

湖北省暨华中科技大学同济医学院附属协和医院干细胞科
噬血细胞综合征突变分析报告单

患者基本信息

姓名: [REDACTED]	性别: 男	年龄: 50 岁	标本编号: D29367
病区: 血液科门诊	床号:	住院号/门诊号: 222160200	
医师: 梅恒	标本类型: 外周血	送检日期: 2022-09-13	
诊断:			

家系样本信息:

家系成员	姓名	年龄	是否有类似症状
/	/	/	/

检测结果:

基因	变异位点	染色体位置	携带率 (gnomAD 东亚人)	基因型			遗传 方式	ACMG 分类
				先证者	父亲	母亲		
ITK NM_005546.3	c. 1283A>G (p. Gln428Arg)	chr5: 156671322	未收录	杂合	/	/	AR	意义不 明确

结果解读

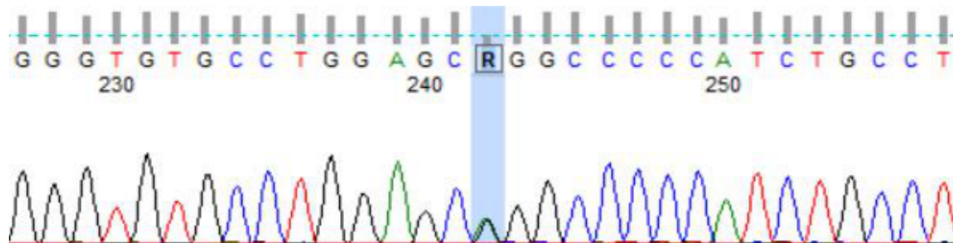
1. ITK: 该基因位于 5q33.3, 编码在 T 细胞中表达的细胞内酪氨酸激酶。该蛋白包含通常存在于细胞内激酶上的 SH2 和 SH3 结构域, 在 T 细胞增殖和分化中起作用。ITK 基因突变与 HLH 相类似的原发性免疫缺陷病相关, 该疾病常在 EB 病毒感染后发展成霍奇金淋巴瘤或淋巴组织增生性疾病。

该样本 ITK 基因上检测到杂合的错义变异 c. 1283A>G (p. Gln428Arg), 该变异在人群频率数据库 (gnomAD) 未收录, 有文献报道在 1 例 CAEBV-T/NK 的男性患者中检测到该变异<PMID:34170459>。综合以上信息, 根据 ACMG 指南, 判断 c. 1283A>G 为临床意义不明变异。

请医生结合临床综合分析。

一代测序验证图：

验证位点：ITK(NM_005546.3) c.1283A>G(p.Gln428Arg) (杂合)



突变注释主要数据库：

1000 Genomes Project: 千人基因组计划数据库;
ExAc: Broad Institute 领导创建的人类外显子组整合数据库;
dbSNP: 美国国家生物技术信息中心单核苷酸多态性数据库;
ClinVar: 美国国家生物技术信息中心临床疾病相关变异数据库;
HGMD: 英国卡尔地夫医学遗传研究所构建的人类基因突变数据库;
Ensembl: 欧洲生物信息学研究所建立的基因组数据库;
UCSC: 美国加州大学圣塔克鲁兹分校建立的基因组数据库。

相关变异位点列表：

有31个变异位点，根据ACMG分类，均为良性变异位点。
详细位点信息见下表。

染色体 位置	基因 名称	编码区位置		杂合/ 纯合	变异 比例	测序 深度	dbSNP	ACMG 分类
(Chrom Position)	(Gene Sym)			(Zygosity)	(VarFreq) (%)	(Depth) (X)		
chr5: 77425028	AP3B1	NM_003664. 4: c. 1754T>A	NP_003655. 3: p. Val585Glu	杂合	52.97	2775	rs6453373	良性变异
chr8: 145737636	RECQL4	NM_004260. 3: c. 3127T>C	NP_004251. 3: p. Leu1043=	杂合	49.98	2673	rs4925828	良性变异
chr8: 145742514	RECQL4	NM_004260. 3: c. 274T>C	NP_004251. 3: p. Ser92Pro	杂合	51.1	4898	rs2721190	良性变异
chr10: 72358577	PRF1	NM_005041. 5: c. 900C>T	NP_005032. 2: p. His300=	杂合	51.72	500	rs885822	良性变异
chr10: 90771829	FAS	NM_000043. 6: c. 642T>C	NP_000034. 1: p. Thr214=	纯合	99.81	4147	rs2234978	良性变异
chr11: 36595600	RAG1	NM_000448. 2: c. 746A>G	NP_000439. 1: p. His249Arg	纯合	99.01	2228	rs3740955	良性变异
chr11: 36597313	RAG1	NM_000448. 2: c. 2459A>G	NP_000439. 1: p. Lys820Arg	纯合	99.25	4266	rs2227973	良性变异
chr12: 6560473	CD27	NM_001242. 4: c. 698A>G	NP_001233. 1: p. His233Arg	纯合	99.64	1935	rs2532502	良性变异
chr14: 23242828	SLC7A7	NM_001126105. 2: c. 1527A>G	NP_001119577. 1: p. Lys509=	杂合	50.5	3778	rs1061040	良性变异
chr14: 23248112	SLC7A7	NM_001126105. 2: c. 660T>C	NP_001119577. 1: p. Gly220=	杂合	52.03	2191	rs1805061	良性变异
chr14: 23282110	SLC7A7	NM_001126105. 2: c. 498T>C	NP_001119577. 1: p. Ile166=	杂合	49.06	4898	rs8018462	良性变异
chr14: 23282449	SLC7A7	NM_001126105. 2: c. 159G>A	NP_001119577. 1: p. Ser53=	杂合	48.06	3976	rs1805059	良性变异
chr15: 52611451	MYO5A	NM_000259. 3: c. 4965T>C	NP_000250. 3: p. Asp1655=	杂合	50.66	1903	rs2290332	良性变异
chr15: 52643564	MYO5A	NM_000259. 3: c. 3736C>T	NP_000250. 3: p. Arg1246Cys	杂合	46.37	1861	rs1058219	良性变异
chr15: 52656853	MYO5A	NM_000259. 3: c. 3207C>T	NP_000250. 3: p. Leu1069=	杂合	47.32	4112	rs183302379	良性变异
chr15: 52667552	MYO5A	NM_000259. 3: c. 2526C>T	NP_000250. 3: p. Ile842=	纯合	99.43	6265	rs2414145	良性变异
chr15: 52689526	MYO5A	NM_000259. 3: c. 1191A>G	NP_000250. 3: p. Thr397=	纯合	99.69	1911	rs2924130	良性变异
chr15: 52689631	MYO5A	NM_000259. 3: c. 1086A>C	NP_000250. 3: p. Glu362Asp	纯合	99.08	2835	rs1724577	良性变异
chr15: 52708502	MYO5A	NM_000259. 3: c. 456-4A>G		杂合	48.69	4237	rs61363656	良性变异

chr17: 73824121	UNC13D	NM_199242. 2: c. 3198A>G	NP_954712. 1: p. Glu1066=	纯合	99. 86	2864	rs7210574	良性变异
chr17: 73827205	UNC13D	NM_199242. 2: c. 2599A>G	NP_954712. 1: p. Lys867Glu	纯合	100	791	rs1135688	良性变异
chr17: 73827436	UNC13D	NM_199242. 2: c. 2448-8dup		杂合	52. 5	5282	rs3217698	良性变异
chr17: 73830996	UNC13D	NM_199242. 2: c. 1992+5G>A		杂合	50. 41	4505	rs17581728	良性变异
chr17: 73831016	UNC13D	NM_199242. 2: c. 1977C>T	NP_954712. 1: p. Thr659=	杂合	49. 07	4506	rs2290770	良性变异
chr17: 73836162	UNC13D	NM_199242. 2: c. 888G>C	NP_954712. 1: p. Pro296=	纯合	99. 56	3404	rs7223416	良性变异
chr17: 73839137	UNC13D	NM_199242. 2: c. 279C>T	NP_954712. 1: p. Pro93=	杂合	48. 24	2239	rs3744007	良性变异
chr19: 7703605	STXBP2	NM_006949. 4: c. 38-7C>T		纯合	99. 01	1508	rs8104339	良性变异
chr19: 7711221	STXBP2	NM_006949. 4: c. 1443T>C	NP_008880. 2: p. Asp481=	纯合	99. 65	2279	rs10001	良性变异
chr19: 7712277	STXBP2	NM_006949. 4: c. 1576A>G	NP_008880. 2: p. Ile526Val	纯合	99. 55	4617	rs6791	良性变异
chr20: 43264927	ADA	NM_000022. 4: c. 36G>A	NP_000013. 2: p. Val12=	纯合	99. 24	2637	rs394105	良性变异
chrX: 100608191	BTK	NM_000061. 2: c. 1899C>T	NP_000052. 1: p. Cys633=	半合子	99. 68	1269	rs1135363	良性变异

检测范围及检测局限性：

基因名	转录本	检测区域	遗传方式（参考 OMIM 数据库）
PRF1	NM_005041	Exon2-3	AR (autosomal recessive)
UNC13D	NM_199242	全外显子	AR
STX11	NM_003764	Exon2	AR
STXBP2	NM_006949	全外显子	AR
XIAP	NM_001167	Exon2-7	X-linked recessive
SH2D1A	NM_002351	全外显子	X-linked recessive
RAB27A	NM_004580	Exon2-7	AR
MYO5A	NM_000259	全外显子	AR
AP3B1	NM_003664	全外显子	AR
LYST	NM_000081	Exon3-53	AR
ITK	NM_005546	全外显子	AR
SLC7A7	NM_001126105	Exon3-9	AR
BLOC1S6	NM_012388	全外显子	AR
CD27	NM_001242	全外显子	AR
MAGT1	NM_032121	全外显子	X-linked recessive
ADA	NM_000022	全外显子	AR
BTK	NM_000061	Exon2-19	X-linked recessive
IL2RA	NM_000417	全外显子	AR
IL2RG	NM_000206	全外显子	X-linked recessive
MVK	NM_000431	Exon2-11	AR
PNP	NM_000270	全外显子	AR
WAS	NM_000377	全外显子	X-linked recessive
FAS	NM_000043	全外显子	AR
RECQL4	NM_004260	全外显子	AR
RAG1	NM_000448	Exon2	AR
RAG2	NM_000536	Exon2	AR

备注：

本检测涵盖了所检测基因编码区及附近内含子区的点突变、小片段插入和缺失型突变。包含了部分较深内含子突变，但是不能对全部较深内含子突变、大片段缺失和重复，及其他的结构变异进行检测。当检测结果阴性时，不能排除在基因组其他区域还存在致病突变的可能性。本报告提供的信息有其局限性，临床应用时应结合其他检测结果及临床表现综合考虑。因医学研究的不断发展，变异的注释信息、临床意义可能会变化，对已发出报告的变异描述和解释不再追溯修正。由于标本保存有一定期限，若对报告结果有疑问，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。

报告时间：2022-09-26

检测者：胡东

审核者：李小青

附录 1：致病（pathogenic）突变位点分级标准

<p>非常强 (Very Strong)</p>	<p>PVS1 在 LOF (loss of function) 是已知致病原理的基因上的恶性突变位点 (null variant) (无义突变, 移码突变, 经典剪接位点 ±1、2 号位突变, 起始密码子改变, 一个或多个外显子缺失)</p> <p>注意事项:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 注意 LOF 不是已知致病原理的基因 (例如, GFAP, MYH7) · 请谨慎解读在基因的 3' 末端上的 LOF 突变位点 · 注意外显子选择性缺失是否影响到蛋白质的完整性 · 请谨慎面对多转录本
<p>强 (Strong)</p>	<p>PS1 与先前已确定为致病性的变异有相同的氨基酸改变 例如: 同一密码子, G>C 或 G>T 改变均可导致 Val→Leu 注意: 相比于氨基酸/蛋白质水平的变化, 更需注意影响剪接的突变</p> <p>PS2 无家族史的患者所携带的新发突变 (经父母验证) 注释: 仅有父母验证是不够的。还需注意捐卵、代孕、胚胎移植的差错等</p> <p>PS3 体内、体外功能实验已明确会导致基因功能受损的变异 注释: 功能实验需要验证是有效的, 且具有重复性与稳定性</p> <p>PS4 变异出现在患病群体中的频率显著高于对照群体 注释 1: 可选择使用相对风险值或者 OR 值来评估, 建议位点 OR 大于 5.0 且置信区间不包括 1.0 的可列入此项 注释 2: 极罕见的变异在病例对照研究可能无统计学意义, 在多个具有相同表型的患者中优先观察到该变异且在对照中未观察到可作为中等水平证据</p>
<p>中等 (Moderate)</p>	<p>PM1 位于突变热点和/或关键和既定的功能域 (例如, 酶的活性位点) 的非良性突变位点</p> <p>PM2 ESP 数据库、千人数据库、EAC 数据库中正常对照人群中未发现的变异 (或隐性遗传病中极低频位点) 注意事项: 高通量测序得到的插入/缺失人群数据质量较差</p> <p>PM3 对于隐性遗传疾病, 检测到复合杂合的致病突变位点注释: 这种情况必须通过患者父母或后代验证</p> <p>PM4 非重复区框内插入/缺失或终止密码子丧失导致的蛋白质长度变化</p> <p>PM5 在之前已经被确定为错义突变致病的氨基酸残基上, 新发现的不同的错义突变 例如: Arg156His 报道为致病突变, 现在你发现了 Arg156Cys 注意: 相比于氨基酸/蛋白质水平的变化, 更需注意影响剪接的突变。</p> <p>PM6 无父母样本验证的新发变异</p>
<p>支持证据 (Supporting)</p>	<p>PP1 突变与疾病成家系共分离 (在家系多个患者中检测到此变异) 注释: 随着分离数据越来越多, 可以被当作更强的证据使用</p> <p>PP2 在错义突变位点良性率低且为疾病共性机理的基因上的新的错义突变</p> <p>PP3 多系计算证据支持对基因或基因产物的有害效应 (保守性预测、进化预测、剪接位点影响等) 注释: 因为许多生物信息学算法都使用相同或非常相似的录入来预测, 所以每种算法都不应被当作独立的标准。在对任何一个突变位点的评价中 PP3 都只能被使用一次</p> <p>PP4 对于某单基因遗传病, 变异携带者的表型或家族史高度符合</p> <p>PP5 有可靠信誉来源的报告认为该变异为致病的, 但证据尚不足以支持进行实验室独立评估</p>

附录 2：良性（benign）突变位点分级标准

独立证据 (Stand-alone)	BA1 ESP 数据库、千人数据库、EAC 数据库中等位基因频率>5%的变异
强 (Strong)	BS1 人群携带率（Allele frequency 等位基因频率）大于疾病发病率 BS2 对于早期完全外显的疾病，在健康成年人中发现该变异（隐性遗传病发现纯合、显性遗传病发现杂合，或者 X 连锁半合子） BS3 在体内外实验中确认对蛋白质功能和剪接没有影响的变异 BS4 在一个家系成员中缺乏共分离 注意：这部分需要考虑复杂疾病和外显率问题。
支持证据 (Supporting)	BP1 已知一个疾病的致病原因是由于某基因的截短变异，在此基因中所发现的错义变异 BP2 对于完全外显的显性遗传基因/疾病，检测到复合杂合的致病突变位点；或者在任何遗传规律下，检测到的在同一条染色体上的致病突变位点 BP3 在未知明确功能的重复区域上的框内缺失/插入 BP4 多系计算证据显示对基因或基因产物无影响（保守性预测、进化预测、剪接位点影响等） 注释：因为许多生物信息学算法都使用相同或非常相似的录入来预测，所以每种算法都不能被当作独立的标准。在对任何一个突变位点的评价中 BP4 都只能被使用一次。 BP5 发现的变异在疾病中具有可替代的分子基础 BP6 有可靠信誉来源的报告认为该变异为良性的，但证据尚不足以支持进行实验室独立评估 BP7 同义变异且预测不影响剪接，并且相应的核苷酸并不高度保守

附录 3: ACMG 遗传变异分类联合标准规则

致病性分级	条件
致病性 (Pathogenic)	(I) 1 个非常强 (PVS1) 和 (a) ≥ 1 个强 (PS1-PS4) 或 (b) ≥ 2 个中等 (PM1-PM6) 或 (c) 1 个中等 (PM1-PM6) 和 1 个支持 (PP1-PP5) 或 (d) ≥ 2 个支持 (PP1-PP5) (II) ≥ 2 个强 (PS1-PS4) 或 (III) 1 个强 (PS1) 和 (a) ≥ 3 个中等 (PM1-PM6) 或 (b) 2 个中等 (PM1-PM6) 和 ≥ 2 个支持 (PP1-PP5) 或 (c) 1 个中等 (PM1-PM6) 和 ≥ 4 个支持 (PP1-PP5)
可能致病性 (Likely pathogenic)	(I) 1 个非常强 (PVS1) 和 1 个中等 (PM1-PM6) 或 (II) 1 个强 (PS1-PS4) 和 1-2 个中等 (PM1-PM6) 或 (III) 1 个强 (PS1-PS4) 和 ≥ 2 个支持 (PP1-PP5) 或 (IV) ≥ 3 个中等 (PM1-PM6) 或 (V) 2 个中等 (PM1-PM6) 和 ≥ 2 个支持 (PP1-PP5) 或 (VI) 1 个中等 (PM1-PM6) 和 ≥ 4 个支持 (PP1-PP5)
良性 (Benign)	(I) 1 个独立 (BA1) 或 (II) ≥ 2 个强 (BS1-BS4)
可能良性 (Likely benign)	(I) 1 个强 (BS1-BS4) 和 1 个支持 (BP1-BP7) 或 (II) ≥ 2 个支持 (BP1-BP7)
意义不明 (Uncertain significance)	(I) 不满足上述标准 或 (II) 良性和致病标准相互矛盾