

精準的胎兒檢測來自相輔相成的產檢三寶 - NIPT、Karyotype、SNP Array

【摘要】

非侵入性產前染色體篩檢 (Non-invasive Prenatal Test, NIPT; 又稱 Non-invasive Prenatal Screening, NIPS 或 Cell-free DNA testing, cfDNA)、羊水染色體核型分析及羊水SNP染色體晶片 (SNP Array) 是目前產前檢測中，用來做胎兒染色體異常篩檢及診斷的常見工具。本期專刊透過兩個產檢案例，來分享產前檢測乃相輔相成，透過不同檢測間的搭配，更加避免遺漏偵測胎兒異常，提供完整的資訊給孕婦。

1. 一位孕婦雖然高齡，但個人病史及家族史都無異樣，因此選擇了非侵入性產前篩檢 NIPT，檢查結果為第18號染色體三倍體 (Trisomy 18, T18) 高風險，後續抽羊水檢測，驗了核型分析及 SNP晶片檢測。經由檢查，意外發現核型分析雖然無異常，但 SNP晶片結果為第18號染色體單親二體症 (Uniparental Disomy18, UPD18)，所幸 UPD18 未直接導致重大疾病，經過諮詢討論後個案安心產下孩子。產後取得胎盤檢測，證實胎盤帶有 T18。
2. 一位年輕孕婦，個人病史及家族史都無異樣，因 NIPT 結果顯示為第15號染色體三倍體 (Trisomy 15, T15) 高風險，後續做羊水檢測，驗了核型分析及 SNP晶片檢測。其檢查結果在核型分析未見 T15 細胞，在 SNP晶片則看到鑲嵌型 T15 合併第15號染色體雜合性欠缺 (Absence of heterozygosity, AOH) 的現象，顯示胎兒的第15號染色體因三體自救機制 (Trisomy rescue) 導致單親二體症 (Uniparental Disomy15, UPD15)，經過父母血比對確認具母源性第15號染色體單親二體症 (Maternal UPD15)，臨床上為小胖威力症 (Prader-Willi Syndrome)。經過遺傳諮詢後個案決定引產，取得胎盤後亦證實帶有T15。

依本次案例的介紹顯示 NIPT 可作為良好的示警篩檢工具，當然，後續必須經過羊水確診的。不然以案例一而言，沒有抽羊水就無法明確獲得胎兒實際狀況的資訊，會因誤判是胎兒有愛德華氏症而可能引產並扼殺其繼續存活的機會，此外搭配上晶片結果可推測胎兒 (UPD18)與胎盤(T18)的狀態，提供後續臨床照護的參考。以案例二來看，僅做核型分析未做 SNP晶片時，則會以為 NIPT 是偽陽性，胎兒沒有染色體異常，而錯過診斷胎兒是小胖威力症的機會。因此，抽羊水確診時建議可考慮核型分析及 SNP晶片一起搭配檢測，可互相補足彼此檢測極限並獲得完整的胎兒基因體狀態，提供臨床診斷參考。

以此次專刊分享的經驗，我們可以理解，產檢工具並非利用單一檢測就可以確認胎兒的疾病風險，可藉由不同的檢測-NIPT、Karyotype、SNP Array，來達到最好的效益。

【案例】**Case 1**

一對四十歲的高齡夫妻，求助人工生殖技術，利用 IVF 好不容易懷上孩子，因高齡染色體異常疾病風險較大，但夫妻兩人擔心流產風險，且家族史中都沒有遺傳疾病的家族史，所以選擇了抽血做非侵入產前檢測。

客戶在 GA:12⁺⁴ wks 做了 NIPT，結果為 Trisomy 18 愛德華氏症高風險，因經過諮詢了解 NIPT 是從孕婦周邊血液中分析來自胎盤的游離 DNA，因有被告知 NIPT 是一種篩檢工具，並非確診，因此等到了 GA:16 wks 抽取羊水進行染色體核型分析，並且加驗了羊水 SNP 晶片檢測。羊水核型分析結果無異常，而 SNP 晶片結果顯示了羊水檢體在第 18 號染色體具有整條染色體的雜合性缺失 (Absence of heterozygosity, AOH)，報告說明此胎兒為第 18 號染色體單親二體症 (Uniparental disomy, UPD18)。

所謂雜合性缺失並非是少了任何一段染色體片段或基因，而是一種某特定基因型現象的稱呼。所有人類體細胞皆有兩套基因組，分別來自雙親，人們多數基因組上的位置都是一致的，但一小部分存在差異，這些位點被稱為「單核苷酸多態性」(SNP)，若在這些多態性區域上有不同的鹼基組合，則該區域具有雜合性。若某些基因型僅出現相同鹼基組合，則稱之謂「雜合性缺失」。造成 AOH 現象的原因之一即為 UPD，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。

以此個案而言，因第 18 對染色體並未含有銘記基因，經過遺傳諮詢，個案了解 AOH 不表示染色體跟基因有任何結構或數量異常，胎兒致病風險低，因此決定繼續妊娠，經過關懷追蹤，得知個案產檢過程無發現任何異常，足月才剖腹產，小朋友新生兒篩檢亦無任何異常。

後續經過個案同意提供胎盤做比對檢測，我們在胎盤採檢了不同位置的組織，結果顯示胎盤為鑲嵌型，同時有 Trisomy 18 的細胞亦有 UPD 18 的細胞，而臍帶則只有 UPD18。由於 NIPT 主要分析源自胎盤細胞的 DNA，故也證實了 NIPT 的結果 T18 高風險並無錯誤，只是細胞展現了想要活下去的韌性，所以早早開啟了三體自救機制 (Trisomy rescue)，但我們的細胞又聰明又傻，不小心呆萌地踢錯條染色體，所以變成 UPD 了。

然而，當初羊水檢測得知胎兒有 UPD 時，以 UPD 形成機轉來看，便可推測胎盤很可能的確存在有多一條染色體。胎盤帶有染色體異常時，很可能影響胎盤本身功能，可能進而造成胎兒發育問題，故可以在懷孕後期加強對孕婦及胎兒的照護。NIPT 及羊水檢測結果為臨床照護提供了更多面向的資訊。

Case 2

一對 30 歲的夫妻，同樣的沒有家族疾病史，且又不是高齡，因此個案如同一般孕婦先選擇了 NIPT 做為產檢疾病篩檢的前哨，而他們的結果是 Trisomy 15 高風險的警示。因為在第 15 對染色體上有銘記基因，若有 UPD 狀況的話會轉變成小胖威力症候群或天使人症候群，經過遺傳諮詢，客戶接受不僅是羊水核型分析的檢查以確認 T15，也加驗了 SNP 晶片以確認是否有可能有 UPD 的情況。

也好在夫婦有決定要做晶片，因為羊水核型分析的結果顯示未見 T15 的細胞，但在晶片結果則顯示鑲嵌型 Trisomy 15 合併第 15 號染色體雜合性欠缺的現象，進一步比對了父母血，確認具母源性第 15 號染色體單親二體症 (Maternal UPD15)，臨床上為小胖威力症候群。

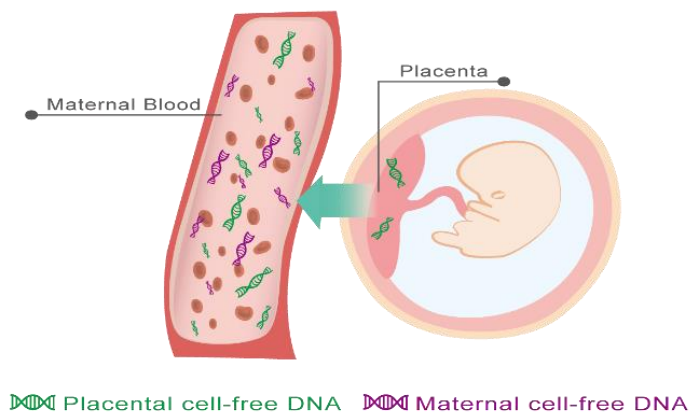
小胖威力症為罕病的一種，經過醫師及遺傳諮詢後，個案決定引產，並同意提供流產物質做後續檢測比對。毫不意外的，我們在胎盤及臍帶皆看到了鑲嵌型的 T15，胎盤中顯示高達 93% 的 T15 細胞，而臍帶僅有約 7% 的 T15 細胞，由於 NIPT 檢測源自胎盤的 DNA，故印證了 NIPT 的示警無誤。

【諮詢討論】

個案比較表格	Case 1	Case 2
年齡	40	30
家族史	無家族疾病史	無家族疾病史
NIPT 結果	Trisomy 18 高風險	Trisomy 15 高風險
羊水染色體核型分析	46,XY	46,XY
羊水晶片	UPD18	14% Mosaic Trisomy 15 合併部分片段 AOH
胎盤檢測	Mosaic T18 / UPD18	93% Mosaic T15 / UPD15
臍帶檢測	UPD18	7% mosaic T15 / UPD15
胎兒風險	單親二體症但無致病性 (可能提高隱性遺傳疾病的機率)	胎兒患有小胖威力症
後續發展	平安出生	引產

1. NIPT 為一種篩檢型檢測，非診斷型檢測

NIPT 是利用孕婦血漿內含微量的胎盤 DNA 來篩檢胎兒是否有染色體異常疾病。胎盤細胞凋亡後的短片段 DNA 會進入母體血液循環，約佔母體血漿 DNA 總量 3-13%¹。一般 NIPT 檢測，母血 DNA 及胎盤 DNA 乃混在一起檢驗的。NIPT 檢測結果可能反應胎盤或母體的染色體結果，並不直接等於胎兒染色體狀況。其準確度受多重因子影響，包含：胎盤染色體組成、雙胞胎妊娠、母體用藥、



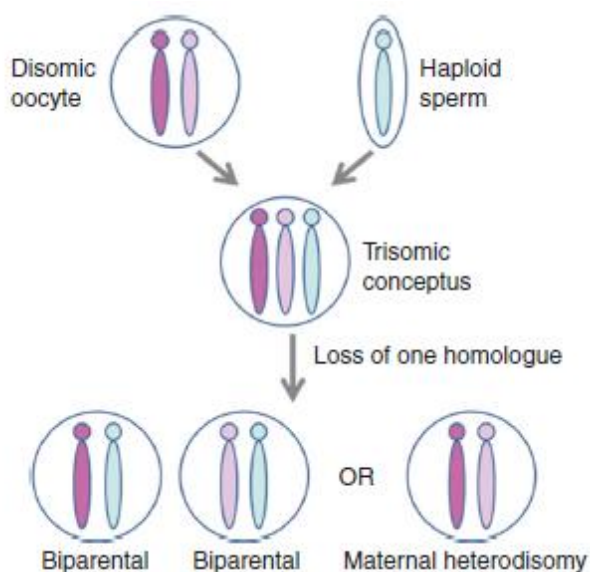
母體染色體組成、母體健康狀況等等，故 NIPT 為篩檢檢測，存在偽陰或偽陽的可能性。若 NIPT 為高風險示警，仍需搭配診斷式檢測以了解胎兒實際狀況，如：透過羊膜穿刺採集羊水所進行的檢測，由於羊水內含有直接從胎兒身體掉落的細胞，故能直接診斷胎兒染色體結果。

同步呼應，美國食藥署 FDA 近期針對 NIPT 檢測發表的提醒聲明，"Genetic Non-Invasive Prenatal Screening Tests May Have False Results: FDA Safety Communication"。內文提到，NIPT 檢測是篩檢式檢查，這表示 NIPT 檢測可能只會告訴受檢者胎兒具有某些遺傳異常的風險。此檢測並不是診斷性檢查。FDA 建議孕婦在決定進行這些檢測之前，與遺傳諮詢醫護人員討論 NIPT 檢測的好處和風險。在對懷孕做出任何決定之前，應與遺傳諮詢醫護人員討論 NIPT 檢測的結果。醫護人員等提供資訊者，應瞭解使用篩檢式檢測的風險和侷限性，不應單獨使用 NIPT 的結果來診斷染色體（遺傳）異常或疾病，需進而搭配確診工具。

2. 若 NIPT 高風險，但羊水染色體核型分析為正常，不代表一定 NIPT 絕對偽陽或錯測錯誤，可能受限採檢檢體或檢測工具而無法偵測到存在的異常染色體。NIPT 反應胎盤染色體組成，可能存在胎盤侷限性鑲嵌型。

NIPT 所分析的 DNA 主要來自於胎盤及母體本身。故分析中所偵測的異常染色體訊號，可能源自於胎盤或母體，胎兒不一定都帶有此染色體異常，且可能需要特定檢測方法才有辦法偵測。如此次案例所示，NIPT 所偵測到的異常染色體，有可能僅是胎盤自身的細胞異常，但胎兒無異常，即所謂的胎盤侷限性鑲嵌型 (Confined placental mosaicism, CPM)。換句話說，雖然胎兒染色體數量正常，但也因為胎盤細胞本身存在有多一條異常染色體，進而導致 NIPT 為高風險結果。

3. 三倍體是如何變成 UPD 的?



Picture Source: *Genetics in Medicine* (2020) 22:1133–1141.

這個就要講到所謂的三體自救機制 (Trisomy rescue) 了。一對染色體是一條來自爸爸，而另一條來自媽媽。三體自救是一種遺傳學機制，含有三條同一號碼染色體的受精卵，可能會於細胞分裂過程中將其中多的一條染色體丟失，以便形成常見的二倍體染色體補體。但是，如果丟錯條了，細胞就困了……例如，若一開始為三條 15 號染色體，一條為父源，兩條為母源。經錯誤的三體自救，其中父源染色體丟失，只留下兩條母源 15 號染色體，其結果便是 15 號染色體母源單親二體症，也就會導致臨床上所見的小胖威力症。

4. 每條染色體的單親二體症，都一定會致病嗎？

不一定唷~要看上面有沒有銘記基因 (imprinting gene)。在一般二倍體生物體細胞的基因組中，一半來自母親，一半來自父親，並且通常等位基因中來自雙方的基因型都能表現。但有些基因稍微不那麼一樣，只有來自特定親源的基因才得以表達，而不遵從孟德爾定律。這種依靠單親傳遞某些遺傳學性狀的遺傳現象，叫做遺傳銘記 (genetic imprinting)。目前已證實有致病銘記基因的染色體包含：chr 6, 7, 11, 14, 15, and 20。如果是這些染色體單親二體症就會致病，涵蓋的疾病包括 Transient neonatal diabetes mellitus, Silver–Russell syndrome, Beckwith–Wiedemann Syndrome, Temple syndrome, Kagami–Ogata syndrome, Angelman syndrome, Prader–Willi syndrome, Pseudohypoparathyroidism Ib。

<可同時參考『創源遺傳諮詢專刊第 009 期_Uniparental Disomy』對 UPD 形成機轉及疾病做進一步了解>

5. 染色體核型分析跟染色體晶片相輔相成，互相補強。

因為三體自救機制後留下的實際上是兩條完整的染色體，單親二體症在染色體數目及結構上並無異常，但其異常狀況乃因兩條染色體都是來自同一親源。因此若抽羊水時僅做羊水染色體核型分析，其結果僅能偵測染色體數量上及結構上變化，但無法偵測單親二體症。若沒有同時做羊水 SNP 晶片檢測，就無法藉由晶片上特有的 SNP 探針針對基因型做分析，那就會看不到單親二體症的存在，與正確的診斷擦身而過。而晶片對偵測低比例鑲嵌有較弱的敏感度，若是羊水內異常細胞比例過低，含量小於 10% 是羊水 SNP 晶片的檢測極限，沒有做核型分析是很難被偵測到的，也是有可能錯過此鑲嵌型的診斷。

【總結】

綜觀現在染色體檢測，絕大部分孕婦都較能接受 NIPT 檢測，整合以上討論，我們可以理解到 NIPT 是一種篩檢工具，比起初唐、二唐等篩檢，是目前準確度最高的示警檢測，但仍需搭配後續完整的診斷工具，才能了解妊娠整體的全貌。

以此文中案例可看到，如果誤以為 NIPT 結果能夠做為診斷，後面沒有抽羊水做任何診斷性的檢測，第一對夫妻的胎兒可能一開始就會被當作是愛德華氏症，不知道他其實很想活下去努力把自己的細胞救起來了，就直接剝奪了其生存的權利；倘若僅做染色體核型分析，在第二對夫妻的案例中，會錯失發現單親二體症的機會。在核型分析無異常的狀況下而誤以為 NIPT 是偽陽性，反而帶著對 NIPT 的誤解以及認為胎兒染色體正常的期待，鑄下不可挽救的後果生下患病兒童。透過 SNP 晶片可以補足核型分析無法診斷的單親二體症，提高異常檢出率。但晶片也有檢測上的限制，例如低比例鑲嵌及染色體結構上的異常，就需由核型分析補足。

又，以文中案例而言，就是因為後續抽羊水進行診斷，所使用的兩種檢測方法，其結果

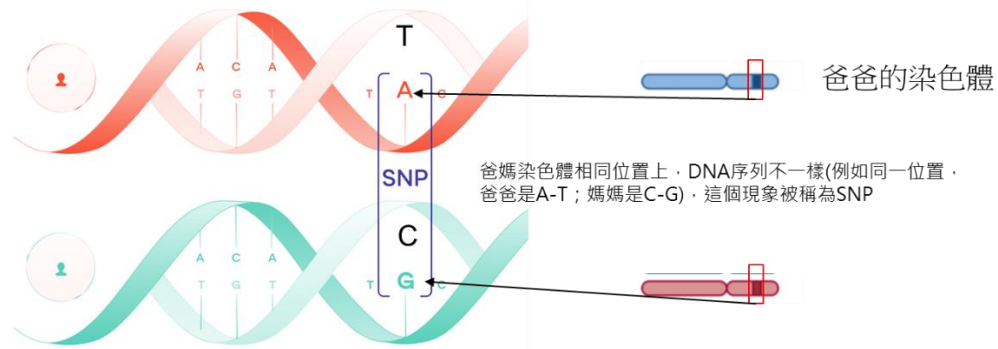
互相補強，透過晶片特有的 SNP 探針偵測 UPD 的存在，進而得以反推胚胎細胞施展了三體自救的機制，凡走過必留下痕跡，我們也在後續收到胎盤並檢測確有染色體三倍體存在的證明，若要全盤了解細胞們在胚胎發生過的故事，必須仰賴 NIPT+染色體核型分析+SNP 晶片的相輔相成，這樣才能獲得產前檢測的最大效益，做出對後續妊娠最好的決策。

Reference:

1. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):e31-e37.
2. Diagnostic testing for uniparental disomy: a point to consider statement from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* (2020) 22:1133–1141
3. <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/genetic-non-invasive-prenatal-screening-tests-may-have-false-results-fda-safety-communication> <Accessed: 5/31/2022>

【SNP 晶片如何偵測/判讀 AOH 呢?】

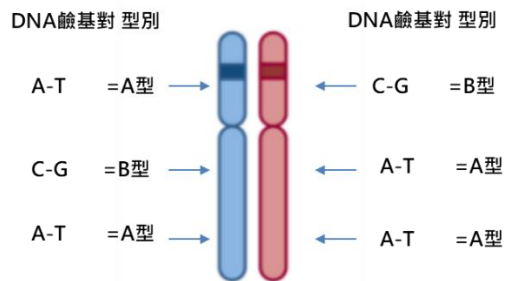
這邊，就要先解說 SNP 晶片的 SNP 是甚麼啦！文章前面有提到人們多數基因組上的位置都是一致的，但一小部分存在差異，這些位點被稱為「單核苷酸多態性」(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)，也就是說染色體上有些區域，雖然是同一位置，每個人的 DNA 序列都可能不一樣。這些位點的變異並不會致病，是人群中正常的多態性變化。



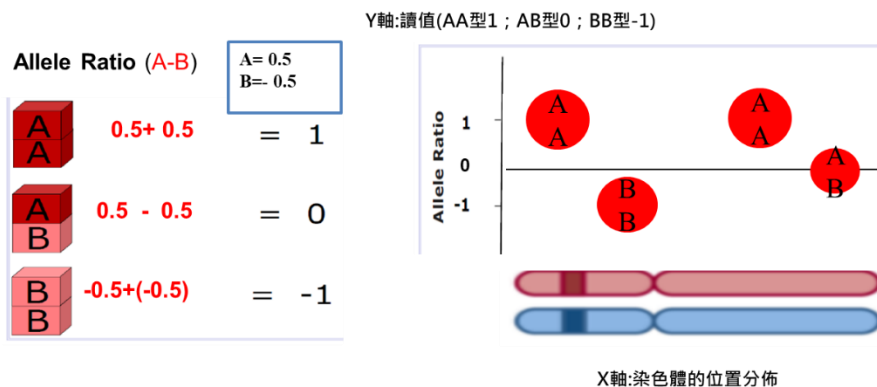
胎兒的染色體一條來自於爸爸，一條來自於媽媽。(一紅一藍)。

假設我們定義染色體特定位置的 DNA 位點如為 A-T 時就叫做 A 型。如為 C-G 時就叫做 B 型。

因此我們可以發現每一條染色體上的任意位置只有 A 或 B 型兩種可能

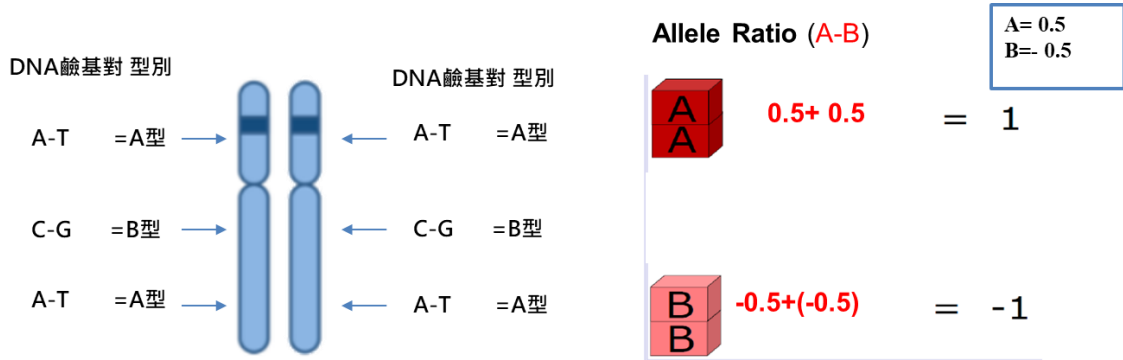


因 SNP 晶片的探針可以表現對偶基因型態，如果把兩條染色體(一條來自爸爸的；一條來自媽媽的)擺放在一起看時，就會發現在分析圖上會有三種訊號，即一對染色體上同位置相對應基因型是 AA、AB 或 BB。

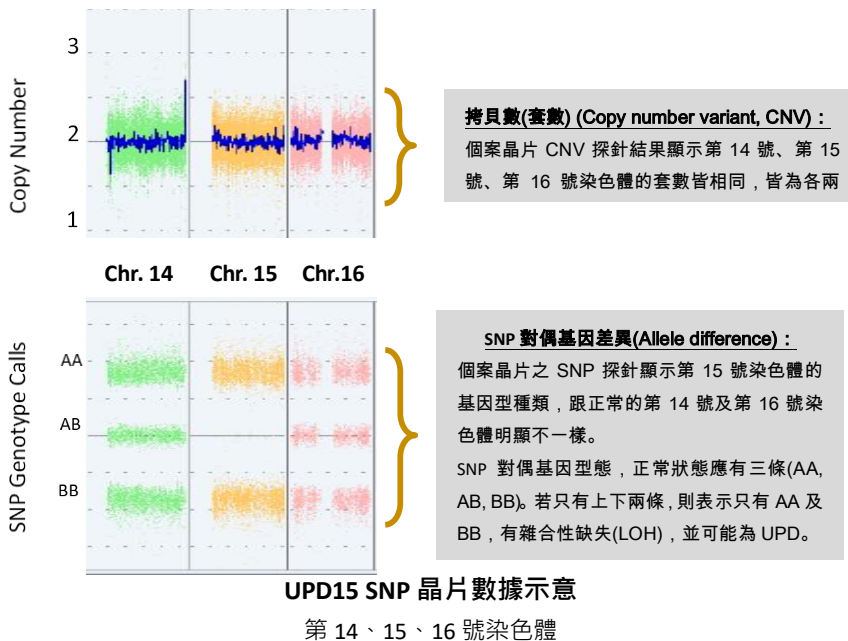


【SNP 晶片如何偵測/判讀 AOH 呢?】

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)，則稱為雜合性缺失現象 (Absence of heterozygosity, AOH)。



造成 AOH 現象的原因之一即為 UPD，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。



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