

X 染色體脆折症和不孕症 - 個案分享 - 同時患病的三胞胎孩子

【摘要】

A case review of a female patient who was treated for infertility of unknown reasons and became pregnant with a set of triplets. During pediatric years, all three children showed developmental delays and were diagnosed with Fragile X syndrome. The female patient then discovered that she was in fact a carrier for Fragile X syndrome.

Fragile X syndrome is the most common form of inherited intellectual disability. Females who are premutation carriers of Fragile X syndrome not only have an up to 50% risks to have affected children; they are also at increased risks for primary ovarian failure and late-onset tremor and ataxia. In addition to a family history suggestive of Fragile X syndrome, guidelines from professional medical societies also recommend women with unexplained ovarian insufficiency or failure or an elevated follicle-stimulating hormone level before age 40 years be offered Fragile X syndrome carrier screen. Preconception or prenatal genetic testing can identify affected embryos or fetuses prior to birth.

Recent statement put forth by the American Congress of Obstetrician and Gynecologists regarding Fragile X carrier screen, as well as a review of this genetic condition are included in this newsletter.

本期專刊分享一位有不明原因不孕之女性個案，在接受不孕症治療後，成功地懷了三胞胎，並且也順利生下三個孩子。然而，三個孩子在兒童時期皆有發展遲緩現象，就醫後全數被診斷出罹患X染色體脆折症。進而也才發現此個案本身即是脆折症準突變型帶因者。

X 染色體脆折症是最常見的遺傳性智能障礙疾病。有準突變型基因的女性帶因者 (Premutation carrier)，除了有高達50%的風險會生下患病的孩子外，帶因者本身亦有卵巢早衰、晚發型震顫和運動失調之風險。因此不孕的困擾是脆折症準突變型女性帶因者可能出現的臨床症狀。

相關醫學學會也建議，除了具有疑似X染色體脆折症家族史的人外，因不明原因卵巢功能不全，又或者是在40歲之前就發現促濾泡激素 (FSH) 濃度過高的女性，皆可考慮進行X染色體脆折症的帶因篩檢。透過帶因篩檢可以辨別這些女性是否有生下患病小孩的風險，並且可因此考慮不同孕產前基因檢測，來了解自己的胚胎或胎兒是否真的患病。很不幸的是在沒有這些檢測時，有很多家長往往是等到孩子因發展異常就醫，進而被診斷為脆折症患者時，才知道原來自己是帶因者。但其實只要一個很簡單的抽血檢測，就可以讓整個故事的結果截然不同。

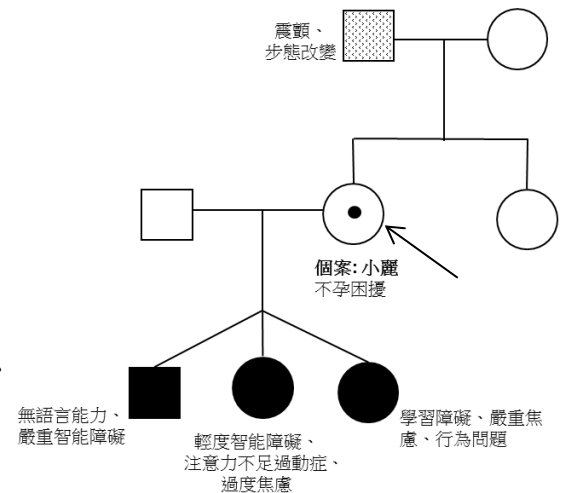
此期專刊同時與您分享美國婦產科醫學會2017年發表對於X染色體脆折症篩檢之建議，並對此疾病做詳細介紹。

【案例】

女性個案小麗，因為有不明原因不孕的困擾，而前往生殖醫療中心尋求協助。藉由不孕症療程的幫助，小麗成功地懷了三胞胎，並滿懷喜悅地生下了兩個女兒和一個兒子。

然而，三個孩子在成長過程中，接二連三地都出現發育遲緩及行為方面的問題。小男孩無語言能力，而且有嚴重的智能障礙；其中一個女孩有輕度智能障礙，併發注意力不足過動症和過度焦慮；而另一個女孩則是有學習障礙、嚴重焦慮及其他行為上的問題。此外，詢問家族史得知，小麗的爸爸（即孩子們的外公）有震顫（tremor）和步態改變（gait changes）的狀況。

由於孩子們的臨床表徵配上家族史，醫師綜合評估認為疑似X染色體脆折症的家庭，便建議孩子們抽血做脆折症的基因確診檢測。基因檢測的結果證實三個孩子的確都罹患了脆折症。進一步的追蹤檢測，也確認小麗本人是X染色體脆折症準突變型的帶因者。



【諮詢討論】

- 原發性卵巢功能不全或不孕有可能是X染色體脆折症準突變型女性帶因者的表徵之一。
 - 約有20%脆折症準突變型的女生帶因者有原發性卵巢功能不全(Primary ovarian insufficiency, POI)的問題(40歲之前即停經)。
- 是否為X染色體脆折症的帶因者，可藉由簡單的血液檢測驗出。準突變型帶因者有高風險會生下患病的小孩。
 - FMR1基因上的CGG片段重覆次數決定個體為正常，抑或是X染色體脆折症的中間型、準突變型帶因者或全突變型患者。
 - 如果個案小麗在尋求不孕症治療的過程中，曾接受X染色體脆折症帶因篩檢，便可以在懷孕前就知道自己是準突變型帶因者，因此有高達50%的機率可能生下患病的孩子。
- 有高風險的帶因家長，可以選擇懷孕期間的羊水檢測，或懷孕前的胚胎著床前診斷，特別針對X染色體脆折症做檢測，便可在孩子出生前即早知道是否患病，以提早做準備或選擇。

- 若個案小麗提早知道自己生下患病小孩的風險，她可以和醫師討論選擇人工生殖（*In vitro* fertilization, IVF）合併胚胎著床前診斷（Preimplantation genetic diagnosis, PGD）。體外受孕之胚胎在未植入前，可先以 PGD 技術檢測出胚胎是否帶有致病的突變基因，再挑選適合的胚胎進行植入以懷孕。
 - 如果沒有選擇孕前 PGD 檢測，懷孕後，也可以透過羊水檢體進行胎兒 X 染色體脆折症檢測，了解胎兒患病與否。
4. 除了原發性卵巢功能不全之外，脆折症準突變型的帶因者，不論男女都有患晚發性脆折症相關震顫/運動失調症的風險。
- 脆折症相關震顫/運動失調症（Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS）的症狀通常在 50 歲以後出現，主要病徵為漸進性小腦共濟失調及自主震顫，有時亦會有認知能力下降及其他神經系統病症。
 - 這樣的資訊可能影響帶因者本人及其家人的醫療照護及管理方式。
5. 帶因者的女性親屬也可能是帶因者，並可能生下有患病的小孩。其他家人亦可考慮做帶因篩檢以了解自身的風險。
- 個案小麗的姐妹也有身為帶因者的可能，並且也有可能生下患病的孩子、有不孕困擾、及晚發型震顫/運動失調症之風險。故小麗的家人亦可考慮進行帶因檢測。

【專科學會建議指南】

美國婦產科醫學會於 2017 發表遺傳疾病帶因篩檢之委員會意見文案（Committee Opinion #691 – Carrier Screening for Genetic Conditions），文中有對 X 染色體脆折症帶因篩檢做建議，推薦符合以下條件的女性接受檢測：

- 有 X 染色體脆折症家族史，並且正準備懷孕或已經懷孕的女性
- 有疑似因 X 染色體脆折症引起之智能障礙家族史，並且正準備懷孕或已經懷孕的女性
- 有不明原因卵巢功能不全或失調，又或者在 40 歲前促濾泡激素（FSH）濃度過高的女性
- 雖沒有相關家族或個人史，但想要知道自己帶因風險的女性



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



【Fragile X Syndrome X 染色體脆折症】

【臨床表徵】

患者

- 智能障礙 – 男性較嚴重，女性較輕微
- 外觀異常（頭部較大、臉部較長、額頭和下額突出、耳朵較大）
- 結締組織問題（如關節鬆弛）
- 發育遲緩
- 青春期後睪丸肥大
- 行為異常（容易情緒失控、過動、或表現出其他自閉症相關障礙）
- 其他眼科、心臟、或皮膚上的病徵

準突變型帶因者

- 不分男女，晚年皆有出現脆折症相關震顫/運動失調症（FXTAS）的風險，主要為漸進性小腦共濟失調及自主震顫，有時亦帶有認知力下降或其他神經系統症狀
- 女性有 FMR1 基因引起的原發性卵巢功能不全（POI, 40 歲之前即停經）的風險

【治療及照護管理】

- X 染色體脆折症：因人及病徵而異，定期就醫追蹤—早療、特殊教育、專業培訓、社交方面的個人行為用藥管理
- FXTAS：步態失調、認知缺陷、神經系統症狀之支持照護
- POI：內分泌方面的評估治療及生殖醫療的諮詢

【發生率】

參考美國遺傳醫學學會（ACMG）的 Practice Guidelines:

- 脆折症發生率：女性 1/8,000；男性 1/4,000
- 準突變型帶因率：女性 1/350；男性 1/1000

【基因機制】

X 染色體脆折症是因 X 染色體長臂 q28 區裡的 FMR1 基因異常所造成的疾病。FMR1 基因序列的異常突變會影響基因甲基化，進而導致 FMR1 基因的功能喪失並造成臨床相關異常。超過 99% 的患者，是因為 FMR1 基因中 CGG 三核苷酸序列的重複次數，不正常地增加至超過 200 次以上（即全突變型基因），因而造成甲基化異常，並導致臨床異常表徵。

【Fragile X Syndrome X 染色體脆折症】

CGG 重複次數	基因型
<44	Normal allele 正常型
45~54	Intermediate allele 中間型
55~200	Premutation allele 準突變型
>200	Full mutation allele 全突變型

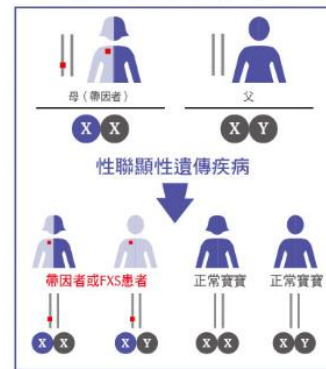
表. CGG 三核苷酸的重覆次數和基因型/患病狀況的關連性

FMR1 基因的 CGG 序列重覆次數並不穩定，尤其是當媽媽遺傳給小孩時可能發生次數增加。準突變型的女性帶因者在將 FMR1 基因傳給孩子時，其 CGG 的重覆次數有可能突然擴增至超過 200 次成為全突變型基因。準突變型基因的女性帶因者，有高風險會生下有患病的孩子。但若父親的唯一一條 X 染色體帶有 FMR1 準突變型基因，兒女的風險相對較小，因為 CGG 次數的異常擴增較少見於父傳女，且父親一般不會將 X 染色體傳給兒子。

【遺傳模式】

- X 染色體性聯顯性遺傳

X 染色體脆折症 (FXS)



【基因檢測】

FMR1 基因之 CGG 序列重覆次數和甲基化的程度可使用 PCR 或 Southern blot 等分生檢測方式來測定。罕見的 FMR1 基因異常突變可由定序分析或其他分生方式檢測。

【遺傳諮詢】

孕前

1. 有相關家族史、因卵巢早衰或促卵泡激素濃度過高而導致不孕、或純粹擔心自身帶因風險之女性，可建議進行 X 染色體脆折症帶因篩檢。
2. 準突變型帶因者，有高達 50% 的風險可能生下有患病的孩子，可以選擇進行人工生殖合併胚胎著床前診斷療程 (IVF with PGD)，以便能在植入前便知道胚胎是否帶有異常致病基因。

產前

1. 患有脆折症的胎兒一般不會有產前超音波異常。

【Fragile X Syndrome X 染色體脆折症】

2. 若孕婦為準突變帶因者，可透過羊水檢測特別針對 FMR1 單一基因進行分析以判斷胎兒是否帶有致病基因。
3. 產前羊水檢測可以檢測胎兒是否帶有致病基因，但無法準確預測有患病的胎兒出生後實際臨床表徵的嚴重程度。家屬需做諮詢並考量自身狀況來做妊娠決定。

兒科

1. 有泛自閉症的孩子中，約有 1-5% 為 X 染色體脆折症患者。在有泛自閉症併智能障礙的孩子中，患病機率可能高達 25%。
2. 如果孩子表現出一些疑似 X 染色體脆折症的病徵，可以藉由分子檢測的方式來確認或排除其為脆折症的患者。
3. 若孩子確診為脆折症的患者，可藉由多種不同專業領域的聯合照護管理，協助每個孩子發展出他們自己的最大潛能。

【延伸閱讀】

- ◆ 罕見遺傳疾病一點通資料庫 – X 染色體脆折症
http://www.genes-at-taiwan.com.tw/genehelp/database/disease/FXS_940328.htm
http://www.genes-at-taiwan.com.tw/genehelp/database/case/record_38.htm
- ◆ 財團法人罕見疾病基金會 – X 染色體脆折症
http://www.tfrd.org.tw/tfrd/library_b2/content/category_id/1/id/2
- ◆ GeneReviews – FMR1-related Disorder
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>
- ◆ Genetics Home Reference – Fragile X syndrome
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fragile-x-syndrome>
- ◆ National Fragile X Foundation
<https://fragilex.org/>

Reference:

1. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol.* 2017 Mar;129(3):e41-e55.
2. Fragile X syndrome case source: Anderson A, Scientific Affairs Manager, Genetics, Asuragen, personal communication, July 2016.
3. Sherman S, Pletcher BA, and Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med.* 2005 Oct;7(8):584-7.
4. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med.* 2013 May;15(5):399-407.



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