

分子遗传检测报告

受检者信息	送检方信息	样本信息
姓名：黄斯敏	送检单位：南昌大学第一附属医院	样本编号：FZ224119
出生日期：2001-07-18	科室：心内科	标本类型：全血
年龄：21 岁	门诊/住院号：N/A	接收时间：2022-10-20
性别：女	申请医生：N/A	报告时间：2022-11-07

一、检测项目信息

检测项目	心血管系统 Panel 序列和拷贝数分析
检测方法	二代高通量测序（NGS）

二、临床信息

临床表型	心律失常（长 QT 综合征）。患者于 9 年前开始出现情绪紧张后胸闷、气促，偶伴晕厥，突发停止，无胸痛腹痛，近 1 月逐渐加重，且较前频发，外院动态心电图示：窦性心率不齐，室性早搏，阵发性室性心动过速，偶成短阵，部分 T 波改变，QT 间期延长。
家族史	N/A

三、检测结论

变异类型	检出情况
临床表型显著相关的核苷酸序列变异	未检出
临床表型显著相关的拷贝数变异	未检出
临床表型潜在相关的核苷酸序列变异	检出
临床表型潜在相关的拷贝数变异	未检出

四、检测结果

1. 与受检者临床表型潜在相关的核苷酸序列变异

基因 (参考转录本)	基因组位置 (GRCh37/hg19)	变异信息	亚区	合子 类型	变异 分类	普通人群 频率	关联疾病	遗传 方式	变异 来源
KCNH2 (NM_000238.3)	chr7:150649634- 150649639	c.1431_1436del p.Ala478_Asn479del	Exon6	杂合	VUS	未收录	1.短 QT 期综合征 1 型 2.长 QT 期综合征 2 型	1.AD 2.AD	N/A

相关疾病与表型：

KCNH2 基因的常染色体显性变异与长 QT 期综合征 2 型 (Long QT syndrome 2)、短 QT 期综合征 1 型 (Short QT syndrome 1)、获得性长 QT 综合征 2 型易感 ({Long QT syndrome 2, acquired, susceptibility to}) 的发生相关 (OMIM: 152427)。

短 QT 综合征是一种与心房颤动和心源性猝死易感性相关的心脏离子通道病。患者的心脏结构正常，但心电图 (ECG) 显示缩短的 QTc (Bazett 校正 QT) 间隔，小于 360 毫秒。

长 QT 综合征是一种心律失常性疾病，表现为心电图 QT 间期延长和 T 波异常，与尖端扭转型室性心动过速 (TdP) 的易感性增加相关，可导致晕厥、心脏骤停甚至猝死等。

变异描述与致病等级评估：

本次检测发现受检者携带 KCNH2 基因 c.1431_1436del 位点杂合变异，该变异导致编码蛋白的第 478-479 位氨基酸缺失。根据 ACMG 指南，建议将该变异评为临床意义未明。(PM4+PM2_Supporting)

相关证据如下：

- 该变异为非重复区 2 个氨基酸的框内缺失，导致蛋白长度改变，可能影响蛋白质功能 (PM4)。
- 变异尚未被 HGMD 数据库收录。
- 目前变异尚未在 gnomAD 数据库中收录 (PM2_Supporting)。

注：

- 基因变异命名规则依据人类基因组变异学会 (HGVS) 基因变异命名法。
- 致病等级评判主要参考 ACMG/AMP 遗传变异解读标准与指南 (2015)。
- 遗传方式：AD 表示常染色体显性遗传；AR 表示常染色体隐性遗传；XL 表示 X 染色体连锁遗传；XLD 表示 X 染色体连锁显性遗传；XLR 表示 X 染色体连锁隐性遗传；YL 表示 Y 染色体连锁遗传；N/A：遗传方式不明；Smu：体细胞突变；Mu：多因素遗传。

2. 遗传咨询意见

- 本次检测采用表型驱动分析的方法，重点关注受检者所提供的临床/家族病史信息相关基因。
- 建议由临床医生根据受检者临床表型和家族史完成临床评估和遗传咨询。
- 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“检测局限性”部分）。因此，检测结果为阳性，即检出可解释受检者表型的致病基因变异，并不意味着没有其它遗传学或非遗传学病因的存在。反之，检测结果为阴性，亦不排除遗传学病因的存在。

参考文献

- [1]. Richards S, Aziz N, Bale 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. doi:10.1038/gim.2015.30
- [2]. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, 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) [published correction appears in Genet Med. 2021 Nov;23(11):2230]. Genet Med. 2020;22(2):245-257. doi:10.1038/s41436-019-0686-8

其它补充变异

基因 (参考转录本)	基因组位置 (GRCh37/hg19)	变异信息	亚区	合子 类型	变异 分类	普通人群 频率	关联疾病	遗传 方式	变异 来源
RYR2 (NM_001035.2)	chr1:237666641	c.2449C>G p.Pro817Ala	Exon2 2	杂合	VUS	0.000072 18/24893 2	1.心室性心律失常引起的心脏雷诺定受体钙释放不足综合征 2.儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 1 型 3.致心律失常性右心室发育不良 2 型	1.AD 2.AD 3.AD	N/A

关联疾病：

RYR2 基因的常染色体显性变异与致心律失常性右心室发育不良 2 型 (Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 2)、心室性心律失常引起的心脏雷诺定受体钙释放不足综合征 (Ventricular arrhythmias due to cardiac ryanodine receptor calcium release deficiency syndrome)、儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 1 型 (Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, 1) 的发生相关 (OMIM: 180902)。

心室性心律失常引起的心脏雷诺定受体钙释放不足综合征 (Ventricular arrhythmias due to cardiac ryanodine receptor calcium release deficiency syndrome, OMIM: 115000) 以晕厥、心脏骤停和/或意外猝死为特征。已报道患者有多形性室性心动过速和室颤表现。症状通常在活动或情绪紧张时出现，但与典型的儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)不同，心律失常在运动压力测试或肾上腺素刺激时不可重复。

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 (Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, CPVT) 是一种心律失常疾病，特征为由体力活动、应激或儿茶酚胺输注诱导的多形性室性心动过速，可恶化为心室纤维颤动，患者表现为反复晕厥、癫痫发作或猝死。CPVT 的临床外显率为 25%-100%，平均为 70%-80%，半数以上的患者以晕厥为首发症状。临床表型：窦房结功能障碍 (某些患者)，房室结功能障碍 (某些患者)，心房颤动 (在某些患者中)，心房停顿 (在某些患者中)，左心功能不全 (某些患者)，左心室扩张 (某些患者)。

致心律失常性右心室发育不良 2 型 (Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 2, OMIM: 600996)，临床特征包括心脏电不稳定，室性心律失常，室性动脉瘤，诱发性多形性室性心动过速以及少年猝死。

注：

1. 基因变异命名规则依据人类基因组变异学会 (HGVS) 基因变异命名法。

2. 致病等级评判主要参考 ACMG/AMP 遗传变异解读标准与指南 (2015)。

3. 遗传方式：AD 表示常染色体显性遗传；AR 表示常染色体隐性遗传；XL 表示 X 染色体连锁遗传；XLD 表示 X 染色体连锁显性遗传；XLR 表示 X 染色体连锁隐性遗传；YL 表示 Y 染色体连锁遗传；N/A：遗传方式不明；Smu：体细胞突变；Mu：多因素遗传。

检测方法：

提取送检样本的基因组 DNA，经片段化、连接接头、扩增纯化后，使用杂交捕获方法制备 DNA 文库，然后采用高通量测序平台检测人类临床外显子组中 4681 个基因的外显子区域及旁侧内含子区域 (20bp)。将测序数据与人类基因组 hg19 (GRCh37) 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 (受检者参数见下表)。通过数据库多重检索，获取与受检者表型相关的 719 个基因 (如需要名称请与客服联系)。参照 2015 年版美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南对变异的致病性评估。本检测仅报告与患者的表型或检查结果相关，且分类为致病、可能致病或临床意义不明的变异。本检测分析了所列基因的大片段 (连续 2 个及以上外显子) 拷贝数变异 (CNV)，报告的 CNV 变异均经正交试验验证 (qPCR or MLPA)。当检出的致病或可能致病变异存在于常染色体隐性基因中时，实验室通过 NGS 和/或 Sanger 测序确保该基因编码序列的覆盖率达到 100%。

受检者			
目标基因 CDs 覆盖度	≥10×	≥20×	≥50×
	99.14 %	98.85 %	93.37 %
平均测序深度	109.61×		

检测局限性：

本检测只针对已知的与疾病相关的基因。为了保证数据分析的准确性，目标区域内覆盖度过低的变异将被过滤掉。检出可解释受检者表型的致病基因变异，即检测结果为阳性，并不意味着没有其它遗传学或非遗传学病因的存在。反之，检测结果为阴性，亦不排除遗传学病因的存在。

本检测承诺检出两个或是多个相邻外显子区域的缺失/重复变异，但无法分析重复变异在基因组中的位置和方向以及缺失变异对读码框的影响；本检测对单核苷酸变异的可靠性要高于小片段插入/缺失；假基因对检测结果的干扰有时无法避免；本检测不适用于表达丰度较低的体细胞嵌合体以及体细胞变异，无法检测易位、倒位或动态突变等遗传变异类型，亦无法检出基因调控区及深度内含子区的变异。

注：

本检测结果仅对来样负责，如对结果有疑问，请于收到报告后 7 个工作日内与实验室联系。
本报告中所示变异结果及解释均有国际公认数据库支持，结果基于当前之医学和遗传学认识水平。
本报告为仅供临床参考。



报告人：强裕珍 审核人：朱颜婷 批准人：王开宇