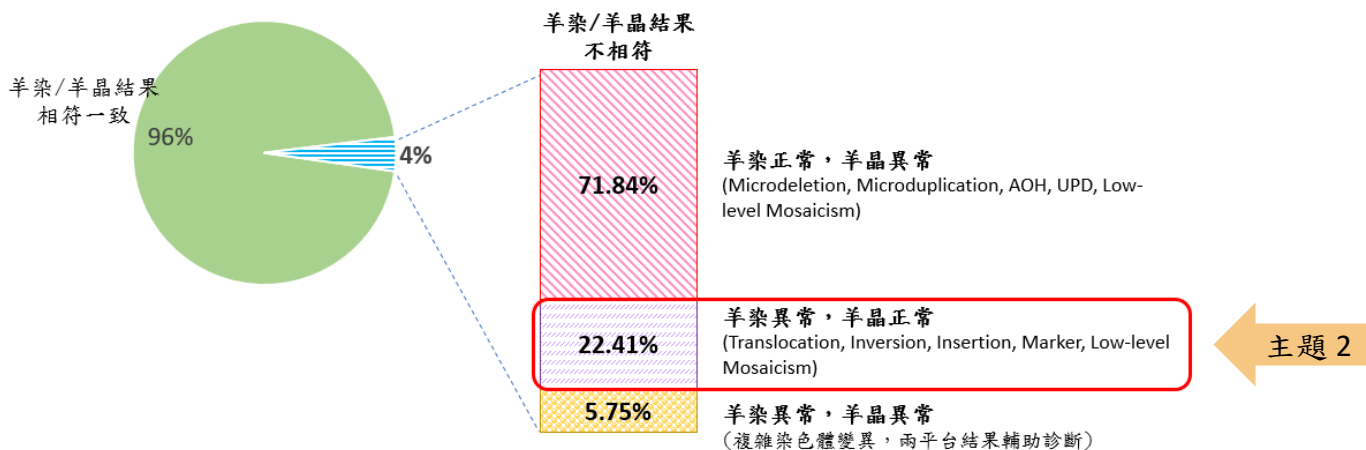


原創源生技因企業版圖擴大, 自 2023 年 6 月 16 日起更名為訊聯基因數位(股)公司

## - 羊水染色體核型分析 & 羊水晶片, 結果不相符? - - 專題系列 (2): 羊染異常, 羊晶正常 -

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, 各司其職並相輔相成, 綜合評估以得知胎兒染色體全貌。

此專題系列共分析比對 ~4200 例產前檢體同時進行兩平台檢測的結果, 並探討各類羊染及羊晶結果不一致的情況。接續上期, 本期專刊著重於主題 2: 羊水染色體異常, 羊水晶片正常, 並以案例分享的方式探討兩種檢測結果不一致的情況以及遺傳諮詢要點。



### 前期《主題 1: 羊水染色體正常, 羊水晶片異常》重點回顧

羊染正常但羊晶異常的案例, 大多是因為羊染檢測的極限或檢體培養差異所致, 而羊晶所額外偵測的異常如下:

- 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)檢體差異的鑲嵌型染色體異常

若以晶片所測得的異常片段之臨床致病性做分類:

- ~60%為臨床有潛在致病風險的變異
- ~40%的胎兒帶有臨床意義不明的變異, 經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

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

「羊染異常但羊晶正常」族群，依據其染色體異常的結果，常見以下三種類型：

1. 平衡性的染色體結構改變：包含平衡性轉位(balanced translocation)、平衡性倒轉(balanced inversion)、平衡性插入(balanced insertion)
2. 標記染色體(marker chromosome) (詳見 p.6)
3. 低比例的鑲嵌型(low-level mosaicism)染色體

圖：「羊染異常但羊晶正常」之個案，依據其染色體異常的分類及占比



當羊水染色體發現異常時，往往會再透過父母的血液染色體分析，進一步確認異常的染色體為遺傳性的或是自發性變異，加做羊水晶片可以再確認異常的區域及斷點(breakpoint)周遭是否有微小片段的缺失(microdeletion)或是擴增(microduplication)，以進一步了解異常的區域是否涵蓋重要的基因以及已知致病性的變異。

若羊水晶片結果為正常時，大多可推測染色體的變異未帶有微小片段的缺失或擴增，抑或是染色體分析可見的標記染色體(marker chromosome)不具有真染色質區域(euchromatin)或是由不具遺傳活性的衛星序列(satellite sequences)所構成，因不帶有重要的或是致病性的基因，胎兒異常的風險通常較低。

羊染羊晶檢測相輔相成，羊染可見的結構性變化可藉由羊晶協助釐清來源及組成，再搭配父母血液的染色體比對，進一步確認變異的遺傳性，綜合評估可大大降低此胎胎兒的風險，也可讓懷孕中的媽媽更為安心。

SNP Array 羊晶檢測延伸閱讀：

- ✓ 創源遺傳諮詢專刊第 002 期 產前遺傳諮詢案例分享
- ✓ 創源遺傳諮詢專刊第 017 期 羊染羊晶不相符?-專題系列 (1)：羊染正常，羊晶異常

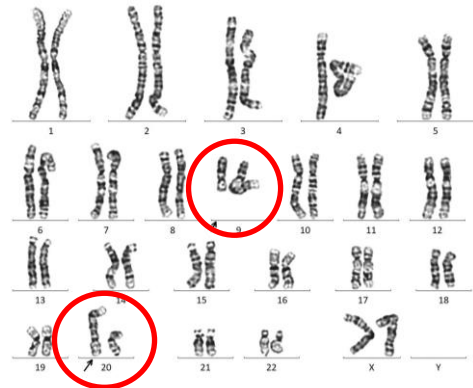




## 【案例分享】

### Case 1 – 染色體轉位

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：高齡
- ◇ 羊水染色體結果：46,XX,t(9;20)(q21;p13) mat
- ◇ 羊水晶片結果：正常
- ◇ 綜合風險及檢測意義：



圖片來源：繼承婦產科

- 羊水染色體顯示為 46 條染色體，其中一條 9 號染色體的長臂 q21 和 20 號染色體短臂 p13 發生互相交換的情形，經確認遺傳自媽媽。
  - 因染色體無法排除微小的染色體異常，因此加做羊水晶片可用以確認染色體轉位的斷點(breakpoint)區域是否有微小的片段缺失或擴增。
  - 羊晶結果為正常的整倍體染色體，表示染色體轉位的斷點(breakpoint)周遭未帶有微小的片段異常，染色體的結果屬於平衡性的轉位，胎兒風險較低。
- ◇ 當父母也帶有相同的染色體平衡性轉位時：
- 透過父母血液染色體比對可以知道父母是否也帶有相同的平衡性轉位。
  - 此對夫妻可能同時伴有多次流產、不易懷孕等病史。
  - 雖此胎兒的臨床風險較低，但每一次懷孕都有較高的妊娠異常風險。
  - 可以以人工生殖的方式，透過胚胎著床前染色體篩檢(Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy, PGT-A)排除非平衡性染色體異常的胚胎進行植入。

## Note

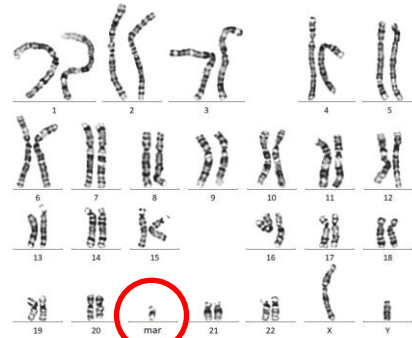
因羊染無法判定轉位的斷點(breakpoint)是否涉及微小的片段缺失或擴增，羊晶未測得異常，可說明染色體的轉位未帶有缺失或擴增，屬於平衡性的變異。同時透過父母血液的染色體分析，確認此為遺傳性的平衡性轉位，因此此胎兒風險較低。

但此對夫妻每次妊娠，都有可能因獲得不平衡的染色體變異，導致胎兒有過多或過少的基因，而有早期流產或是具有嚴重異常的可能。

## Case 2 – 標記染色體

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：高齡
- ◇ 羊水染色體結果：47,XY,+mar pat
- ◇ 羊水晶片結果：正常
- ◇ 綜合風險及檢測意義：

- 羊染為男性染色體並帶有一個標記染色體 (marker chromosome)。
- 進一步比對父母血液染色體，媽媽為正常女性染色體組成，而爸爸也帶有標記染色體，表示標記染色體為遺傳性的。
- 羊水晶片結果顯示無異常，可說明此標記染色體未帶有重要基因及致病片段，胎兒風險較低。

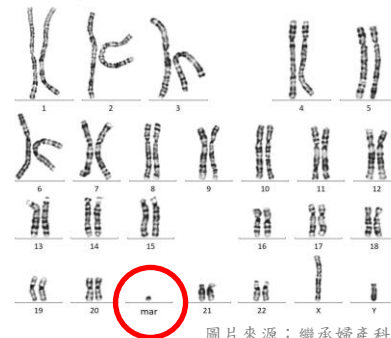


圖片來源：繼承婦產科

## Case 3 – 標記染色體低比例鑲嵌

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：高齡
- ◇ 羊水染色體結果：47,XY,+mar dn[8]/46,XY[14]
- ◇ 羊水晶片結果：正常
- ◇ 綜合風險及檢測意義：

- 羊染為男性染色體，22 個細胞中有 8 個細胞帶有一個標記染色體 (marker chromosome)，屬於鑲嵌型，並經父母血液染色體確認此標記染色體為自發性變異。
- 晶片結果顯示無異常，可推測此標記染色體可能未帶有重要基因及致病片段。
- 但因晶片偵測低比例鑲嵌的靈敏度較低，無法直接排除標記染色體 (marker chromosome) 帶有重要基因但因鑲嵌比例低而未測得，進一步搭配詳細的超音波檢查及完善的產前追蹤，可協助降低胎兒異常的風險。



圖片來源：繼承婦產科

## Note

當羊染檢測帶有標記染色體或鑲嵌型標記染色體時，可比對父母血液的染色體分析，確認是否為遺傳性的標記染色體，再透過晶片檢測得以確認標記染色體是否涵蓋重要基因或是致病的片段，以輔助臨床評估此胎兒及評估下胎的風險。

若晶片未測得異常，此標記染色體可能源自於不具遺傳物質的衛星序列 (satellite sequences) 或是異染色質區域 (heterochromatin)，胎兒風險相對低。但也有可能因鑲嵌比例低於晶片靈敏度而無法偵測，若能合併詳細的超音波檢測及完善的產檢追蹤，更能降低胎兒異常的風險。

### Case 4 - 可能由細胞培養造成的鑲嵌異常

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：高齡
- ◇ 羊水染色體結果：47,XY,+20[5]/46,XY[26]
- ◇ 羊水晶片結果：正常
- ◇ 綜合風險及檢測意義：

- 羊水染色體結果顯示 31 個細胞中有 5 個細胞具有 3 條 20 號染色體，其餘 26 個細胞為正常男性染色體，屬於 20 號染色體三倍體鑲嵌型(mosaic trisomy 20)。
- 羊晶結果未發現第 20 號染色體的異常，表示未培養的羊水 DNA 其 20 號染色體三倍體的細胞少於平台可偵測的極限，羊染結果可能為細胞培養所產生的變異(cultured artifact)。



圖片來源：繼承婦產科

#### ◇ 20 號染色體三倍體鑲嵌型(mosaic trisomy 20)：

20 號染色體三倍體鑲嵌型(mosaic trisomy 20)是產前羊水或是絨毛膜染色體檢測時經常發現的三倍體，約占產前檢出鑲嵌型的 16%，大多是因為細胞培養所產生的變異(cultured artifact)。

鑲嵌比例的高低也是影響評估胎兒風險的重要指標，據文獻統計鑲嵌比例<40%的案例僅有 4%的案例具有異常的表徵。

若孕中期詳細的超音波檢查為正常，胎兒異常的風險推估<10%，但若胎兒有子宮內生長遲滯(Intrauterine fetal growth restriction, IUGR)等超音波異常的情形，可能需更進一步釐清胎兒是否有其他異常的可能，例如：單親二體症(uniparental disomy, UPD)。

#### Reference:

- Bianca S, et. al. Prenatally detected trisomy 20 mosaicism and genetic counseling. *Prenat Diagn.* 2005 Aug;25(8):725-6. doi: 10.1002/pd.1232. PMID: 16049996.
- Peter A. Benn, *Genetic Disorder and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment.* ISBN: 978-1-118-98152-8. John Wiley & Sons; P. 226-227
- James PA, et. al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 20 in New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002 Nov;42(5):486-9. doi: 10.1111/j.0004-8666.2002.00486.x. PMID: 12495091.
- Chen CP, et. al. Low-level mosaic trisomy 20 without uniparental disomy 20 at amniocentesis in a pregnancy associated with a favorable outcome, cytogenetic discrepancy between uncultured amniocytes and cultured amniocytes and perinatal progressive decrease of the aneuploid cell line. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023 May;62(3):466-469. doi: 10.1016/j.tjog.2023.03.010. PMID: 37188456.

## Note

產前羊水染色體檢測或是絨毛膜染色體檢測發現 20 號染色體三倍體鑲嵌型(mosaic trisomy 20)並非罕見，常見為細胞培養所產生的變異(cultured artifact)，非胎兒實際帶有 20 號染色體三倍體變異，通常胎兒風險較低。

不同於其他染色體三倍體，產前檢出 20 號染色體三倍體鑲嵌型的案例，追蹤至胎兒出生，>90%的案例皆無異常，因此產前搭配完善的胎兒檢查追蹤及遺傳諮詢，胎兒異常的風險可大幅降低。

## 知識小補充-標記染色體

### ◇ 什麼是標記染色體 (marker chromosome)？

標記染色體為一種結構異常的染色體，通常缺乏明顯的條帶形式(banding pattern)，較難以透過傳統的染色體分析識別來源。標記染色體可以透過其他的檢測方法區分組成及來源，例如：基因晶片(microarray)、螢光原位雜交技術(FISH, Fluorescence in situ hybridization)等。

約 70%帶有標記染色體的個案屬於自發性(*de novo*)變異，而 30%來自家族性遺傳。若父親或母親帶有相同的標記染色體且無任何的臨床表徵或症狀，可表示此標記染色體影響較小。但若為自發性變異的標記染色體，則需要進一步確認是否帶有其他的基因或致病的片段[1]。

### ◇ 標記染色體 (marker chromosome)的來源？

根據研究，86%的標記染色體源自近端著絲點染色體(acrocentric chromosomes)，也就是第 13、14、15、21、22 號染色體。其中約有 65%源自於第 15 號染色體，7%源自於第 13、14、21、22 號染色體[2]。

當晶片檢測未測得致病性異常時，可推測標記染色體源自於近端染色體的著絲點(centromere)、異染色質區域(heterochromatin)而非真染色質區域(euchromatin)[3]或是為不具遺傳活性的衛星序列(satellite sequences)所構成[4]，而此類型的標記染色體臨床風險較低。

#### Reference:

[1]Jafari-Ghahfarokhi H, et. al. Small supernumerary marker chromosomes and their correlation with specific syndromes. *Adv Biomed Res.* 2015 Jul 27;4:140. doi: 10.4103/2277-9175.161542. PMID: 26322288

[2] Liehr T. *Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC): A Guide for Human Geneticists and Clinicians.* ISBN 978-3-642-20766-2. Springer; 2011. P. 17

[3]Hu S, et al. Molecular delineation of *de novo* small supernumerary marker chromosomes in prenatal diagnosis, a retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023 Jan;62(1):94-100. doi: 10.1016/j.tjog.2022.06.018. PMID: 36720559.

[4] Nahid IglesiasDanesh Moazed (2017) Heterochromatin: Silencing repetitive DNA *eLife* 6:e29503.



## 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	晶片檢測
檢測範圍	染色體大片段數量及結構變異、低比例染色體鑲嵌或是異染色質區域(heterochromatin)	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	無法偵測微小片段擴增或缺失、單親二體症	無法偵測結構變異、低比例染色體鑲嵌或是異染色質區域(heterochromatin)

2. 羊晶正常而羊染異常時，常見原因為**染色體平衡性的結構改變、標記染色體(marker chromosome)**，或是**低比例鑲嵌(low-level mosaicism)**。
3. **晶片可輔助確認染色體異常的斷點(breakpoint)**周遭是否有微小的片段缺失或擴增，也可以協助**確認異常染色體的來源與組成**。
4. 當羊染發現標記染色體，而晶片檢測未測得異常時，**標記染色體可能源自於近端染色體的著絲點(centromere)、異染色質區域(heterochromatin)或是為不具遺傳活性的衛星序列(satellite sequences)所構成**，臨床風險較低。
5. **晶片無法檢出低比例的染色體鑲嵌**，羊染檢出低比例鑲嵌型的染色體異常而羊晶正常時，可能因異常的細胞低於晶片靈敏度而無法偵測或為細胞培養所產生的異常，可搭配詳細的產前檢查與追蹤，以降低胎兒風險。
6. 父母血液的染色體分析有助於評估羊染異常的遺傳性，並進一步釐清此胎兒風險及下胎風險。



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！  
 訊聯基因遺傳諮詢團隊專用電子信箱：

[gcsupport@gga.asia](mailto:gcsupport@gga.asia)