

## - 羊水染色體核型分析 & 羊水晶片，結果不相符？ - - 專題系列 (1)：羊染正常，羊晶異常 -

羊水染色體核型分析（羊染）及羊水晶片檢測（羊晶）是現行產前診斷中常見的工具，兩檢測皆是用來評估胎兒染色體狀況，但各有不同的檢測範圍及極限（參見第 7 頁），各司其職並相輔相成，綜合評估以得知胎兒染色體全貌。

由於檢測方法學不同，羊染及羊晶檢測結果偶爾會不相符，例如：其一檢測結果正常，但另一結果異常，這往往可能增加臨床諮詢及接受度上的困難。

我們分析比對 ~4200 例產前檢體同時進行兩平台檢測的結果，並將以專題系列形式，針對各類羊染及羊晶結果不一致的情況做探討、案例分享及遺傳諮詢提點。

專題系列 - 主題 1：羊水染色體正常，羊水晶片異常（本期專刊）

專題系列 - 主題 2：羊水染色體異常，羊水晶片正常（敬請期待）

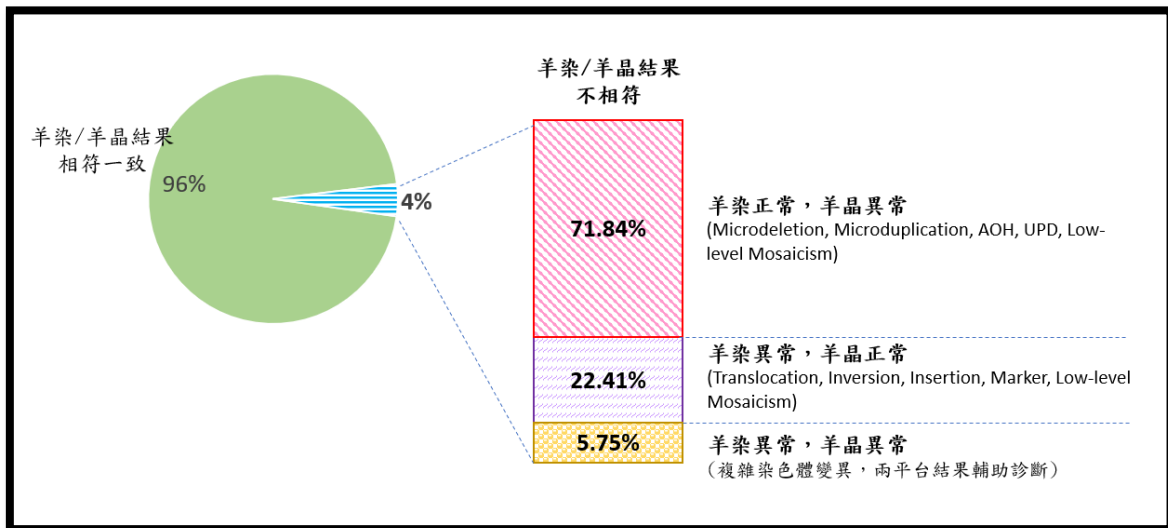
專題系列 - 主題 3：羊水染色體異常，羊水晶片異常，但怎麼不一樣？（敬請期待）

細究兩檢測結果不相符狀況，多數歸因於檢測平台本身的極限，而非檢測失誤。這也說明兩檢測相互補足之重要性。就像拼拼圖一樣，當每一塊拼圖都到位時，才能看到最完整的圖案。人類染色體的變異常常常是複雜的，各方資訊都到位時，才能更理解個體的染色體全貌。若送檢院所、染色體分析檢測單位及晶片檢測單位，能即時獲得資訊且充份地溝通討論，藉由各面向資訊的整合，更能理解胎兒染色體異常實際狀況及其臨床重要性，才能傳遞完整的資訊給醫師及受檢者進行遺傳諮詢，以讓醫護人員及家屬在擁有完整的資訊下，做最合適的照護規劃及妊娠選擇。

## 【羊染羊晶結果不相符？】

此次平比在既定時間區間內，約~4200 例同時有做羊染及羊晶的檢體。(案例僅以時間做篩選條件，未受限其他因素，如：年齡、受檢原因等)。其中 96% 的個案，兩檢測結果相符一致，同時為正常、或同時為相同異常。(如圖)

圖：平比同一個案羊染及羊晶結果



然而，有約 4% (~170 例) 的案例，其羊染及羊晶結果不相符 — 其中一檢測結果為正常，另一檢測結果為異常的狀況、或是兩檢測結果皆為異常，但異常狀況不一致。這些結果不相符的個案中，有約 72% 為「羊染正常但羊晶異常」之案例。細究羊晶所額外偵測的異常如下，皆為羊染之檢測極限或實驗組織差異：

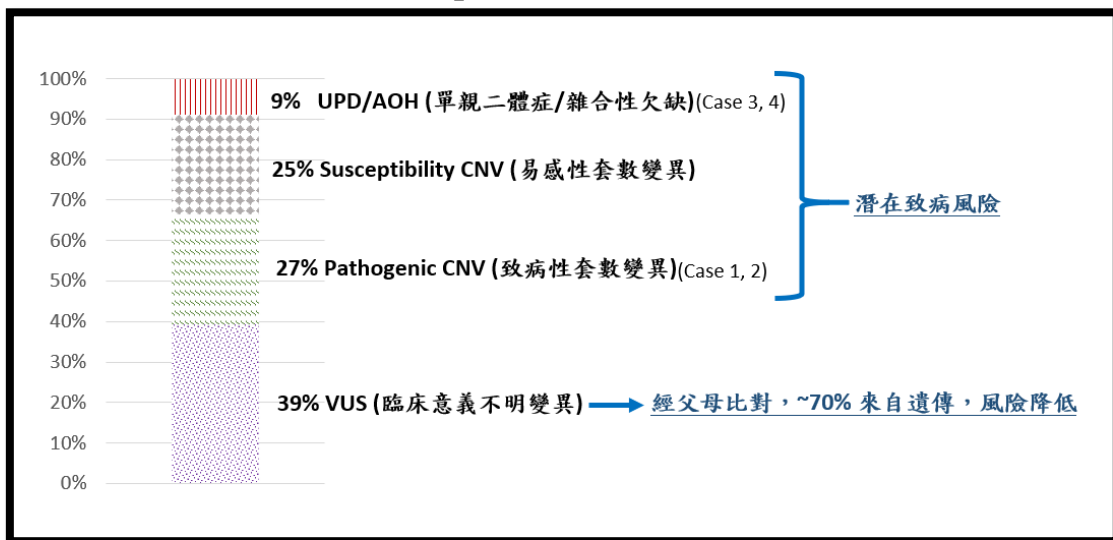
- 微小片段變異 Copy Number Variant (CNV) (即微小片段擴增或缺失 microduplication or microdeletion)
- 基因型態異常的單親二體症 Uniparental Disomy 或雜合性欠缺 Absence of Heterozygosity
- 培養細胞 (羊染) 及未培養細胞 (羊晶) 檢體組織差異的鑲嵌型染色體異常

**【當胎兒羊染結果為正常，但羊晶結果為異常，晶片異常片段的臨床重要性？胎兒一定有風險嗎？】**

若將「羊染正常但羊晶異常」族群，以晶片所測得的異常片段之臨床致病性做分類，約有~60%為臨床有潛在致病風險的變異（如圖），包含：

- 1) Pathogenic CNV：已知致病性變異，如：22q11.2 deletion 迪喬治氏症候群。（如第 4 頁 Case 1、第 5 頁 Case 2）
- 2) Susceptibility CNV：易感性變異，臨床異常表現具不完全外顯率，從無症狀、輕微至嚴重症狀皆可能，如：15q11.2 deletion、16p13.11 duplication 等
- 3) UPD/AOH：雜合性欠缺，可能跟單親二體症相關，或提升隱性遺傳疾病的可能。（如第 6 頁 Case 3、Case 4）

圖：已知「羊染正常且羊晶異常」之個案，羊晶結果依異常片段臨床致病性分類



有~40%的案例（如圖），胎兒帶有臨床意義不明的變異 (Variant of Unknown Significance, VUS)，表示該變異目前於文獻上資料有限，致病性與否仍屬未知。經由完整的父母血液晶片比對，實驗室統計約有七成的個案，其胎兒之變異乃遺傳自健康的父母，實屬家族性遺傳變異，胎兒風險降低。若父母本身帶有微小片段變異，每一胎都有 50%的機率傳給下一胎，對後續生育風險及檢測安排都有影響。

SNP Array 羊晶檢測延伸閱讀：

✓ 創源遺傳諮詢專刊第 006 期 SNP 晶片產前篩檢 及父母血液比對

Absence of Heterozygosity/Uniparental Disomy 延伸閱讀：

✓ 創源遺傳諮詢專刊第 009 期 SNP Array UPD

✓ 創源遺傳諮詢專刊第 014 期 精準的胎兒檢測 產檢案例分享





## 【案例分享】

### Case 1 – 羊染羊晶綜合判斷，診斷超音波/染色體性別不一致

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：高齡
- ◇ 羊水染色體結果：正常 46,XX
- ◇ 羊水晶片結果：異常 Xp22.33 2Mb microdeletion + Yp11.2 2Mb microduplication
- ◇ 綜合風險及檢測意義：
  - 羊染為正常女性。羊晶同時發現兩個微小片段變異，於 X 染色體偵測微小片段缺失，並同時偵測有 Y 染色體擴增。
  - X 染色體的缺失區域包含 ARSE 基因，乃點狀軟骨發育不良(Chondrodysplasia Punctata 1, X-linked)之致病基因。不過因為胎兒有兩條 X 染色體，但僅有一條有此缺失，故胎兒應僅為疾病帶因者。
  - Y 染色體擴增區域涵蓋 SRY(sex-determining region Y)基因，為決定睪丸發育的主要基因。
  - 合併胎兒羊染及羊晶結果綜合評估，羊染偵測兩條 X 染色體，但羊晶意外偵測含有 SRY 序列。推測最可能為胎兒有 X、Y 染色體上的不平衡轉位(unbalanced translocation)，即胎兒的其中一條 X 染色體連接著一小段本應出現於 Y 染色體的片段。
  - 臨床上的重要性，可能導致胎兒雖有兩套 X 染色體但有男性生殖器之發育狀況，即性別發展相關疾病 (46,XX disorders of sex development)。臨床著重高層次超音波檢查，確認胎兒生殖器發育，染色體性別跟超音波性別會不一致！
  - 而胎兒若有 X、Y 染色體上的不平衡轉位(unbalanced translocation)，有可能為遺傳自父親，即父親帶有 X、Y 平衡性轉位。若父親有平衡性轉位，本身無健康異常，但每胎皆有可能有性別發展相關疾病。需追蹤胎兒父親染色體是否有轉位，以評估下胎風險。

<< 微小片段缺失及擴增，本來便不是染色體核型分析解析度能偵測的異常，故羊染為正常。

羊染結合羊晶綜合判讀，才能找到胎兒超音波異常的致病原因。並能輔助家族遺傳性評估，協助探討下胎風險及做家庭規劃。>>

## Case 2 – 晶片診斷家族性疾病，輔助下一胎及其他家族成員檢測

- 羊膜穿刺受檢原因：高齡
- 羊水染色體結果：正常 46,XX
- 羊水晶片結果：異常 Xq21 1Mb microdeletion
- 綜合風險及檢測意義：
  - 羊染為正常女性。羊晶於 X 染色體發現 1Mb 的微小片段缺失，影響 ATP7A 基因。
  - ATP7A 基因和 Menkes 氏症候群相關，影響體內銅代謝。相關症狀包含：肌張力低下、神經發展異常、癲癇、毛髮異常等。若無即早治療，患者可能三歲前過世。
  - 此疾病為 X 染色體連鎖之隱性遺傳，此女胎為帶因者。
  - 經比對家長血液晶片，確認此變異遺傳自母親，故母親亦為此疾病帶因者，生育風險提高。下一胎若為女胎有 1/2 (50%) 機率為此疾病之帶因者，若為男胎有 1/2 (50%) 機率為此疾病之患者。

### 下胎檢測：

- 羊水染色體結果：正常 46,XY
- 羊水晶片結果：異常 Xq21 1Mb microdeletion
- 綜合風險及檢測意義：
  - 羊染為正常男性。羊晶於 X 染色體發現相同 1Mb 的微小片段缺失，即已知家族性的 Menkes 氏症候群。胎兒為患者。

<< 微小片段缺失及擴增，本即非染色體核型分析能偵測的範圍，故羊染為正常。羊染搭配羊晶提高異常檢出率。

透過胎兒羊晶及父母血液晶片比對，發現家族性遺傳疾病。夫妻後續的每一胎都有家族性遺傳疾病之風險，可考量產前羊晶規劃或人工生殖胚胎檢測規劃。

而此家族性遺傳疾病資訊對於其他備孕中的家人，也很重要。完整的資訊及諮詢，提供整個家族後續照護及規劃方向。 >>



### Case 3 – 晶片診斷致病性 UPD 疾病

- 羊膜穿刺受檢原因：超音波異常
- 羊水染色體結果：正常 46,XX
- 羊水晶片結果：異常 Paternal UPD(14)
- 綜合風險及檢測意義：
  - 羊染為正常女性。羊晶偵測 Paternal UPD(14)(第 14 號染色體父源單親二體症)。
  - 父源性 UPD(14)臨床症狀包含：胎兒時期羊水過多、腹腔壁缺損、外觀異常、骨骼異常、中至重度智能障礙等。符合胎兒超音波現象。
  - UPD 多為隨機發生，非家族遺傳性，下胎復發風險低。

<< UPD 疾病不造成染色體數量上的異常，無法以染色體核型分析偵測，故羊染為正常。羊染搭配羊晶提高異常檢出率。透過羊晶找到胎兒超音波異常的致病原因，並輔助遺傳性評估，協助探討下胎風險。 >>

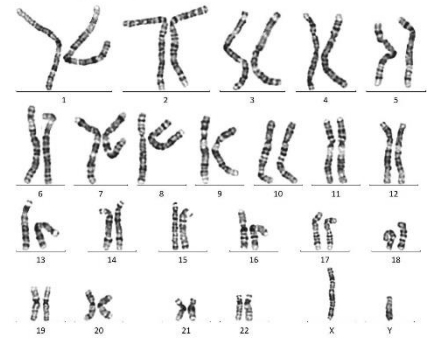
### Case 4 – 晶片診斷非致病性 UPD

- 羊膜穿刺受檢原因：高齡、產前染色體篩檢異常
- 羊水染色體結果：正常 46,XY
- 羊水晶片結果：異常 UPD(18)
- 綜合風險及檢測意義：
  - 羊染為正常男性。羊晶偵測 UPD(18) (第 18 號染色體單親二體症)。
  - 經比對文獻，並沒有發現直接由 UPD(18) 所造成的病症。
  - 然，此現象可能提高位在第 18 號染色體上隱性遺傳疾病的發生機率。若出生後，有兒科發展異常，可加強探討和第 18 號染色體相關的隱性遺傳疾病。

<< UPD 疾病不造成染色體數量上的異常，非染色體核型分析解析度能偵測的範圍，故羊染為正常。並非所有染色體 UPD 皆導致臨床異常。產前檢測輔助兒科照護。 >>

**【染色體核型分析 vs. 染色體晶片檢測 檢測範圍及極限各不相同  
相輔相成 綜合評估胎兒風險】**

傳統染色體核型分析以培養的細胞，利用顯微鏡及專業人士的肉眼觀察，針對染色體數量及結構做分析，可以偵測染色體數量異常疾病，大片的擴增或缺失、及結構上變化 (如：轉位、倒轉、插入)。由於是以每個細胞獨立觀察，故能夠有效偵測低比例的鑲嵌型異常。



圖片來源：繼承婦產科



圖片來源：創源生技

晶片檢測主要針對染色體基因的總劑量做分析，檢測基因套數的數量變異。若晶片平台含有 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) 探針，則除了能偵測基因套數外，更能針對特定位點的基因型態做判斷--能額外偵測染色體或基因數量正常但會因親源異常而導致的疾病，如：單親二體症 (Uniparental Disomy, UPD)。

羊染及羊晶檢測結果不相符，多數可歸因於實驗方法學及分析平台解析度的不同。晶片解析度高於染色體核型分析，能夠有效輔助產前診斷，美國婦產科醫學會 (ACOG)，於 2013 便建議胎兒有超音波異常的高風險個案，以晶片檢測做為首要評估。一般風險的產前個案，亦可於做侵入性檢測時同時進行晶片分析，以增加異常檢出率。

	染色體核型分析	SNP 晶片
染色體套數變異 (如:唐氏症、愛德華氏症、巴陶氏症等)	○	○
染色體微片段異常所致疾病 (如:狄喬治氏症、威廉氏症、裘馨氏肌肉萎縮症等)		○
單親同二體症所致疾病 (如:小胖威力症、天使症、貝克威思-威德曼綜合症等)	×	○
全三倍體	○	○
平衡性結構變異 (如:轉位、倒轉、插入)	○	×



## 諮詢小幫手

1. 羊染與羊晶各有檢測強項及弱項，各司其職並相輔相成，綜合評估提高產前胎兒異常的檢出率。
  - ◇ 染色體核型分析
    - 檢測範圍：染色體大片段數量及結構變異
    - 檢測極限：無法偵測微小片段擴增或缺失、及單親二體症
  - ◇ 晶片檢測
    - 檢測範圍：染色體大片段及微小片段變異、單親二體症（若含有 SNP 探針）
    - 檢測極限：無法偵測結構變異、或低比例染色體鑲嵌
2. 羊染正常時，羊晶所偵測的異常多數乃是羊染解析度下無法測得的變異，非任一檢測失誤。
3. 微小片段擴增或缺失的致病性，取決於涵蓋片段大小及影響基因。
4. 部分微小片段變異目前臨床意義不明，透過父母血液比對來釐清胎兒風險，及提供完整諮詢資訊。若證實家族性遺傳，除了可協助判斷胎兒風險外，亦會影響此對夫妻下一胎的生育風險及檢測規劃。
5. UPD 疾病，不造成染色體數量或結構上的改變，故染色體核型分析無法驗出。含有 SNP 探針的晶片因為可以偵測特定位點的基因型態，故可藉由父母及胎兒 SNP 晶片比對偵測親源異常的 UPD 疾病。



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](mailto:gcsupport@gga.asia)