

隱藏的家族風險 -罕見隱性疾病帶因

【摘要】

本期專刊做帶因篩檢的案例分享 -- 一對年輕健康夫妻，雖然個人病史及家族史都無異樣，但因為想要多為成立家庭做準備，選擇進行多疾病帶因篩檢檢測。經由檢查，意外發現雙方各是不同罕見疾病的帶因者，在諮詢討論後也更了解他們生下患病孩子的風險。

藉由個案故事，延伸做遺傳諮詢討論，並也同時回顧美國婦產科醫學會2017年發表對於帶因篩檢的聲明。

【案例】

一對二十歲出頭的年輕夫妻，新婚不久後準備開始成立家庭。雖然夫妻兩人身體健康，且家族史中都沒有患有罕見疾病的家人，但夫妻希望能在懷孕前能更了解自己身下患有罕見遺傳疾病的孩子的風險，所以雙方選擇抽血做多疾病帶因篩檢。

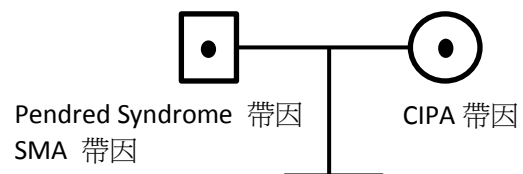
檢測結果出乎意料！

先生的帶因篩檢結果：於兩個不同基因上各有一個突變- SLC26A4 基因及 SMN1 基因。

- SLC26A4 基因和 Pendred Syndrome（彭德萊綜合症）相關，是一個會造成內耳結構異常、聽損及甲狀腺腫大的隱性遺傳疾病。
- SMN1 基因和 Spinal Muscular Atrophy（SMA；脊髓性肌肉萎縮症）相關，是一個會造成神經細胞無法正常運作並逐漸凋零，進而導致嚴重甚至致死性的肌肉無力的隱性遺傳疾病。

妻子的帶因篩檢結果：於 NTRK1 基因上帶有一個突變。

- NTRK1 基因和 Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis（CIPA；先天性痛覺不敏感合併無汗症）相關，此病症是感覺不敏感與自律神經性病變的罕見類型，疾病特徵包含無法感受到疼痛跟溫度、少汗或無汗、部分患者可能有過動、情緒不穩或智能障礙。



此對夫妻有三種不同疾病需要考量。因為夫妻本身健康，且各基因上僅帶有一個突變，故僅是這些疾病的帶因者。(患者會在此基因上會同時有兩個致病變異。)由於這些病症皆為體染色體隱性遺傳疾病，故只要夫妻非同一種疾病的帶因者，則下一代患病風險低。

疾病	先生 帶因篩檢結果	妻子 帶因篩檢結果	子代 患病風險
Pendred syndrome	帶因	陰性	低
Spinal Muscular Atrophy	帶因	陰性	低
Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis	陰性	帶因	低

<在不影響本專刊著重討論的方向下，省略或替代部分個案細節，以維護個資安全。>

【諮詢討論】

1. 多疾病帶因篩檢檢測，能夠一次篩檢多種單一基因異常導致的隱性遺傳疾病，藉由偵測夫妻帶因狀態以更了解下一代患病風險。高風險的夫妻可以進一步選擇進行不同孕產前檢測，及早知道胚胎或胎兒是否患病。

2. 個案夫妻之子代患病風險低 — 因為三種疾病皆為隱性遺傳疾病，只要夫妻其中一方非該疾病帶因者，則子代患病風險低。

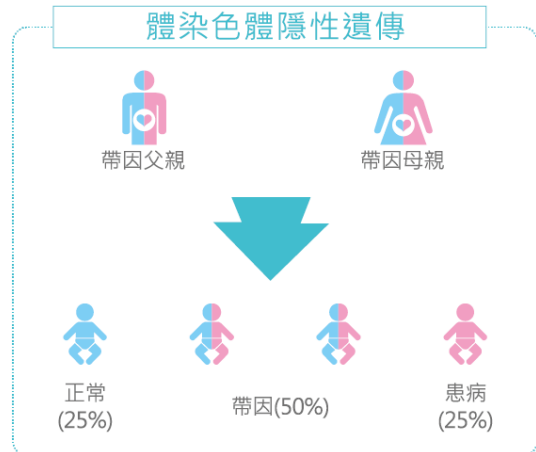
- 只要夫妻其中一方之同疾病帶因篩檢結果為「陰性」，則下一代患病風險降低。

3. 個案夫妻之子代患病的風險降低，但不是零風險。

- 未帶因的夫妻，其胎兒亦有可能發生自發性突變導致患病。

- 因為疾病致病機轉不同及分子檢測平台限制，大部分疾病帶因篩檢檢測的檢出率非百分之百。也就是說，有小部分的疾病帶因者，其體內帶有的致病突變位點非常特殊，已超出現下例行帶因篩檢技術能力的偵測範圍，故其帶因篩檢結果會呈現「陰性」，可能會被遺漏。

4. 帶因者的小孩，也有 1/2 (50%) 的機率成為帶因者。帶因者一般沒有臨床症狀，無需特別改變兒科照護。但帶因者有生殖風險，故可於將來準備懷孕前，和醫師討論適合配偶或胚胎/胎兒進行的檢測。



5. 若夫妻雙方恰為同一疾病的帶因者（即夫妻雙帶因），則屬高風險，每一胎有 1/4(25%) 的機率會患病。家屬可以選擇懷孕期間的絨毛膜/羊水檢測，或懷孕前的胚胎著床前基因診斷，特別針對該疾病做檢測，便可在孩子出生前即早知道患病狀況，以提早做準備或選擇。

● 懷孕前：可以選擇人工生殖（*In vitro* fertilization, IVF）合併胚胎著床前診斷

（Preimplantation genetic diagnosis, PGD；現行新名稱又稱 Preimplantation genetic testing for monogenic disorder, PGT-M）。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。

● 懷孕期間：可以透過絨毛膜或羊水檢體，針對該疾病進行胎兒單一基因檢測，了解胎兒患病與否。

6. 此類單一基因異常導致的隱性遺傳疾病

➤ 需以分子檢測技術專門針對疾病相關之特定基因做深入篩檢

➤ 無法由例行胚胎著床前染色體篩檢(Preimplantation genetic screening, PGS；現行新名稱又稱 Preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A)、染色體核型分析(chromosomal analysis or karyotype)或染色體晶片(array)篩查 -- 此三項檢測技術之解析度無法篩檢單一基因異常

7. 帶因者的血親也可能是帶因者，並可能生下有患病的小孩。夫妻雙方的家人，若準備懷孕，亦可考慮做帶因篩檢以了解自身的生殖風險。



【專科學會建議指南】



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

COMMITTEE OPINION

Number 690 • March 2017

Committee on Genetics

This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics in collaboration with committee members Stephanie Romero, MD, Britton Rink, MD, Joseph R. Biggio Jr, MD, and Davenax N. Saller Jr, MD. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine

美國婦產科醫學會 (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 於2017年三月份，提出了一份焦點為「基因體醫學世代的帶因篩檢」(“Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine”)的委員會意見聲明。

帶因篩檢可以偵測臨床上沒有症狀，但事實上為特定隱性遺傳疾病帶因者的健康人。由於這些帶因者有較高的風險會生下患病的小孩，所以帶因篩檢的結果可以讓準爸媽更了解自

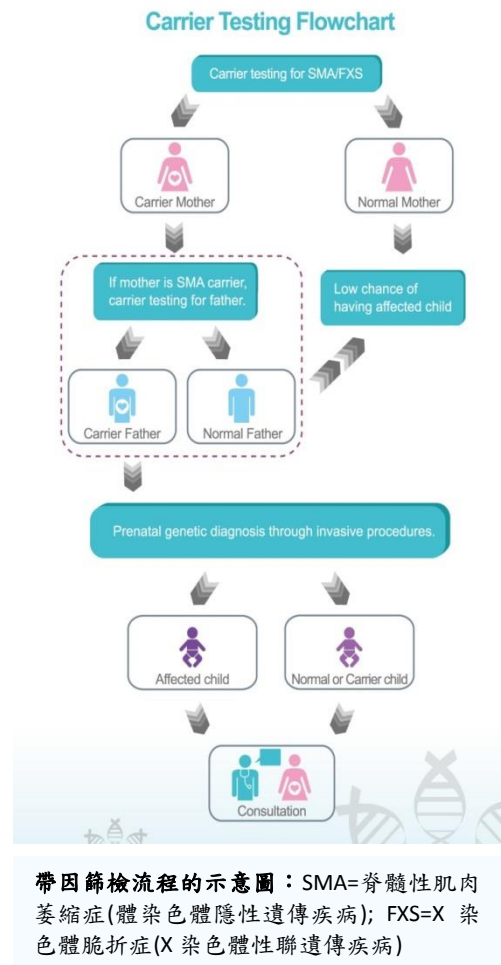
己後代的患病風險，並根據本身的信仰及價值觀來選擇孕產前或產後的檢測項目及照料方式，也可以對日後的醫療或人生管理做更全面的規劃。

除了傳統僅依照種族背景決定帶因篩檢的疾病項目的做法外，ACOG 現在也接受泛種族帶因篩檢 (panethnic carrier screening) 和多疾病帶因篩檢 (expanded carrier screening) 做為孕產前帶因篩檢的選擇。

所有考慮懷孕或已懷孕的個案或夫妻皆適合接受帶因篩檢。

血緣關係較近的夫婦，其後代患有隱性遺傳疾病的風險較一般人高，亦可考慮接受帶因篩檢。

不論雙親帶因篩檢的結果為何，仍然建議進行新生兒篩檢。



American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee opinion No. 690: Carrier screening in the age of genomic medicine. Obstet Gynecol. 2017 Mar;129(3):e35-e40.

<可同時參考『創源遺傳諮詢專刊第 010 期_帶因篩檢』對此 ACOG 帶因篩檢聲明做進一步了解>



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