

Uniparental Disomy 單親二體症

【摘要】

Uniparental disomy (UPD) is a unique phenomenon when an individual receives both copies of a chromosome pair from one parent only and no copies from the other parent. Typically, a person should receive one copy from each parent. UPD is usually a sporadic event as a result of errors in sperm/egg formation or in early embryonic/fetal development.

UPD is not associated with gains or losses of chromosomal segments or genes. However, UPD occurring at chromosomes carrying imprinting genes can lead to clinically pathogenic syndromes. Imprinting genes rely on bi-parental inheritance to ensure normal expression and function.

A case example of UPD disorder is presented -- a 3-year-old female with developmental delays, social pervasive developmental delay and abnormal eye movement, who has complete uniparental disomy of chromosome #15 [UPD(15)] detected by using a microarray platform with single nucleotide polymorphism (SNP) probes. UPD(15) can be associated with Angelman syndrome, which was consistent with the clinical phenotype observed in this female child. **Counseling points related to this case are discussed.**

The concept of UPD and known UPD disorders, as well as a review of Angelman syndrome are included.

此次專刊做單親二體症型的天使症候群的小兒案例分享及諮詢討論。同時說明何謂單親二體症、相關遺傳疾病、發生原理及檢測方式。另外也介紹天使症候群罕見疾病。

【案例】

已經 3 歲的婷婷（化名），在動作發展及語言發展上一直落後同齡小朋友很多，在與人互動流方面也有廣泛性地發展遲緩，另外還有眼部異常。婷婷的父母非常擔心，帶著婷婷至小兒神經科求診，除了想要了解該怎麼協助婷婷外，也想知道為什麼婷婷會有這些狀況。

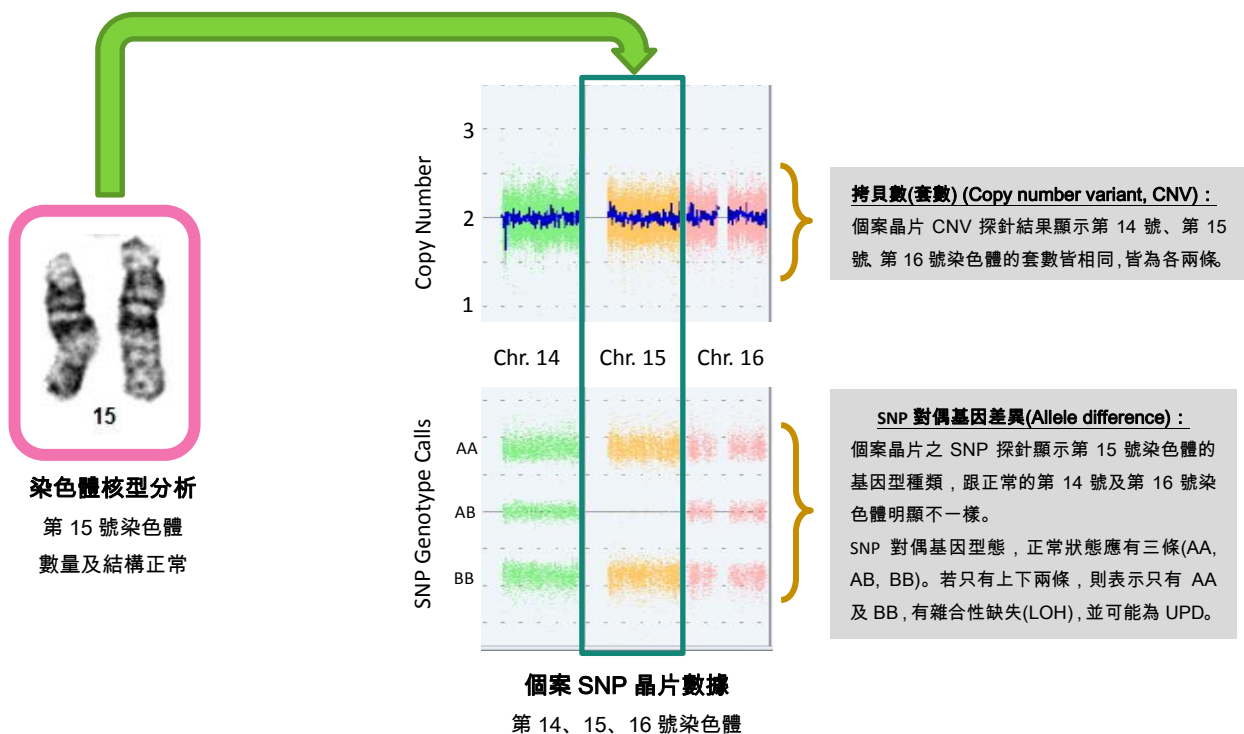
婷婷的嚴重程度讓兒科醫師擔心是先天染色體或基因方面的異常。在和婷婷的父母討論後，決定以 SNP 晶片檢測的方式全面篩檢所有染色體，以找出致病原因。若知道致病原因，除了給父母一個答案外，也可以更了解婷婷所要面臨的預後狀況、如何對症下藥、或預防其他併發症。另外也能知道婷婷的病症會不會是家族遺傳性的，家裡會不會再有一個孩子面臨同樣的挑戰。

婷婷的 SNP 晶片檢測結果很特別。晶片結果顯示染色體套數正常(即沒有過多或過少的染色體，也沒有染色體微小片段的擴增或缺失)。但整條第 15 號染色體有雜合性缺失(Loss of Heterozygosity, LOH)，為 15 號染色體的單親二體症(Uniparental disomy, UPD)。

如果是兩條第 15 號染色體皆來自母親，稱之為母源的 15 號染色體單親二體症[maternal UPD(15)]，在臨床上會導致小胖威利症候群(Prader-Willi syndrome); 如果是父源的 15 號染色體單親二體症[paternal UPD(15)]，則導致天使症候群(Angelman syndrome, AS)。

單從婷婷一個人的 SNP 晶片結果，無法直接區分是父源還是母源的 UPD，需要再進一步和婷婷父母兩人的血液 SNP 晶片結果做比較，或是用另一種分生檢測方式評估基因甲基化現象，才能區分。

若從臨床症狀評估，小胖威利症候群和天使症候群於臨床表現上有許多不同，就婷婷的臨床表徵，與天使症候群的症狀相吻合。有了答案，醫師跟家屬也更有信心決定下一步的醫療照護方向。



【諮詢討論】

1. 雖然孩童有發展遲緩或先天性異常時，有時就算找出其致病原因，也並無法提供一個能使其痊癒的治療方針。然而若能找出致病原因，除了給家屬一個答案外，亦能更了解預後狀況、對症下藥、預防其他併發症、以及因了解遺傳模式而釐清家族裡其他人的復發患病風險。

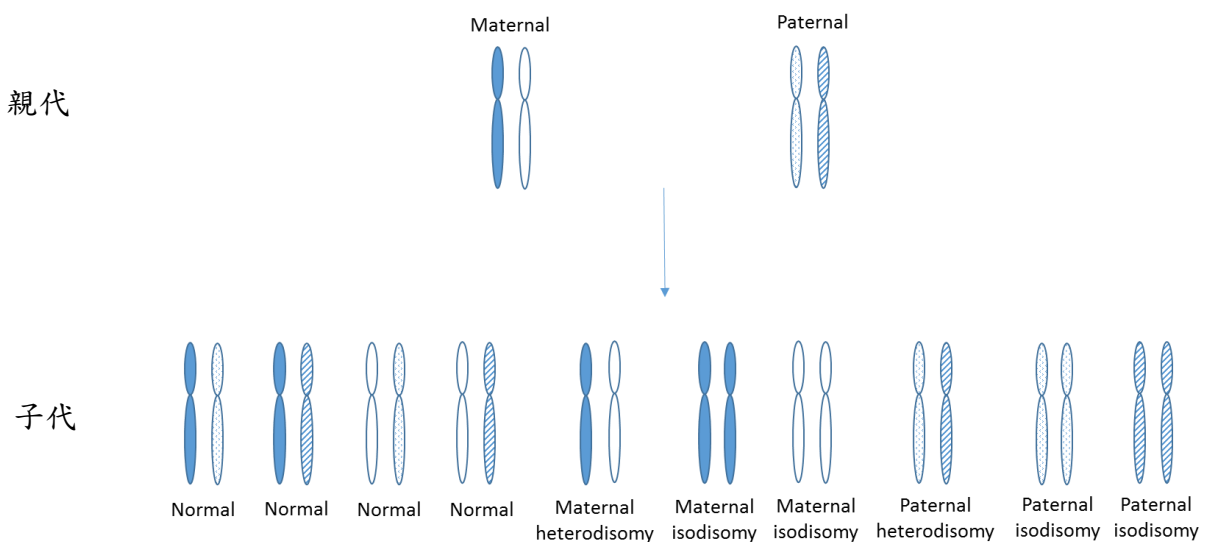
2. 許多遺傳疾病的臨床表徵常常很相似，有時難以直接就臨床表現便判斷是何種特定疾病，並難以只挑選單一疾病做檢測。
3. 美國醫學遺傳科學院(American College of Medical Genetics)於 2010 年發表聲明推薦染色體晶片為評估不明原因之：(1)多重畸型異常、(2)智能障礙/發育遲緩、(3)泛自閉症個案的第一線檢測。
4. 晶片檢測能同時篩檢染色體大片段及小片段的擴增與缺失。若晶片有包含 SNP 探針，也可以同時篩檢部分 UPD 疾病。
5. 藉由晶片之 SNP 探針所呈現的對偶基因型態，得以偵測染色體是否有 LOH 現象。造成 LOH 現象的原因之一即 UPD。
 - SNP 探針可以表現對偶基因型態，即一對染色體上同位置相對應基因型是 AA、AB 或 BB。
 - 如果某染色體區域出現所有位點的相對應基因型是一樣的，即全為 AA 或 BB 型(homozygous genotype)，而沒有混合的 AB 型(heterozygous genotype)，則稱為雜合性缺失(Loss of heterozygosity, LOH)現象。
 - LOH 不表示染色體/基因有任何結構或數量異常，也不一定致病。
 - 造成 LOH 的原因有兩種：
 1. 孩童的兩條染色體來自父母雙方，而遺傳自父母的基因型恰好是一樣的。
 2. 孩童兩條染色體只來自父親或母親單一親源，即 UPD。
6. 只有在特定染色體發生 UPD，才會導致臨床異常表現。
 - 若在特定有銘記基因(imprinting genes)的染色體上發生 UPD，會使銘記基因表現異常，進而造成個體臨床發展異常。
7. UPD 疾病多為偶發性的。若家中有確診患者，下一胎復發機率低。
8. 晶片結果異常，染色體核型分析結果不一定也是異常。
 - 不同分生檢測平台能偵測不同類型之染色體/基因變化，各平台皆各有其利弊及適用範圍。
 - UPD 疾病不會造成染色體片段/基因結構或數量的變化。因此，主要著重審視染色體的數量及結構的細胞染色體核型分析，抑或沒有包含 SNP 探針只能看基因數量變化的晶片平台，是無法篩檢 UPD 疾病的。



Uniparental disomy 單親二體症

一般而言，一對同源染色體中的兩條染色體理應各來自不同親源，即一條遺傳自父親，一條遺傳自母親。但若兩條同時來自同一位家長，則稱為單親二體症或 UPD。如果一對同源染色體同時遺傳自父親，即缺少母親的染色體，則稱父源單親二體症(paternal UPD)；如果兩條同時來自母親，則稱母源單親二體症(maternal UPD)。

UPD 可以再依兩條染色體的來源細分為單親同二體症(isodisomy)或單親異二體症(heterodisomy)，如下圖，兩種皆有可能致病。



UPD 發生的原因，目前被認為有幾種可能機制：

1. Trisomy rescue (三染色體自救)：一個帶有三染色體的受精卵，其中一條染色體自我救復遺失
2. Monosomy rescue (單染色體自救)：一個帶有單染色體的受精卵，該單染色體自我救復進行複製
3. Gamete complementation (配子互補)：一個配子帶有一對同號染色體，而與其配對受精的另一配子恰好沒有同號染色體
4. Postzygotic/Post-fertilization error (合子後錯誤)：一個帶有正常染色體的受精卵，在細胞發育有絲分裂過程中發生錯誤

檢測 UPD 的方法包括：

- Polymorphic microsatellite markers
- Methylation-specific PCR
- Methylation-specific MLPA

- Microarray with SNP probes

UPD 相關遺傳疾病

大部分時候 UPD 並不會對臨床健康造成影響，因為大部分的基因都不屬於會依據親代來源不同而有不同表現的「銘記基因」(imprinting genes)。若 UPD 發生在不帶有銘記基因的染色體，只要基因總數量及功能正常，無論親源，對個體的發育就不太會有影響。然而，若 UPD 發生於包含銘記基因的染色體，則不只基因的數量及功能要正常，更重要的是要同時遺傳自兩位家長，如果缺少某一方，則會導致銘記基因功能異常，並進而造成影響個體生理或心理發展的 UPD 疾病。

已知銘記異常的 UPD 疾病如下表，包含染色體號碼、銘記位置、親源、疾病名稱、主要臨床表徵、及已知或建議銘記基因：

UPD Chromosome	Imprinted Locus	Maternal vs Paternal UPD	Associated Disorder	Major Clinical Features	Known/Proposed Dysregulated Gene(s)
6	q24	Paternal	Diabetes Mellitus, 6q24-related Transient Neonatal ⁵²	Intrauterine growth retardation, neonatal hyperglycemia	<i>PLAG1, HYMAI</i>
7	p11.2-p12 and q32.2	Maternal	Russell-Silver syndrome ⁵³	Intrauterine and postnatal growth retardation, triangular facies	<i>GRB10, MEST</i>
11	p15.5	Paternal (segmental)	Beckwith-Wiedemann syndrome ⁵⁴	Macrosomia, macroglossia, visceromegaly, omphalocele	<i>IGF2, H19, CDKN1C, KCNQ1, KCNQ1OT1</i>
		Maternal	Russell-Silver syndrome ⁵⁵	Intrauterine and postnatal growth retardation, triangular facies	<i>IGF2, H19, CDKN1C, KCNQ1, KCNQ1OT1</i>
14	q32.2	Maternal	Maternal UPD14 syndrome ⁵⁶⁻⁵⁸	Precocious puberty, hypotonia, joint laxity	<i>RTL1, DLK1</i>
		Paternal	Paternal UPD14 syndrome ⁵⁶⁻⁵⁹	Skeletal abnormalities, joint contractures, intellectual disability	<i>RTL1, DLK1</i>
15	q11-q13	Paternal	Angelman syndrome ⁶⁰	Severe intellectual disability, speech impairment	<i>UBE3A</i>
		Maternal	Prader-Willi syndrome ⁶¹	Hypotonia, hypogonadism, obesity	<i>SNRPN, MKRN, MAGEL2, NDN, U5snoRNAs</i>
20	q13.3	Paternal	Pseudohypoparathyroidism type 1b ^{62,63}	Neonatal hyperbilirubinemia, parathyroid hormone resistance	<i>GNAS</i>

Reference: Kearney (2011)

【參考文獻】

- 衛生福利部國民健康署－何謂單親二體症
https://gene.hpa.gov.tw/index.php?mo=CasePaper&action=paper1_show&sn=29
- Kearney HM, Kearney JB, Conlin LK. Diagnostic implications of excessive homozygosity detected by SNP-based microarrays: consanguinity, uniparental disomy, and recessive single-gene mutations. Clin Lab Med. 2011 Dec;31(4):595-613.
- Liehr, T. What is uniparental disomy (UPD)? [online] Oxford Gene Technology 2013. [cited 2017 Aug 30]. Available from: http://www.ogt.co.uk/cytosure_whatIsUPD.html.
- Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med. 2010 Nov;12(11):742-5
- Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: an overview. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Aug 15;154C(3):329-34.



【Angelman Syndrome 天使症候群】

【臨床表徵】

大部分的患病孩童於新生兒時期無明顯異常，其出生體重及頭圍皆屬正常範圍。部分個案可能會有吸吮困難及肌肉低張力的表現。發展遲緩通常於 6 個月大時開始顯現；然而 AS 的臨床特徵通常要 1 歲過後才開始明顯，但有時患者需要好幾年才能找到正確的臨床診斷。探討患者壽命長短的資料不多，但似乎和一般人相似。

較常見的臨床表徵：

- 嚴重肢體運動與中度到重度的智能發展上遲緩
- 嚴重語言障礙，幾乎不發一語或使用最短的字彙，無字彙溝通技巧
- 運動或平衡的失調通常步態上會共濟失調，或者四肢會呈現震顫
- 不尋常的行為：經常性的大笑樣或微笑樣會任意的組合、表面上快樂的舉止、易於興奮的人格、經常有手部的擺動動作、過度活動行為、立正姿勢時持續時間短
- 約在 2 歲時發生頭圍不成比例地生長，通常會導致小頭
- 癲癇發作時間通常在 3 歲以前



Reference: GeneReviews

【治療及照護管理】

- 目前無藥物可治癒，主要為針對症狀給予輔助
- 物理治療、職能治療、語言治療並著重非口語式的溝通方式
- AS 患者應避免服用可能會引起其他類型癲癇副作用的抗癲癇藥物，如 vigabatrin, tigabine 及 carbamazepine。

【發生率】

1/12,000 - 1/24,000

【Angelman Syndrome 天使症候群】

【致病機轉】

第 15 號染色體 q11.2-q13 區異常

致病機轉類型	患者所佔比例
15q11.2q13 5Mb – 7Mb 染色體片段缺失	65-75%
UBE3A 基因突變	11%
父源單親二體症 (Paternal UPD)	3-7%
銘記中心銘記缺陷 (Imprinting defect in the imprinting center)	3%
染色體轉位相關異常	< 1%
其他 – 尚未明確的分子致病機制	10-15%

【遺傳模式】

因家中患者致病機轉而異；下一胎復發率，即患者之弟妹患病風險，從<1%至接近 100%都有可能。

【基因檢測】

不同種類的致病機轉需由不同分生技術平台偵測，如甲基化檢測、UPD 檢測、染色體晶片、FISH、單一基因定序等。

【遺傳諮詢】

產前

1. 大部分的患病胎兒，於一般產前超音波無明顯異常。
2. 一般染色體核型分析通常較難以偵測 AS。
3. 部分以偵測母血中來自胎盤的游離 DNA 為原理的新興非侵入性胎兒染色體篩檢，可篩檢 deletion 型的 AS。帶有 SNP 探針的檢測平台，可同時多加篩檢 UPD 型的 AS。此檢測結果評估胎兒患病風險；然篩檢結果為高風險者，應考慮做進一步診斷式檢測，以確認胎兒實際狀況。
4. 羊水晶片可確認胎兒是否有 deletion 型的 AS，含有 SNP 探針的羊水晶片亦可同時額外偵測部分 UPD 型的 AS。
5. 由於疾病本身致病機轉多樣，且醫界及學界尚不全然明瞭所有會造成臨床 AS 的致病機轉。故常規產前檢測仍無法偵測所有 AS 患病胎兒。

【Angelman Syndrome 天使症候群】

兒科

1. 大部分的患病孩童於新生兒時期無明顯異常，其出生體重及頭圍皆屬正常範圍。部分個案可能會有吸吮困難及肌肉低張力的表現。
2. 發展遲緩通常於 6 個月大時開始顯現；然而 AS 的臨床特徵通常要 1 歲過後才開始明顯，但有時需要好幾年才能找到正確的臨床診斷。
3. 如果臨床表徵高度懷疑為 AS，可進行 AS 特定甲基化檢測及 UBE3A 單一基因定序協助確診。然因醫界學界對 AS 的致病機轉尚不全面了解，故有約 10% 的臨床診斷為 AS 的患者，尚未能找出實際致病機制。
4. 如果臨床表徵和 AS 相關性較不明確，或欲同時也排除其他染色體異常，可考慮晶片檢測同時全面篩檢各染色體異常及染色體 UPD。
5. 若孩子確診為 AS 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。AS 患者應避免服用可能會引起其他類型癲癇副作用的抗癲癇藥物，如 vigabatrin, tigabine 及 carbamazepine。

【延伸閱讀與疾病資訊參考】

- ◆ 衛生福利部國民健康署 – Angelman Syndrome 天使症候群
https://gene.hpa.gov.tw/index.php?mo=DiseasePaper&action=paper1_show&cate=Set1&csn=12&sn=337
- ◆ GeneReviews – Angelman Syndrome
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
- ◆ Genetics Home Reference – Angelman Syndrome
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/angelman-syndrome>



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！
創源生技遺傳諮詢專用電子信箱：

gcsupport@gga.asia