



贵黔国际总医院

Guiqian International General Hospital

基因诊疗咨询门诊建议书

姓名:	XXX	科室:	精准医学中心-基因诊疗咨询门诊
性别:	男	床号:	/
年龄:	14 岁	住院号:	/
联系电话:	/	ID 号:	/
病史陈述者:	/	与患者关系:	父子
报告类型:	/	检测单位:	/

病史:	咨询者之子今年 9 月份发现血糖升高，咨询者 50 岁左右发现糖尿病。咨询者之子今年 11 月在本院做基因检测，即“内分泌遗传代谢病基因检测”。今来咨询。
个人史:	贵州健康码绿码、行程码绿色，最近 14 天内无新型冠状病毒感染者（核酸检测阳性者）、疫区、境外人员接触史；无国外旅行史。
家族史:	咨询者于 50 岁左右出现糖尿病，咨询者之子在 14 岁确诊糖尿病。
临床诊断:	糖尿病，分型未知。
报告解读/检测建议:	<p>本次咨询内容主要包括：检测结果描述、基因-疾病相关性、遗传诊断、监测、遗传咨询和生育指导、疾病简介。</p> <p>1、检测结果：</p> <p>受检者行“内分泌遗传代谢病基因检测”，未检测到和临床表型相关的致病或可能致病的单核苷酸变异（SNV）或小的插入/缺失（Indel）。重点关注了 MODY 相关的已知 14 个致病基因 <i>CEL</i>, <i>HNF1B</i>, <i>BLK</i>, <i>PDX1</i>, <i>HNF4A</i>, <i>GCK</i>, <i>PAX4</i>, <i>KCNJ11</i>, <i>NEUROD1</i>, <i>INS</i>, <i>KLF11</i>, <i>HNF1A</i>, <i>ABCC8</i> 和 <i>APPL1</i> 上，也未发现具有临床意义的单核苷酸变异（SNV）和小的插入/缺失（Indel）。</p>

对二代测序数据进行拷贝数变异(CNV)分析,提示咨询者之子在染色体 17q12 区带可能存在约 1.26 Mbp 大小的杂合缺失: seq[GRCh37]del(17)(q12 q12)chr17:g.34842538_36104880del。基于二代测序的基因包检测不是检测 CNV 的标准方法,建议通过其他方法如 CNV-seq 或 CMA 对该杂合性缺失进行验证。

2、基因-疾病相关性:

HNF1B 基因和“肾囊肿和糖尿病综合征”的相关性是明确的 (Definitive), 即 *HNF1B* 基因是“肾囊肿和糖尿病综合征”的明确的致病基因,“肾囊肿和糖尿病综合征”又称为青少年发病的成人型糖尿病 5 型 (MODY5)。17q12 复发性缺失综合征指的是染色体 17q12 处存在约 1.4Mb 的杂合性缺失导致的疾病,该缺失区域包括了 *HNF1B* 基因, 17q12 缺失 (包括 *HNF1B* 基因) 和 17q12 复发性缺失综合征的相关性也是明确的。17q12 复发性缺失综合征和“肾囊肿和糖尿病综合征”相关。

3、关于遗传诊断:

遗传诊断需要同时满足遗传方式符合、患者临床表型和疾病的临床表型符合和变异致病性明确 (致病和可能致病)。即在患者基因组上发现符合遗传方式的可以解释患者临床表型的致病或可能致病变异。

二代数据提示受检者染色体 17q12 区带可能存在约 1.26 Mbp 大小的杂合缺失, 17q12 复发性缺失综合征和“肾囊肿和糖尿病综合征”都是杂合变异引起, 故遗传方式符合 (咨询者之子该杂合性缺失最好通过 CNV-seq 或 CMA 进行验证)。患者表现为糖尿病且发病年龄小于 25 岁, 和 17q12 复发性缺失综合征及“肾囊肿和糖尿病综合征”的部分临床表型符合; 今日详询后了解到, 咨询者之子 2 岁时因上睑下垂行手术治疗, 咨询者之子 2 岁时即发现近视、散光; 咨询者之子的肾功能暂无明显异常, 未行肾脏超声检查, 不清楚是否存在肾囊肿; 考虑到 17q12 复发性缺失综合征的临床表型存在异质性, 临床表型基本符合, 对受检者进行相关检查 (尤其是肾脏检查) 有助于判断临床表型的符合度。该杂合性缺失的致病性明确, 根据 ACMG 关于 CNV 的评级指南, 该变异为致病性变异。综上, 受检者考虑 17q12 复发性缺失综合征, 建议结合临床。

4、关于监测：具体请遵临床医嘱，以下建议仅供参考。

(1) 肾脏和泌尿道：在没有已知结构异常的情况下，确诊后 12 个月、儿童期/青春期每 2-3 年、成年期每 3-5 年行肾脏超声检查；发现异常时可能需要更频繁的监测。肾脏超声检查发现异常的患者需要进行肾功能年度监测；对于服用潜在肾毒性药物和/或已知肾功能受损的患者，可建议进行更频繁的监测。具体请遵临床医嘱。

(2) 青少年发病的成人型糖尿病 5 型 (MODY5)：每年检测 HgbA1C；患者及其家属自我监测糖尿病的临床体征和症状。具体请遵临床医嘱。

(3) 初诊患者建议进行一次全面评估，评估内容建议包括肾脏、神经和精神发育、MODY5、肝功能检查和眼科检查等：

肾脏：血压，肾脏和膀胱超声检查，血清血尿素氮 (Blood Urea Nitrogen ,BUN)、肌酐、电解质（包括钙、镁、磷）和尿酸，尿蛋白。

神经和精神发育：言语和语言评估，认知、运动和社会发展，知觉异常，情绪，行为。

MODY5：空腹血糖和 HgbA1C。

肝功能检查：肝功能检查 (AST、ALT、GGTP)。

眼科检查：眼科检查内容可参考疾病简介。

5、遗传咨询和生育指导：

17q12 复发性缺失综合征属于常染色体显性遗传病，约 75% 的患者是由于新发变异 (de novo variation) 所致，约 25% 的个体是遗传自父母。携带该变异的个体，将该变异传递给后代的可能是 50%。受检者成年结婚后，有生育需求时，建议进行遗传咨询。目前有两种生育策略可以避免将该变异 (疾病) 传递给后代：(1) 体外受精+胚胎植入前遗传学检测 (第三代试管婴儿)；(2) 自然妊娠后进行产前诊断，产前诊断因方法不同而时机不同 (如羊水穿刺的时机是孕 16-22 周，绒毛活检一般在孕 11-13 周进行)。有需要时建议提前到生殖中心或

产前诊断中心咨询。

受检者该变异的来源未知，17q12 复发性缺失综合征中糖尿病的发病年龄在 10-50 岁不等。**受检者父亲存在糖尿病，建议结合临床判断是否是由于 17q12 复发性缺失综合征导致的糖尿病。**必要时可对受检者父亲进行肾脏检查和/或通过 CNV-seq 或 CMA 检测受检者父亲是否携带该变异。

6、疾病简介：

17q12 复发性缺失综合征的临床特征包括以下三个发现的可变组合：肾脏和泌尿道的结构或功能异常，青少年发病的成人型糖尿病 5 型（MODY5），以及神经发育或神经精神疾病。

约有 80%-85% 的受累个体表现有多囊肾和其他结构性肾脏异常。囊性肾发育不良是最常见的肾脏异常；其他肾和泌尿道异常包括皮质-髓质分化不良、集合系统异常（重复集合系统、肾积水、肾盂扩张、膀胱输尿管反流、输尿管扩张）、单肾（由于单侧发育不全或囊性发育不良肾退化）和马蹄肾。患者也可能出现肾小管间质疾病，其特征是尿浓缩能力下降、高尿酸血症、低镁血症、低钾血症、轻度尿沉淀、无蛋白尿或少量蛋白尿、慢性进展性肾病。

HNF1B-相关肾病的严重程度是可变的，包括产前重度肾功能衰竭、成年期缓慢进展至终末期肾病（ESRD）以及肾功能正常，无需肾脏替代治疗的肾病。尽管早期的证据提示 *HNF1B* 基因的变异类型和肾脏疾病的表型和严重程度没有明确的相关性，近期研究表明：**相对于 17q12 缺失来说，*HNF1B* 基因内的变异和更严重的肾脏表型及进展到 ESRD 的高风险相关。**

约 50% 的 17q12 复发性缺失综合征个体存在一定程度的学习障碍，学习困难通常是轻度的。言语和运动发育延迟比较常见；约 9% 的个体出现自闭症或自闭症特征；一研究表明约 12.7% 的个体有严重的神经精神障碍，需要进入特殊学校。

MODY5: 17q12 复发性缺失综合征患者中 MODY5 的患病率约为 50%，MODY5 通常在 25 岁之前被诊断出来（范围：10 到 50 岁）。

轻度畸形特征：大多数个体表现有轻度但高度可变的畸形特征。常见的特征有

高额头、前额突出、鼻梁凹陷、眼睛深陷、面颊饱满、睑裂伴下垂和高弓眉。也常有指甲发育不良、2-3 指/趾并指（趾）、第 5 指弯曲的报道。

生殖器异常：大约三分之一的女性和 25% 的男性患有生殖器异常。女性最常见的临床表现有阴道、宫颈和子宫上部出现部分或完全缺失，通常称为苗勒氏管发育异常或 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) 综合征。其他已报道的子宫异常包括双角子宫、子宫和子宫发育不良。男性生殖器异常类型包括隐睾症、尿道狭窄、冠状沟型尿道下裂和附睾囊肿等。

在确诊为肾脏受累、糖尿病和子宫畸形的病例中，有 29/73（40%）的患者存在肝酶水平升高。其他报告的肝脏异常包括囊肿、肝肿大、胆汁淤积和脂肪性肝炎。

33 名患者中有 12 人（36%）被报道有眼部异常，包括斜视，水平性眼球震颤，（角膜）后胚胎环，远视，白内障以及（眼组织）缺损。

其他器官结构，如特异性脑结构异常、心脏异常、肌肉骨骼异常、胃肠道异常、癫痫也有报道。

注：基因诊疗咨询建议仅作为临床医生诊断和用药的参考，不能用做临床最终诊断和治疗的依据，临床医生还需结合患者的病史、家族史和临床检查做出最有益于患者的治疗方案。

咨询师：XXX

日期：X/X/X