

【編者的話】

遺傳疾病診斷常需搭配基因檢測來確診。基因檢測平台多樣且各有其利弊及適用範圍。若個案的臨床表徵明顯和特定病症相符，則可直接針對該病症做基因確診。然而，有時個體的臨床表徵並不明確或典型，要有效率地選擇單一基因做檢測是有挑戰性的。

染色體晶片檢測的一大優勢在於可以同時評估各條染色體大或小片段的擴增及缺失。另外，特殊帶有單核苷酸多型性 Single Nucleotide Polymorphism (SNP)探針的晶片平台，尚可同時額外評估染色體是否同時來自同一親源(即單親同二體症 Uniparental isodisomy)。這些變化皆有可能會造成特定基因表現異常，進而影響個體發育成長。

晶片已於 2010 年起被各大醫學會推薦為評估孩童有不明原因之多重畸型異常、智能障礙/發育遲緩或泛自閉症個案的第一線檢測。找出小兒異常的致病原因除了提供家屬一個答案外，更重要的是透過病因，找尋治療的藥物、潛在的併發症、調整醫療管理方向、評估下一胎或其他家屬之患病風險及預防方式。

由於許多微小片段擴增、缺失及單親同二體症並不會造成明顯重大器官結構異常，故許多患病的胎兒並沒有產檢異常，往往是小孩出生後才被診斷。2013 年婦產科醫學會提出晶片檢測可運用於產前檢查，協助家屬更進一步了解胎兒健康。

此期專刊呼應最近新聞上出現的一個典型的染色體微小片段缺失疾病--威廉斯氏症候群(Williams Syndrome)，分享產前及產後之個案故事。

- **小兒個案分享**：一個有非典型臨床表徵的威廉斯氏症候群個案，透過 SNP 晶片找出病症診斷。確診之後，因為了解此病症的預後發展及併發病徵，醫師及家屬增加相關醫學檢查並調整治療方向。
- **產前個案分享**：無異常家族史及產檢史的產婦，透過 SNP 晶片檢測提早得知腹中胎兒患有威廉斯氏症候群，更了解胎兒健康，即早準備。

新聞分享



[2016/10/31] 罕病童音樂復健 唱出生命春天

患有「威廉斯氏症候群」6歲牙牙學語

現在金剛經難不倒他 唱超過 100 首歌曲

<http://www.merit-times.com.tw/newspage.aspx?unid=450735>

左圖/人間福報，罕病基金會提供

小兒文獻個案分享

CLINICAL REPORT

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics PART A

Atypical Williams Syndrome in an Infant with Complete Atrioventricular Canal Defect

Rebecca C. Ahrens-Nicklas,^{1,2*} Sara L. Reichert,³ Elaine H. Zackai,^{1,2} and Paige B. Kaplan¹

¹Section of Metabolic Disease, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

²Division of Genetics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

³Center for Fetal Diagnosis and Treatment, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

一位 22 歲懷第二胎的孕婦，於產前超音波檢查發現胎兒心臟有房室中隔缺損(Complete atrioventricular canal defect，又稱 Atrioventricular septal defect 或 Endocardial Cushion defect)。

此孕婦的前胎因不明原因流產，而此胎的產檢過程除了胎兒心臟結構異常外，其他一切正常，孕婦及先生的家族史亦沒有先天性心臟異常或心臟疾病史，孕婦並無進行進一步的產前遺傳診斷。

胎兒的心臟功能雖然沒有明顯惡化，但胎兒於懷孕後期出現成長遲緩。於 36 週時，因胎兒窘迫而進行剖腹生產。產後評估發現，此男嬰除了房室中隔缺損外，還有主動脈弓中斷、雙心室功能差、心臟肥大和有 13 對肋骨等異常。

出生後第九天，男嬰動了第一次心臟手術，但其心臟功能仍持續嚴重惡化，並已將男嬰列為等待器官移植名單內。

男嬰剛出生時進行了一次遺傳科評估，但並沒有發現外觀或其他異常。於三個月大時的再次評估，發現此男嬰有特殊的臉部特徵—鼻尖寬而朝上、人中長、臉頰豐滿、厚唇且上唇呈弓狀 (即“Cupid's bow”)。



FIG. 1. The patient at birth and 3 months of age.

Ahrens-Nicklas et al. 2015

為了評估男嬰的各項臨床表徵是否和染色體片段異常有關，抽血進行 SNP 晶片檢測，晶片結果顯示男嬰於第 7 號染色體 q11.23 的位置有 1.42Mb 大小的片段缺失，這段區域缺失和典型的威廉斯氏症候群有關。另外經過螢光原位雜合技術檢測(FISH, Fluorescent *in situ* hybridization)也二次證實此男嬰患有此病症。

因為已知有威廉斯氏症候群的患者還會有其他心血管問題，繼而為男嬰加做了頭部、頸部、胸部、腹部、骨盆腔的磁共振血管造影(Magnetic resonance angiography)。結果發現男嬰尚有主動脈弓中斷及肺動脈、升主動脈等其他多處動脈之輕度狹窄異常。

在獲知此罕病遺傳診斷後，家屬最後決定調整治療方向，不再為男嬰做侵入性心臟手術治療。男嬰的狀況日漸惡化，包括需要氣切等。家屬於男嬰三個半月大時決定放棄治療，男嬰不久後離世。

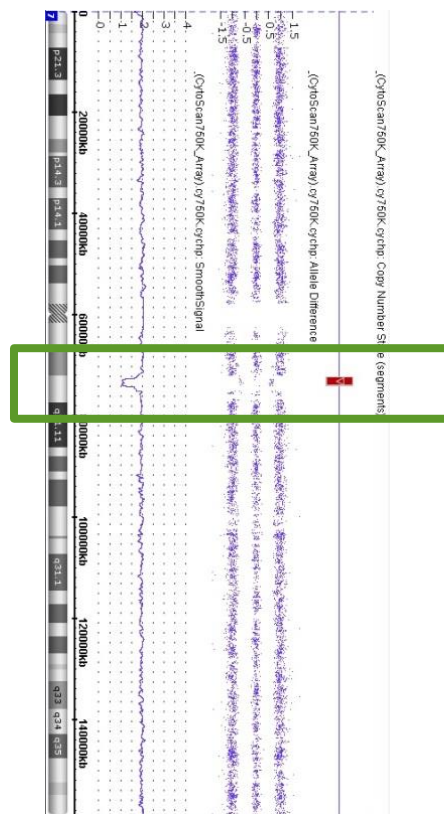
房室中隔缺損較常見於唐氏症患者，但並非威廉斯氏症候群常見的典型心臟異常。然而有文獻統計顯示約 31% 有房室中隔缺損的病患，帶有唐氏症以外的基因異常。此個案由於臨床表徵和典型威廉斯氏症候群的患者並不相似，其醫師為提高檢出率，藉由 SNP 晶片檢測同時評估多點染色體變化。繼而發現男嬰的致病原因為威廉斯氏症候群。確定病因後，於臨床上增加醫療管理處置(如加做磁共振血管造影)，並和家屬就孩童的病症預後發展狀況調整臨床治療方向。

產前個案分享

一位高齡孕婦本身及先生沒有遺傳疾病家族史，產前超音波亦無發現胎兒結構異常。孕婦於懷孕 19 週時抽羊水並選擇加做 SNP 晶片檢測。其羊水晶片結果顯示 arr[hg19] 7q11.23(72,650,120-74,207,565)x1，胎兒於 7 號染色體長臂 q11.23 區域有 1.56Mb 的缺失。此區域恰為威廉斯氏症候群之缺失片段。經父母血液比對，父母本身並無相同的染色體缺失，此胎兒帶有自發性突變並患有威廉斯氏症候群。



染色體核型分析示意圖
第 7 對染色體看似正常
微小片段缺失低於核型分析解析度，
不易偵測



7q11.23 microdeletion
=> Williams Syndrome

個案 SNP 晶片數據圖
威廉斯氏症候群之區域
明顯呈現缺失異常

透過產前 SNP 晶片檢測，讓此對父母更早了解胎兒狀況，做調適因應。

【威廉斯氏症候群 Williams Syndrome / Williams-Beuren Syndrome】

【臨床表徵】

- 心血管疾病 (彈性蛋白動脈病、周邊肺動脈狹窄、主動脈瓣狹窄、高血壓)
- 臉部特徵 (眼皮腫、鼻尖朝上、人中長、嘴寬、厚唇、下巴小)
- 結締組織異常
- 智能遲緩 (通常為輕微型)
- 特定認知模式 (語言及短期記憶強但視覺空間認知能力較弱)
- 獨特人格特質 (雞尾酒個性、非常友善並富同理心、注意力不集中及焦慮)
- 生長異常
- 內分泌異常 (包括高血鈣、高尿鈣、甲狀腺功能低下、早發性青春期)
- 餵食困難常導致嬰兒期生長遲滯問題
- 肌肉張力不足與關節過度伸展則會造成發展遲緩
- 大部份的病人可以學習到自我照顧的能力，從事簡單的工作



圖說明: 在所有年齡及不同種族中都能觀察到寬闊的前額，雙顳側狹窄，眼眶周圍腫，斜視，短鼻，寬鼻尖，人中長，寬嘴，下巴小和大耳垂。圖中個案年齡: A 和 B, 3 歲; C, 4 歲; D, 7 歲; E, 8 歲; F 和 G, 12 歲; H, 12 歲; I 和 J, 16 歲。

圖: Morris. 2013

【治療方式】

由於表徵多樣，建議由各科專家共同追蹤治療—如早療及輔導、藥物飲食控制、外科處置心血管症狀等，針對個體狀況進行治療，每年定期追蹤監測。

【發生率】

1/7,500 – 1/20,000

【威廉斯氏症候群 Williams Syndrome / Williams-Beuren Syndrome】

【致病機轉】

第 7 對染色體之其中一條於 7q11.23 之染色體位置 WBSCR 區域 (Williams-Beuren Syndrome Critical Region) 發生約 1.5Mb 微小片段缺失(microdeletion)。此片段含多個基因，包括重要的彈力蛋白基因(Elastin, ELN)，此基因與結締組織異常和此疾病先天性心臟病的臨床症狀有密切關係。

【遺傳模式】

顯性遺傳。患有威廉斯氏症候群的人有 50% 的機率會遺傳給下一代。一般個案皆為個體自發性突變，即雙親皆無家族史。

【基因檢測】

此為典型的染色體微小片段缺失疾病(microdeletion syndrome)之一。由於其缺失片段長度小於 2Mb，一般染色體核型分析無法偵測。主要檢測平台包括 FISH、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)、或染色體晶片(microarray)。

【遺傳診斷及諮詢】

➤ 產後診斷

1. 若臨床表徵明顯符合威廉斯氏症候群的特徵，則可以 FISH 或 MLPA 技術直接針對該疾病做基因確診。若臨床表徵並不十分明確，或欲同時篩檢其他染色體上的微小片段擴增/缺失病症及單親同二體病症，可考慮用 SNP 晶片平台做檢測。
2. 威廉斯氏症候群確診患者及家屬可與遺傳醫學科、心臟科、復健科及其他各科專家討論諮詢共同為患者找尋最適合的醫療管理方向。早療及輔導、藥物控制、外科處置、每年定期追蹤觀察等，能給患者最大的發展空間。

➤ 產前診斷

1. 除了有嚴重心臟結構異常之個案外，多數患病的胎兒並不會帶有可於一般產檢偵測的明顯特徵。透過羊水或絨毛進行產前染色體晶片，可藉由檢測第 7 號染色體是否有微小片段缺失來篩檢胎兒是否患有威廉斯氏症候群。
2. 若確診胎兒患病，由於此疾病的臨床表徵多樣且因人而異，並無法於產前超音波或基因檢測結果，便準確預測此患病胎兒出生後的個體發展狀況及臨床輕微嚴重程度。家屬除與醫護人員諮詢以全面了解此疾病外，需依個人及家庭的多層面考量及接受度來做決定。

【威廉斯氏症候群 Williams Syndrome / Williams-Beuren Syndrome】**【延伸閱讀】**

- ◆ 衛福部國健署遺傳疾病諮詢服務窗口：威廉斯氏症候群
https://gene.hpa.gov.tw/index.php?mo=DiseasePaper&action=paper1_show&cate=Set2&csn=2&sn=464
- ◆ 罕見遺傳疾病一點通：威廉斯氏症候群
http://www.genes-at-taiwan.com.tw/genehelp/database/disease/Williams_new1.htm
- ◆ 財團法人罕見疾病基金會：威廉斯氏症
http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/150
- ◆ GeneReviews – Williams Syndrome
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
- ◆ Genetics Home Reference – Williams Syndrome
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/williams-syndrome>
- ◆ OMIM – Williams Syndrome
<http://omim.org/entry/194050>

Reference:

1. Ahrens-Nicklas R, Reichert SL, Zackai EH, Kaplan PB. Atypical Williams Syndrome in an Infant with Complete Atrioventricular Canal Defect. Am J Med Genet A. 2015 Dec;167A(12):3108-12.
2. Morris CA. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 1999 Apr 9 [updated 2013 Jun 13].
3. 衛福部國健署遺傳疾病諮詢服務窗口：威廉斯氏症候群 [更新日期:2009-08-03]
4. 罕見遺傳疾病一點通：威廉斯氏症候群 [更新日期:2009-08-03]



您有遺傳諮詢相關問題嗎？
您還希望〈遺傳諮詢專刊〉討論什麼議題嗎？
讓〈遺傳諮詢專刊〉更好，任何建議請不吝指教！
創源生技遺傳諮詢小組專用電子信箱：

gcsupport@gga.asia