) 进行分析, 但非常规拷贝数变异检测方法, 对其检出能力有限, 且存在一定程度的假阴性或者假阳性, 建议对报告提示的与临床表型高度相关的拷贝数变异进行 MLPA、qPCR、CNV-seq、基因芯片等方法验证。
3. 此检测方法不适用于检测探针未覆盖区域的变异 (如调控区及深度内含子区的变异), 基因组的特殊结构变异 (如倒位、异位、重排、单亲二体等), 动态突变, 极低比例的嵌合变异, 以及表观遗传变异等。本检测所用的 DNA 来源于受检者血液或其他体细胞, 非源自生殖细胞, 故不能排除生殖细胞嵌合现象所致的解读偏差。
4. 由于部分基因存在高重复低复杂度区域, 或同源序列, 或高度同源的假基因, 或 GC 含量较高, 这些区域在检测时可能低覆盖或无覆盖, 检出能力有限。在数据分析时, 为保证分析精确, 测序质量过低的变异已被过滤, 但总体覆盖度一般可达 95% 以上。
5. 此检测方法不适用于检测线粒体基因组的大片段缺失/重复, 对线粒体基因组极低比例的变异检出能力有限。且由于线粒体基因组具有组织异质性, 本检测结果仅能反映本次受检样本中线粒体基因组的情况。
6. 受限于基因检测技术和目前对遗传病的认识水平, 如未检出能够解释受检者临床表型的特定基因及致病变异位点 (即阴性结果), 也并不能完全排除受检者存在某种遗传病的可能性。因为某些遗传病的发病可能与未知基因、检测未覆盖的区域的变异, 或无法检出的变异类型有关, 也可能由于疾病本身的复杂性, 遗传因素并非受检者发病的主导原因。即使基因检测结果为阴性, 仍建议以医生诊断、其他临床检测和家族史为准。
7. 若受检者提供的送检信息不全或不实, 可能会导致分析结果存在偏差。
8. 如临床高度怀疑某一基因或者某种遗传病, 但检测结果为阴性, 可考虑其他更有针对性的检测方法。
9. 所有结果注释、解读均依赖于临床提供的病史信息, 并基于目前的相关研究证据 (包括现有的数据库信息和已发表的文献资料), 随着研究的深入, 对基因变异的解读可能会发生改变。如受检者出现新的临床表型或者收集到更详细的家族史, 可与本公司联系重新分析数据或解读咨询。



附录信息-参考文献

- [1] Kalia SS., Adelman K., Bale S.J., *et al.* Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 2017. 19: 249-255.
- [2] Richards, S., *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015. 17(5): 405-424.
- [3] Riggs E R, Andersen E F, Cherry A M, *et al.* Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. *Genetics in Medicine*, 2020, 22(2): 245-257.
- [4] OMIM, <https://omim.org/entry/222300>.
- [5] Hofmann S, Bauer MF. Wolfram syndrome-associated mutations lead to instability and proteasomal degradation of wolframin. *FEBS Lett.* 2006;580(16):4000-4004.
- [6] OMIM, <https://omim.org/entry/604229>.
- [7] OMIM, <https://omim.org/entry/120430>.



附录信息-专业名词解释

1. 染色体：分为常染色体和性染色体。人类有 22 对常染色体和 1 对性染色体（X/Y），一共 46 条。父母每一方各遗传 23 条染色体（22 条常染色体+1 条性染色体）给他们的后代。正常男性染色体核型为 46,XY，正常女性染色体核型为 46,XX。
2. 基因：染色体上具有遗传效应的 DNA 片段。
3. 遗传方式：遗传病所呈现的孟德尔遗传方式，分为常染色体显性遗传（AD）、常染色体隐性遗传（AR）、X 连锁显性遗传（XLD）、X 连锁隐性遗传（XLR）、Y 染色体遗传、母系遗传等，一种疾病有可能有多种遗传方式。
4. 合子类型
 杂合子（Heterozygous）：一对等位基因中仅一个拷贝发生了变异。
 纯合子（Homozygous）：一对等位基因中两个拷贝均发生了变异。
 半合子（Hemizygous）：男性 X 染色体上发生了变异。
5. rs 号：变异在 dbSNP 数据库的编号，一个变异有无 rs 号与是否致病无直接关系，无 rs 号提示有可能为新发现的变异位点。
6. MAF（Minor Allele Frequency）：最小等位基因频率，通常是指在给定人群中的不常见的等位基因发生频率，例如 TT, TC, CC 三个基因型，在人群中 C 的频率=0.36，T 的频率=0.64，则等位基因 C 就为最小等位基因频率，MAF=0.36。位点的人群频率可以用来区别常见变异和罕见变异，MAF 越小，说明是罕见变异；
7. 人群频率数据库：此类数据库一般基于大规模人群测序数据，提供单基因遗传病人群频率查询。对于评估罕见位点的致病性，如果某位点在此类数据库未见报道或频率极低，则致病几率增大，如 1000 Genomes、ESP、ExAC、gnomAD 等，但并不是说一定致病，是否为致病变异需综合多方面证据评估。本报告表格中提示的人群频率参考 gnomAD 东亚人群。
8. 生信预测软件：基于保守性原理或区域特殊性，通过计算机预测氨基酸变化对蛋白功能造成的影响是有害还是可容忍。如 SIFT、Polyphen2、LRT、MutationTaster、FATHMM、M-CAP、CADD、REVEL、dbSNV 等。
9. 变异命名：根据人类基因组变异协会（Human Genome Variation Society, HGVS）提出的命名规则，包括转录本编号（以前缀“NM_”表示），cDNA 序列（以前缀“c.”表示），氨基酸序列（以前缀“p.”表示）。



cDNA 中一种碱基被另一种碱基取代, 以 “>” 进行表示, 如 c.1529A>G, 表示与参考序列相比, 第 1529 位的腺嘌呤 (A) 被鸟嘌呤 (G) 所取代; 氨基酸序列中 p.Q510R, 表示第 510 位的 Q (Glytamine 谷氨酰胺) 被 R (Arginine 精氨酸) 取代, 即错义变异。

缺失以 “del” 进行表示; cDNA 序列如: c.2052delA, 表示与参考序列相比, 第 2052 位发生 A 的缺失; 氨基酸序列中如 p.A3_S5del, 表示氨基酸序列中从第 3 位的 A 到第 5 位的 S 发生了缺失;

插入以 “ins” 进行表示, cDNA 序列如: c.5756_5757insAGG, 表示与参考序列相比, 在第 5756 与 5757 位点之间插入了三个碱基 AGG; 氨基酸序列中如 p.L2_Q3insS, 表示在第 2 位的 L 和第 3 位的 Q 之间插入了 S;

重复以 “dup” 进行表示; cDNA 序列如: c.6_8dupT, 表示从第 6 位到第 8 位发生了 T 的重复; 氨基酸序列中如 p.A2[10], 表示第 2 位的 A 重复了 10 次;

10. 变异评级: 根据 ACMG 指南对变异进行的分级, 分别为: 致病 (Pathogenic, P)、疑似致病 (Likely Pathogenic, LP)、临床意义未明 (uncertain significance, VUS)、疑似良性 (Likely Benign, LB)、良性 (Benign, B)。
11. 次要发现: 次要发现 (Incidental findings or secondary findings) 指的是临床基因检测时 (特别是全外显子和全基因组检测), 在与受检者临床表现不相关的基因中发现的致病和疑似致病变异。ACMG 官方制定的次要发现基因列表 (v2.0) 共包含 59 个基因, 选择这些基因主要是因为这些基因对应的疾病有可靠的诊断方法, 且存在有效的干预或治疗办法。ACMG 建议在开展全外显子或者全基因组检测时报告次要发现。次要发现基因列表如下:

BRCA1	MSH6	VHL	SDHAF2	NF2	ACTA2	TPM1	LMNA	DSG2	PCSK9
BRCA2	PMS2	MEN1	SDHC	COL3A1	MYH11	MYL3	RYR2	KCNQ1	ATP7B
TP53	APC	RET	SDHB	FBN1	MYBPC3	ACTC1	PKP2	KCNH2	OTC
STK11	MUTYH	PTEN	TSC1	TGFBR1	MYH7	PRKAG2	DSP	SCN5A	RYR1
MLH1	BMP1A	RB1	TSC2	TGFBR2	TNNT2	GLA	DSC2	LDLR	CACNA1S
MSH2	SMAD4	SDHD	WT1	SMAD3	TNNI3	MYL2	TMEM43	APOB	

