

孕/產前帶因篩檢遺傳諮詢要點

【摘要】

家族性隱性遺傳疾病通常不易被發現，帶有隱性遺傳疾病基因突變的帶因者，通常自身沒有疾病症狀，但有可能將基因突變傳給下一代，故有較高的生殖風險。罕見疾病帶因篩檢的目的，便是偵測帶因者，找出潛在風險。許多研究已證實進行帶因篩檢是有臨床應用效益的。讓準爸媽有機會提前做準備，並可以根據自身的信仰及價值觀來選擇孕前或產前的檢測項目，也可以對日後的醫療或人生管理做更全面的規劃。

美國遺傳學及基因體學學會 (The American College of Medical Genetics and Genomics，後續簡稱ACMG) 於2021年十月，提出了一份和孕/產前遺傳疾病帶因篩檢相關的實

ACMG PRACTICE RESOURCE

Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Anthony R. Gregg¹, Mahmoud Aarabi^{2,3}, Susan Klugman⁴, Natalia T. Leach⁵, Michael T. Bashford⁶, Tamar Goldwaser^{7,8}, Emily Chen⁹, Teresa N. Sparks^{10,11}, Honey V. Reddi^{12,13}, Aleksandar Rajkovic^{10,11,14}, Jeffrey S. Dungan¹⁵ and ACMG Professional Practice and Guidelines Committee^{16*}

行辦法(Practice Resource)。針對帶因篩檢常見的問題提出說明及學會的建議 - 包含檢測的臨床效益、檢測疾病內容、檢測極限等等。其中對於帶因篩檢相關的遺傳諮詢問題，也進行討論並列舉檢測前及檢測後需和受檢者諮詢的要點。

此次創源遺傳諮詢專刊針對 ACMG 所提出帶因篩檢相關的遺傳諮詢重點做整理說明，希冀能提供臨床諮詢參考。



【專科學會實行辦法】

What should be emphasized during pretest and post-test counseling when performing carrier screening?

在提供帶因篩檢時，於檢測前及檢測後的諮詢，應該和受檢者強調什麼？



Pre-test Counseling 檢測前諮詢

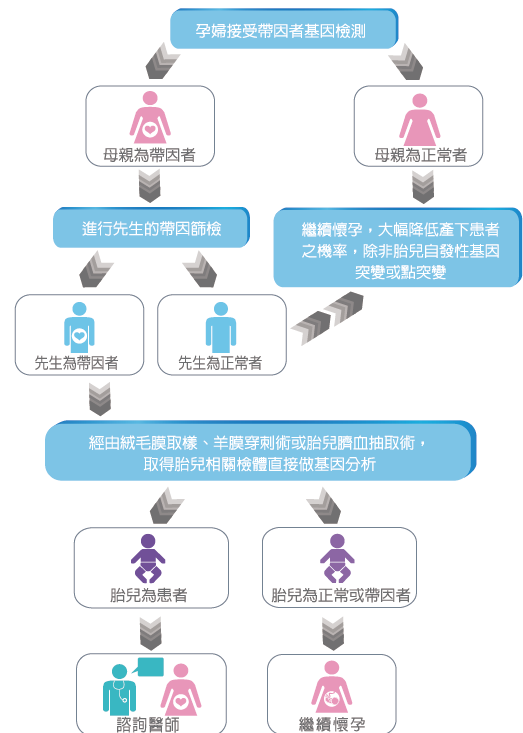
檢測時間	<ul style="list-style-type: none"> ● 可於任何時間進行，並且是非強制性的 ● 為了降低懷孕期間可能面臨的週數限制並確保能做生殖選擇，相較於懷孕期間才進行帶因篩檢，更建議於懷孕前便進行帶因篩檢 ● 若於懷孕期間進行帶因篩檢，應該提供夫妻兩人同時進行篩檢的選擇
帶因者風險	<ul style="list-style-type: none"> ● 隱性遺傳疾病的帶因者通常不會有臨床症狀。然，部分性聯遺傳疾病的女性帶因者也有可能會有臨床症狀（如：Fragile X syndrome <X 染色體脆折症>、Duchenne Muscular Dystrophy <裘馨氏肌肉失養症>） ● 若夫妻為近親關係，兩人為同一疾病帶因者的機率提高，故胎兒患病風險也提高
檢測限制	<ul style="list-style-type: none"> ● 帶因篩檢並無法篩檢所有遺傳疾病。亦無法篩檢胎兒自發性的新突變，也不可取代出生後的新生兒篩檢 ● 同一疾病可能有多種致病機轉，帶因篩檢無法偵測所有可能致病的變異，故帶因篩檢報告結果為陰性者，只能降低該疾病帶因風險，但無法完全排除
報告範圍	<ul style="list-style-type: none"> ● 和疾病關係不明確的基因，不應列入帶因篩檢的範圍 ● 例行帶因篩檢不應出具臨床意義不明的變異位點 (Variant of Unclear Significance, VUS)。除非家族有特殊狀況，並且有於檢前即充份和受檢人說明 VUS 限制，並經其同意

Post-test Counseling 檢測後諮詢

檢測後諮詢 – 若夫妻其中一人經帶因篩檢，確認為疾病帶因者

ACMG 建議，檢測後的諮詢需包括下列：

- 疾病知識，包含多樣化的臨床表現
- 若為體染色體隱性遺傳疾病，則配偶應進行相同基因的帶因篩檢（應進行該基因完整定序，而非只檢測該基因上特定少數變異位點）（若為性聯遺傳疾病，則不需要檢測男性配偶）
- 若配偶帶因篩檢為陰性，僅代表配偶是帶因者的機率降低，但不代表絕對排除該疾病帶因風險。因此，夫妻之胎兒罹患該疾病的風險降低，但無法完全排除。
- 若已經懷孕，而配偶因故無法進行帶因篩檢，則應提供產前胎兒診斷選擇
- 帶因篩檢結果偽陽性可能的原因：
 - 該位點可能有不完全外顯率 (reduced penetrance) — 即帶有基因位點變異，但臨床沒有疾病表徵
 - 帶有相同變異位點的患者不多，可參考的文獻或證據數量有限
 - 每個檢測單位對相同變異位點的臨床致病性判讀規則可能不同



檢測後諮詢 – 夫妻兩人皆為同疾病帶因者，目前尚未懷孕

ACMG 建議，檢測後諮詢需包括下列：

- 討論不同生殖方法或孕產前檢測選擇，及各項的優缺點：
 - 借精、借卵、借胚胎、領養
 - 人工生殖及胚胎著床前疾病基因檢測 (Preimplantation Genetic Testing-Monogenic disorder, PGT-M，以往又稱 Preimplantation Genetic Diagnosis, PGD)
 - 懷孕期間可進行的胎兒產前診斷（透過絨毛膜檢測或羊水檢測）
 - 若胎兒確診患病，繼續妊娠與否的選擇
- 疾病知識及相關兒科照護

檢測後諮詢 – 夫妻兩人皆為同疾病帶因者，已經懷孕中

ACMG 建議，檢測後的諮詢需包括下列：

- 產前胎兒診斷的選擇（透過絨毛膜檢測或羊水檢測）
- 若胎兒確診患病，繼續妊娠與否的選擇
- 疾病知識及相關兒科照護

檢測後諮詢 – 懷孕中的孕婦為帶因者，但孕婦之配偶無法進行帶因篩檢

若孕婦本人經篩檢並確認為疾病帶因者，但其配偶因下列狀況無法進行篩檢時，經與專業醫療人員提供諮詢後，可以合理考慮提供產前診斷胎兒檢測。

- 配偶無法進行檢測
- 配偶拒絕檢測
- 檢測費用高昂
- 檢測結果時效不符合妊娠決策時間規定
- 孕婦已計劃因其他的因素，要進行侵入性檢測

然而，需於進行產前侵入性胎兒診斷前，便先確認可以進行胎兒基因檢測的檢測單位。並且孕婦及先生都應該要被明確告知，在沒有進行配偶檢測及不清楚父親帶因狀況下，直接檢測胎兒會有相對應的風險，包含實驗室可能無法明確判斷胎兒是否患病。（請見延伸討論）

～延伸討論～

孕婦帶因，配偶不進行帶因篩檢，直接進行胎兒羊水檢測。其優點包含節省時間及費用，但可能的風險包含以下：

1. 不必要的侵入性產檢風險（羊膜穿刺風險可能大於胎兒患病風險）

隱性遺傳疾病（如：地中海貧血），若夫妻倆皆為帶因者，其胎兒患病機率為 1/4 (25%)，患病風險遠大於羊膜穿刺可能引發的感染或流產風險（約為 1/1000 (0.1%)）。

然而，大部分罕見疾病，一般人帶因率低。所以若孕婦為罕病帶因者，就算其配偶未進行帶因篩檢，其胎兒患病的風險仍然低（實際風險因疾病而異），胎兒患病風險可能遠小於羊膜穿刺手術本身的感染或流產風險。

2. 無法確定胎兒患病與否及下胎風險

在沒有父親資訊可以比對的狀況下，若胎兒找到兩個變異位點，可能的風險：

- 1) 無法確認胎兒是帶因或患者—技術上無法確認兩變異位點是同時在同一條染色體上（胎兒為無症狀帶因者），或是不同染色體上（胎兒為患者）；
- 2) 無法確認變異位點為自發性突變或是遺傳性—無法得知下一胎是否仍有患病風險

3. 遺漏偵測胎兒為患病

檢測技術限制“對偶基因丟失 Allele dropout”- 可能會因為探針設計的限制而無法測得致病變異，導致可能遺漏偵測胎兒為患者的狀況。若有父親突變位點的資訊，則可以輔助比對把關此狀況。

4. 羊水細胞品質不穩定，影響分析過程及時間

一般而言，胎兒檢測的羊水 DNA 品質較血液 DNA 差，也較為破碎，在分析上比血液困難，訊號也比較差，且可能會需要額外培養羊水細胞增加 DNA 的含量。羊水細胞培養的時間及生長狀況難預估，可能影響胎兒報告出具時間。

Reference: Genet Med. 2021 Oct;23(10):1793-1806



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！
創源生技遺傳諮詢團隊專用電子信箱：

gcsupport@gga.asia