遗传学测试（基因检测）报告

姓名：俞悦	就诊类型：门诊	门诊号：8023212232	床号：无	召回号：无
性别：女	样本类型：外周血	送检部门：康复科(湖滨)	临床诊断：见临床信息	
年龄：11M16D	样本编号：QW-B8981	送检者：董庆	送检项目：全外显子组测序分析(trio)	

临床信息：

受检者俞悦临床表现：发育落后。智力、运动发育落后。斜视。头颅 MRI：脑发育落后。临床拟诊：全面发育迟缓。

采集俞悦及其父亲和母亲外周血一同检测（trio 模式）。

检测方法：

提取基因组 DNA，利用序列捕获技术将核基因组外显子区域 DNA 及线粒体 DNA 捕获并富集后进行高通量测序，测序结果经生物信息学分析和遗传学解读。

检测结果：

1、常规分析结果（主要分析核基因 SNV&InDel）

基因	染色体位置	转录本编号	外显子/内含子	核苷酸改变	氨基酸改变	杂合/纯合	相关疾病	遗传方式	变异分类	变异来源
DDX3X	chrX:41203051_41203064	NM_001356.5	Exon8	c.741_754del	p.E249Hfs*41	杂合	X 连锁综合征性智力发育障碍 Snijders Blok 型	XLD;XLR	致病的	新发
GALNS	chr16:88901662	NM_000512.5	Exon8	c.857C>T	p.T286M	杂合	黏多糖贮积症 IVA 型	AR	临床意义未明的	母源
GALNS	chr16:88884443	NM_000512.5	Exon13	c.1454A>T	p.Q485L	杂合			临床意义未明的	父源

注：参考基因版本为 GRCh37/hg19。**相关疾病：源于 OMIM 数据库。**杂合/纯合：杂合、纯合、半合子。**遗传方式：AD 为常染色体显性遗传、AR 为常染色体隐性遗传、XL 为 X 连锁遗传、XLD 为 X 连锁显性遗传、XLR 为 X 连锁隐性遗传、DR 为双基因隐性遗传、DD 为双基因显性遗传、SMu 为体细胞变异、. 为尚待明确、{}表示易感。**变异分类：致病的、可能致病的、临床意义未明的、可能良性的、良性的。**变异来源：父源、母源、新发、未知、体细胞变异。

2、数据挖掘分析结果（主要分析核基因 CNV）

未检出与本次送检表型或拟诊相关的明确致病性 CNV。

3、线粒体 DNA 测序分析结果

未检出与本次送检表型或拟诊相关的明确致病性变异。

检测结论：

1、本次检出受检者 *DDX3X* 基因 c.741_754del（p.E249Hfs*41）杂合变异，为新发的，**当前评估为“致病的”，提示与“X 连锁综合征性智力发育障碍 Snijders Blok 型”相关的可能，建议进一步完善相关医学检查和评估，请结合临床综合考虑。**

2、为给临床诊疗和健康管理提供更多的遗传学信息，本次报告具备一定潜在医学价值的变异如下：

本次检出受检者 *GALNS* 基因 c.857C>T（p.T286M）和 c.1454A>T（p.Q485L）复合杂合变异，分别遗传自其母亲和父亲，**当前均评估为“临床意义未明的”，尚不明确是否与“黏多糖贮积症 IVA 型”或“本次送检表型”相关，但具备一定潜在医学价值，建议进一步关注并遗传咨询。**

注：*DDX3X* 基因 CDS 区捕获良好，已挖掘分析其外显子拷贝数，未见明显异常。

结果解释：

OMIM 数据库记录 *DDX3X* 基因与 **X 连锁显性/隐性遗传**的综合征性智力发育障碍 Snijders Blok 型（Intellectual developmental disorder, X-linked syndromic, Snijders Blok type，MIM#300958）相关，女性杂合变异或男性半合子变异均可能为患者[1]。***DDX3X* 相关神经发育障碍通常发生在女性中**，男性非常罕见。迄今为止报告的所有受影响个体都有发育迟缓/智力障碍，从轻度到重度不等；大约 50%的受影响女孩在五岁后仍然无法言语。肌张力低下是常见表现，可能在婴儿期导致喂养困难。行为问题可能包括自闭症谱系障碍、注意力缺陷/多动症、多动、自残行为、冲动控制差和攻击行为等。其他发现可能包括小头畸形、癫痫、运动障碍（肌病、痉挛、步态异常）、视力和听力障碍，先天性心脏缺陷、呼吸困难、关节松弛和脊柱侧弯等。**携带特定错义变异的受累女性通常比携带截短变异的女性表型更严重**。尽管报道的受累男性均携带 *DDX3X* 基因错义变异，而携带相同变异的杂合子女性亲属通常不会表现出神经发育表型[2]。

***DDX3X* 基因 c.741_754del（p.E249Hfs*41）变异分类评估：该变异为移码变异，预测可导致多肽链合成提前终止（NM_001356.5 转录本编码 662 个氨基酸）**。检索 GnomAD 数据库未见收录，不支持为多态性位点。检索 DECIPHER 数据库，*DDX3X* 基因的 pLI 值为 1.0，LOEUF 值为 0.13，ClinGen 记录为单倍剂量敏感基因（HI:3），**且注释“X 染色体单等位基因（半合子）-基因产物结构改变与 *DDX3X* 相关智力发育障碍相关；X 染色体单等位基因（杂合）-基因产物缺失与 *DDX3X* 相关智力障碍相关”**。ClinVar、LOVD 和 HGMD 数据库均未见收录。当前 ClinVar 数据库共收录了该基因 117 个移码变异型，其中 115 个注释为“致病的”和（或）“可能致病的”。进一步文献检索，未检索到该变异相关的致病性报道。受检者父亲和母亲**均未检出** *DDX3X* 基因 c.741_754del（p.E249Hfs*41）变异，**提示本次受检者检出 *DDX3X* 基因变异为“新发的”可能。综合分析上述检索到的证据并结合本次送检时的临床信息，当前该变异评估为“致病的”。**

OMIM 数据库记录 *GALNS* 基因与**常染色体隐性遗传**的黏多糖贮积症 IVA 型（Mucopolysaccharidosis IVA, MPS4A, MIM#253000）相关，复合杂合变异、纯合变异可能为患者，杂合变异可能为携带者[3]。**黏多糖贮积症 IVA 型**是一种常染色体隐性溶酶体贮积症，分为严重及快速进展的早发型和缓慢进展的晚发型。黏多糖贮积症 IVA 型的特征是细胞内硫酸角质素和 6-硫酸软骨素的积累，患者在 1 岁至 3 岁之间开始出现临床特征，首先表现为膝外翻和鸡胸，随着病情的进展表现为髋关节问题、身材矮小、疼痛及关节炎。其它临床特征包括呼吸系统损害、瓣膜性心脏病、听力受损、视力受损、牙齿异常、神经损伤和肝脏肿大等[4]。

***GALNS* 基因 c.857C>T（p.T286M）变异分类评估**：该变异为错义变异。检索 GnomAD 数据库显示该变异在人群的综合频率为 68/272298（无纯合子），东亚人群频率为 57/19572（无纯合子）。检索 DECIPHER 数据库，*GALNS* 基因的 pLI 值为 0，pHaplo 值为 0.42，不支持为单倍剂量敏感基因，**且注释“双等位基因-基因产物缺失与 *GALNS* 相关黏多糖贮积症相关”**。SIFT、Polyphen 及 MutationTaster 等多个软件对其进行蛋白功能预测，提示为“高度危害（REVEL 值 0.905）”。ClinVar 数据库对其注释为“意义未明的 (3)/可能良性的(2)”，LOVD 数据库未见收录，HGMD 数据库对其注释为“DM”。当前 ClinVar 数据库共收录了该基因 543 个错义变异型，其中 122 个注释为“致病的”和（或）“可能致病的”（本次检出变异附近 c.851T>G (p.F284C)、c.860C>T (p.S287L)、c.865A>T (p.N289Y)变异均注释为“致病的”和（或）“可能致病的”）。进一步文献检索，在溶酶体贮积症、帕金森病患者中检出该变异[5,6]。**综合分析上述检索到的证据并结合本次送检时的临床信息，当前该变异评估为“临床意义未明的”。**

***GALNS* 基因 c.1454A>T（p.Q485L）变异分类评估**：该变异为错义变异。检索 GnomAD 数据库显示该变异在人群的综合频率为 2/203342（其中东亚人群频率为 2/15418），不支持为多态性位点。SIFT、Polyphen 及 MutationTaster 等多个软件对其进行蛋白功能预测，提示为“高度危害（REVEL 值 0.762）”。ClinVar、LOVD 和 HGMD 数据库均未见收录。当前 ClinVar 数据库共收录了该基因 543 个错义变异型，其中 122 个注释为“致病的”和（或）“可能致病的”（本次检出变异上游 c.1445C>T (p.A482V)变异注释为“可能致病的”）。进一步文献检索，未检索到该变异相关的致病性报道。**综合分析上述检索到的证据并结合本次送检时的临床信息，当前该变异评估为“临床意义未明的”。**

检出受检者母亲 *GALNS* 基因 c.857C>T（p.T286M）杂合变异，父亲 *GALNS* 基因 c.1454A>T（p.Q485L）杂合变异，**提示本次受检者检出 *GALNS* 基因变异遗传自其母亲和父亲，为复合杂合。**

注：本次检索的 ClinVar、HGMD 和 LOVD 等数据库均为公共版。

咨询建议：

俞悦

1、建议受检者密切临床随访，完善“综合征性智力发育障碍 Snijders Blok 型”和“黏多糖贮积症 IVA 型”相关的医学检查和评估，并结合本次检测结果进行疾病的鉴别诊断或排除，后续的医学干预请遵医嘱。

2、受检者若有同胞，建议行“本次检出 *GALNS* 基因变异位点的检测”。

3、建议遗传咨询。

参考资料：

[1] http://omim.org/entry/300958

[2] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561282/

[3] http://omim.org/entry/253000

[4] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/

[5] Chien YH, Lee NC, Chen PW, et al. Newborn screening for Morquio disease and other lysosomal storage diseases: results from the 8-plex assay for 70,000 newborns. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):38. Published 2020 Feb 3.

[6] Zhao YW, Pan HX, Liu Z, et al. The Association Between Lysosomal Storage Disorder Genes and Parkinson's Disease: A Large Cohort Study in Chinese Mainland Population. Front Aging Neurosci. 2021;13:749109. Published 2021 Nov 15.

备注：

1.实验流程：本方法以受检者提供的检测样本中提取的基因组 DNA 为检测材料，首先将 DNA 片段化并制备文库，对相关基因的外显子及相邻的内含子区域、线粒体基因组进行捕获和富集，富集的目的片段使用高通量测序平台进行测序。测序获得的 DNA 序列与 UCSC 数据库提供的人类基因组 hg19 或 hg38 参考序列进行比对并对目标区域的覆盖度和测序质量进行评估，对覆盖度≥10X 的核基因变异及异质性≥5%的线粒体基因变异进行生物信息学分析和致病性评估。数据解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学院（American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）相关指南。变异命名参照 HGVS 建议的规则给出（http://www.hgvs.org/mutnomen/）。

2.本检测采用 trio 模式（即先证者及其父母均行二代测序）。报告的高质量变异位点不进行 Sanger 测序验证，报告的低质量变异位点均使用 Sanger 测序验证。

3.本方法适用于可捕获覆盖的外显子区域（不含启动子区等非编码区）及其相邻 10 bp 以内的内含子区域，可检测上述范围内的点突变、小片段缺失/插入突变（≤50 bp）。鉴于高通量测序技术的固有局限及受检者个体遗传背景差异，受相关基因组区域的序列结构特征、外显子大小、GC 含量、重复序列、高度同源区域及外显子覆盖深度等因素影响，本检测无法确保 100%的准确性与成功率，因此仍可能存在一定的假阴性或假阳性概率。

4.核基因组的结构变异（如：倒位、易位、重排）、动态突变、复杂重组、甲基化异常、基因调控区及深度内含子区均不在本检测范围内。

5.本检测不能完全排除由于受检者 DNA 质量未达到标准、骨髓移植、近期输血（含有核细胞）、提供的父和（或）母亲标本与被检者存在非生物学亲子关系等导致的假阴性或假阳性结果。

6.本检测报告不作为疾病诊断的唯一标准，需结合临床综合考虑；本次检测仅对所送检样本负责，其结果仅供医学参考，结果解释请咨询专业人员。

7.检测结果见附录。

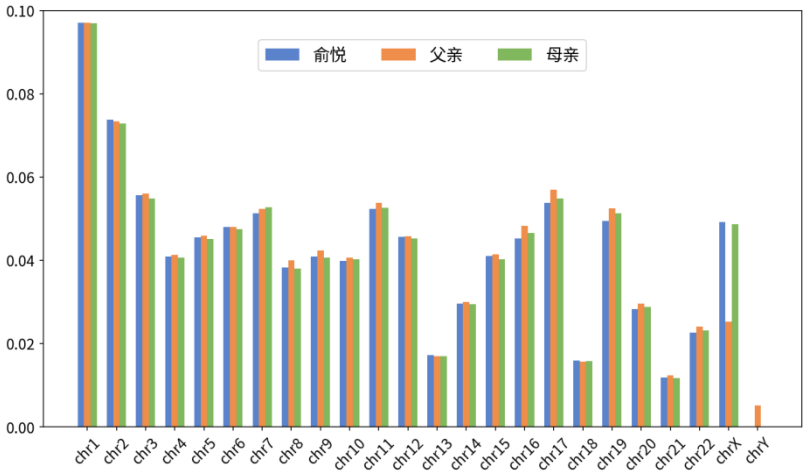
样本采集时间: 2026 年 08 月 31 日　样本接收时间: 2026 年 09 月 01 日　报告时间: 2026 年 09 月 15 日

检测者: 宋玲　报告(审核)者: 张婷　医院地址: 杭州市滨盛路 3333 号

附一：目标区域测序质量统计数据

样本名称	样本编号	检测数据量(bp)	平均测序深度	目标区域覆盖度	10x 以上覆盖区间比例	20x 以上覆盖区间比例
俞悦	QW-B8981	29721401218	257.36	99.53%	99.21%	99.08%
父亲	QW-B8981FU0	33469463540	295.45	99.62%	99.32%	99.20%
母亲	QW-B8981MU0	27177808054	223.14	99.53%	99.20%	99.06%

附二：各染色体信号强度分布情况



附三：二代测序结果（IGV 示图）

