



一. 检测结果：检测到可能解释患者表型的基因变异

发现 SYK 基因的 1 个杂合错义突变，关联疾病为：

相关疾病		OMIM#	遗传模式
免疫缺陷 82 伴全身炎症	Immunodeficiency 82 with systemic inflammation	619381	AD

发现 OTULIN 基因的 1 个杂合错义突变，关联疾病为：

相关疾病		OMIM#	遗传模式
免疫缺陷 107，易感染侵袭性金黄色葡萄球菌	Immunodeficiency 107, susceptibility to invasive staphylococcus aureus infection	619986	AD
自身炎症、脂膜炎和皮肤病综合征	Autoinflammation, panniculitis, and dermatosis syndrome	617099	AR

1. 与临床表现相符，致病可能性较高的基因及变异。

基因	染色体位置		突变信息	对蛋白翻译的影响	Cosmic dbSNP	1000 Genomes	ExAC	基因型	遗传模式	相关疾病/表型	变异来源
SYK	chr9	93607774	NM_001135052: exon3:c.C476T;p.A159V	nonsynonymous SNV	.	.	1.6e-05	P:Het	AD	Immunodeficiency 82 with systemic inflammation	-
OTULIN	chr5	14693128	NM_138348: exon7:c.G1030A;p.V344I	nonsynonymous SNV	.	.	.	P:Het	AD	Immunodeficiency 107, susceptibility to invasive staphylococcus aureus infection	-

SYK 是一种细胞质酪氨酸激酶，主要在造血细胞中表达，SYK 介导的信号通路的激活是 B 细胞和淋巴系统发育所必需的。SYK 的信号传导在白血病和淋巴瘤中鉴定出。病例报告报道了 SYK 在骨髓增生异常综合征 (MDS) 和淋巴瘤。此外，SYK 基因缺陷导致伴有全身炎症的免疫缺陷 82，是一种复杂的常染色体显性免疫疾病，其特征是反复感染各种生物，以及表现为淋巴细胞性器官浸润的非感染性炎症，伴有胃炎、结肠炎和肺、肝、中枢神经或皮肤病。更常见的特征之一是胃和肠的炎症。大多数患者在婴儿期或儿童早期出现症状；严重性是可变的。可能伴随发热、白细胞计数升高、B 细胞减少、低丙种球蛋白血症、C 反应蛋白增加和全身性高炎症状态。免疫学检查显示可变的 B 细胞和 T 细胞异常。患者有发展为淋巴瘤的倾向，通常在成年期。在分子水平上，这种疾病是由功能获得性突变引起的，该突变导致细胞内炎症信号通路的组成性和增强激活。

在此次检测中，发现 1 个杂合错义突变，在参考人群数据库中发生频率为 0.0016%，计算机辅助分析（SIFT, Polyphen2）预测上述突变对蛋白质结构/功能的影响有害。综上，请结合患者临床表现及家族史进一步判定该变异的临床意义。

OTULIN 基因编码泛素异肽酶的肽酶 C65 家族的成员。该家族的成员从蛋白质中去除泛素。该基因的突变会导致免疫缺陷 107，易感染侵袭性金黄色葡萄球菌，是一种常染色体显性免疫疾病，其最常见的特征是发生侵袭性和严重威胁生命的金黄色葡萄球菌感染，影响皮肤和/或肺部。有不完全的外显率（约 30%）和可变的表型。在一些具有杂合 OTULIN 突变的患者中，未鉴定出传染原，这表明低度传染性甚至非传染性触发因素可能在疾病的发展中起作用。免疫细胞水平和功能正常；分子缺陷存在于成纤维细胞和可能的其他非造血屏障细胞中，这些细胞对金黄色葡萄球菌 α-毒素的有害作用的敏感性增加。

在此次检测中，发现 1 个杂合错义突变，在参考人群数据库中未见报道，计算机辅助分析（SIFT, Polyphen2）预测上述突变对蛋白质结构/功能的影响有害。综上，请结合患者临床表现及家族史进一步判定该变异的临床意义。

2. 与临床表现部分相符，致病证据不充分，但不排除致病可能的变异。

基因	染色体位置		突变信息	对蛋白翻译的影响	Cosmic dbSNP	1000 Genomes	ExAC	基因型	遗传模式	相关疾病/表型	变异来源
FOXO1	chr13	41134096	NM_002015:exon2:c.C1532T:p.A511V	nonsynonymous SNV	rs70961707	3.6e-03	1.4e-03	P:Het	-	Rhabdomyosarcoma, alveolar	-
TYK2	chr19	10472988	NM_003331:exon11:c.G1621A:p.G541R	nonsynonymous SNV	.	.	5.8e-05	P:Het	-	肿瘤	-
PLCG1	chr20	39766463	NM_002660:exon1:c.C182T:p.T61M	nonsynonymous SNV	.	.	3.0e-04	P:Het	-	淋巴瘤等	-

FOXO1 是转录因子超家族的成员。已经在肺泡横纹肌肉瘤中发现了染色体 FOXO1 易位，这是一种在儿童中普遍存在的骨骼肌肿瘤。已在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中发现功能丧失 FOXO1 突变，并且 FOXO1 在前列腺癌中经常失活。在此次检测中，发现 1 个杂合错义突变，在参考人群数据库中发生频率为 0.14%~0.36%，计算机辅助分析（SIFT）预测上述突变对蛋白质结构/功能的影响有害。综上，请结合患者临床表现及家族史进一步判定该变异的临床意义。

TYK2 是一种非受体酪氨酸激酶，属于 JAK 激酶家族。YK2 突变已在高 IgE 综合征 (HIES) 患者中发现，HIES 是一种恶性肿瘤，由于细胞因子信号传导受损，患者的分枝杆菌和病毒感染增加。已在患有造血系统恶性肿瘤的患者中鉴定出含有 TYK2 的融合蛋白。在急性髓性白血病患者中发现了 TYK2 的种系突变；然而，体细胞 TYK2 突变相对罕见。TYK2 的体细胞突变与几种肿瘤类型有关，包括 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-ALL) 和乳腺癌。在此次检测中，发现 1 个杂合错义突变，在参考人群数据库中发生频率为 0.0058%，计算机辅助分析（SIFT，Polyphen2）预测上述突变对蛋白质结构/功能的影响有害。CLINVAR 数据库记录该突变致病性不确定。综上，请结合患者临床表现及家族史进一步判定该变异的临床意义。

PLCG1 是一种膜相关酶，PLCG1 的体细胞突变已在 T 细胞淋巴瘤、Sezary 综合征（皮肤 T 细胞淋巴瘤的白血病变体）和血管肉瘤中发现。在此次检测中，发现 1 个杂合错义突变，在参考人群数据库中发生频率为 0.03%，计算机辅助分析（SIFT，Polyphen2）预测上述突变对蛋白质结构/功能的影响有害。综上，请结合患者临床表现及家族史进一步判定该变异的临床意义。

基因	染色体位置		突变信息	对蛋白翻译的影响	Cosmic dbsnp	1000 Genomes	ExAC	基因型	遗传模式	相关疾病/表型	变异来源
EP300	chr22	41543897	NM_001429:exon12:c.A2188G:p.T730A	nonsynonymous SNV	.	.	.	P:Het	-	肿瘤	-
STAT1	chr2	191840429	.	.	.	2.0e-04	.	P:Het	AD	Immunodeficiency 31A, mycobacteriosis, autosomal dominant; Immunodeficiency 31C, chronic mucocutaneous candidiasis, autosomal dominant	-

EP300 是一种具有组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 活性的转录共激活因子，已在罕见的急性淋巴细胞白血病病例中鉴定出包含 EP300 HAT 结构域的融合蛋白。EP300 的体细胞突变存在于白血病、淋巴瘤和实体瘤中，包括小细胞肺癌、宫颈癌和膀胱癌。在此次检测中，发现 1 个杂合错义突变，在参考人群数据库中未见报道，计算机辅助分析（SIFT，Polyphen2）预测上述突变对蛋白质结构/功能的影响为良性。综上，请结合患者临床表现及家族史进一步判定该变异的临床意义。

STAT1 是一种转录因子，STAT1 信号传导对于调节先天性和适应性免疫至关重要，包括防止病原体感染。此外，STAT1 调节免疫识别分子 MHC-I 的表达，从而促进 NK 和细胞毒性 T 细胞清除肿瘤细胞。STAT1 中的种系、杂合子、功能获得性突变导致慢性皮肤黏膜念珠菌病，这是一种导致持续感染的恶性肿瘤。该基因缺陷导致：1. 常染色体显性遗传免疫缺陷 31A，分枝杆菌病，AD STAT1 缺乏选择性地影响 IFNG 途径，但不影响 IFNA/IFNB 途径，并赋予分枝杆菌感染的易感性。2. 常染色体显性遗传免疫缺陷 31C，慢性皮肤黏膜念珠菌病，是一种免疫失调疾病，由 STAT1 中的常染色体显性功能获得性突变导致具有高度可变的表现。大多数患者在婴儿期或儿童早期就患有慢性皮肤黏膜念珠菌病。其他高度可变的特征包括复发性细菌、病毒、真菌和支原体感染、播散性二形性真菌感染、绒毛萎缩的肠病和自身免疫性疾病，如甲状腺功能减退或糖尿病。一部分患者表现出明显的非免疫学特征，包括骨质减少、青春期延迟和颅内动脉瘤。实验室研究显示 γ-干扰素介导的炎症激活增加。3. 常染色体隐性遗传免疫缺陷 31B，分枝杆菌和病毒感染，导致对分枝杆菌、沙门氏菌和病毒的易感性，具有严重的病程和通常致命的结果。在此次检测中，发现 1 个非编码区杂合突变，在参考人群数据库中发生频率为 0.02%，综上，请结合患者临床表现及家族史进一步判定该变异的临床意义。

基因	染色体位置		突变信息	对蛋白翻译的影响	Cosmic dbsnp	1000 Genomes	ExAC	基因型	遗传模式	相关疾病/表型	变异来源
NOTCH1	chr9	139393413	NM_017617:exon33:c.A6118G:p.N2040D	nonsynonymous SNV	.	.	.	P:Het	-	肿瘤	-

NOTCH1 是一种跨膜受体，NOTCH 家族成员在多种癌症中经常发生突变，已在 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-ALL)、慢性淋巴细胞白血病和腺样囊性癌中发现了 NOTCH1 的易位和激活突变。NOTCH1 功能丧失突变在实体瘤（即鳞状细胞癌）中最常见。在此次检测中，发现 1 个杂合错义突变，在参考人群数据库中未见报道，计算机辅助分析（SIFT，Polyphen2）预测上述突变对蛋白质结构/功能的影响有害。综上，请结合患者临床表现及家族史进一步判定该变异的临床意义。

3. 其它致病意义未明变异。

参考数据库有报道；或此次检测人群频率极低和蛋白功能预测受损相符；文献报道基因/蛋白功能与临床症状部分相符。

基因	染色体位置		突变信息	对蛋白翻译的影响	Cosmic dbsnp	1000 Genomes	ExAC	基因型	遗传模式	相关疾病/表型	变异来源
TSC2	chr16	2137924	NM_001077183:exon37:c.4849_4850insCCCTGCAGTGCAGGAAAGGTAGGGCCGGGTGGGG:p.S1617fs	frameshift insertion	rs137854222;rs137854376	.	.	P:Het	-	结节性硬化症	-
CHEK2	chr22	29121019	NM_007194:exon4:c.C538T:p.R180C	nonsynonymous SNV	rs77130927	2.0e-03	1.4e-03	P:Het	-	肿瘤	-
BCL9	chr1	147090850	NM_004326:exon8:c.C889G:p.P297A	nonsynonymous SNV	rs201674618	2.0e-04	2.5e-05	P:Het	-	肿瘤	-
MCL1	chr1	150549736	.	.	rs3841831	2.7e-02	.	P:Het	-	肿瘤	-
EPHA3	chr3	89468480	NM_005233:exon11:c.A2014G:p.S672G	nonsynonymous SNV	.	.	8.3e-06	P:Het	-	肿瘤	-

TSC2 中的种系突变与结节性硬化症有关，结节性硬化症是一种导致良性和偶尔恶性肿瘤生长的疾病。体细胞 TSC2 突变已在几种癌症中被发现，包括肝癌和子宫内膜癌。

CHEK2 改变存在于一系列癌症中，包括胶质母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、甲状腺癌和肺癌。CHEK2 中的种系突变与乳腺癌、前列腺癌和结肠癌的风险增加有关。

已在 B 细胞恶性肿瘤和急性髓性白血病患者中发现 BCL9 过表达和复发性 BCL9 融合。

MCL1 与淋巴瘤，肺腺癌有关。

EPHA3 与肉瘤，白血病，胶质母细胞瘤，肝细胞癌，肺癌，黑色素瘤，非黑色素瘤皮肤癌有关。

基因	染色体位置		突变信息	对蛋白翻译的影响	Cosmic dbsnp	1000 Genomes	ExAC	基因型	遗传模式	相关疾病/表型	变异来源
KMT2C	chr7	151927023	NM_170606:exon18:c.C2961G:p.Y987X	stopgain	rs58528565;COSM216053;COSM216054	.	.	P:Het	-	肿瘤	-
KMT2C	chr7	151927067	NM_170606:exon18:c.A2917G:p.R973G	nonsynonymous SNV	rs60244562	.	.	P:Het			-
KMT2C	chr7	151970951	NM_170606:exon7:c.G851A:p.R284Q	nonsynonymous SNV	rs201009236;COSM1179106;COSM1179107	.	1.8e-02	P:Het			-

含有 KMT2C 的区域的基因缺失是急性髓性白血病中最常见的染色体异常，并且 KMT2C 在各种类型的癌症中发生突变。