

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 (3)：羊染異常，羊晶異常，但怎麼不一樣

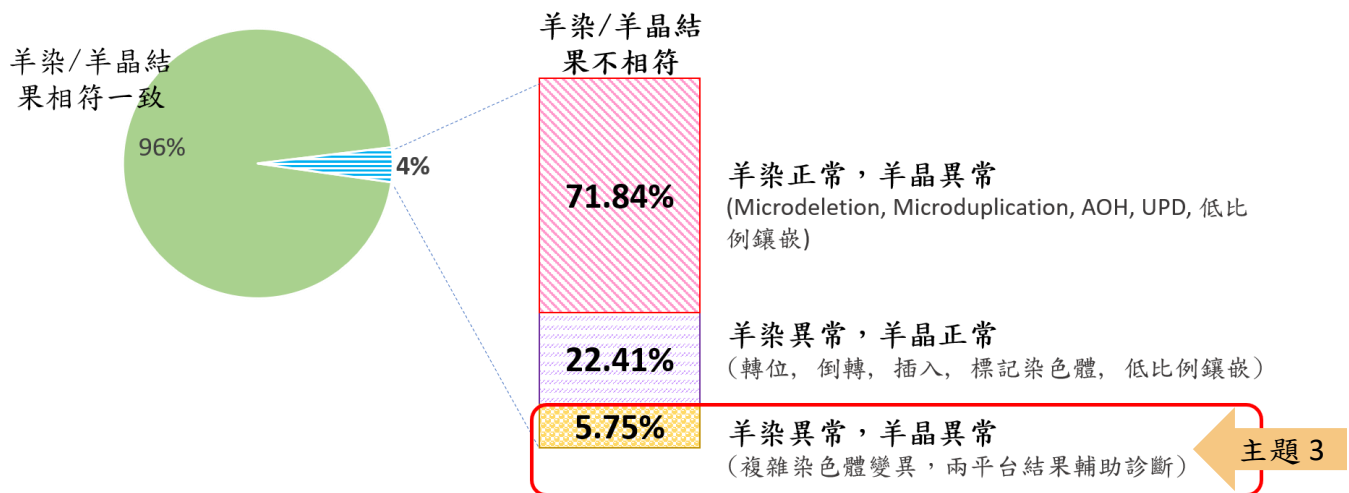
羊水染色體核型分析（羊染）及羊水晶片檢測（羊晶）是現行產前診斷中常見的工具，兩檢測皆是用來評估胎兒染色體狀況，但各有不同的檢測範圍及極限，各司其職並相輔相成，綜合評估以得知胎兒染色體全貌。

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 3：羊水染色體異常，羊水晶片異常，但怎麼不一樣。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。

專題系列 - 主題 1：羊水染色體正常，羊水晶片異常（第 017 期）

專題系列 - 主題 2：羊水染色體異常，羊水晶片正常（第 018 期）

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（本期專刊）



因羊水染色體與羊水晶片各有檢測強項與弱項，如羊水染色體具備偵測結構性變異與低比例鑲嵌的優勢，而羊水晶片則擅於檢測微小片段變異以及單親二體症（若具備 SNP 探針），好比兩者各掌握染色體資訊的部分拼圖，若能將兩者手中的拼圖結合，對於窺視染色體全貌有莫大的幫助，也能提供更完整的資訊給醫師與受檢者，協助評估胎兒的臨床風險與照護規劃，若是再整合父母比對所獲得的遺傳模式，可進一步與受檢者探討當下與未來的妊娠風險。

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(UPD)或雜合性欠缺 Absence of Heterozygosity(AOH)
- 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

前期《主題 2：羊水染色體異常，羊水晶片正常》重點回顧

羊染異常但羊晶正常的案例，大多是因為羊晶檢測的極限或檢體培養差異所致，而羊染能額外偵測的異常如下：

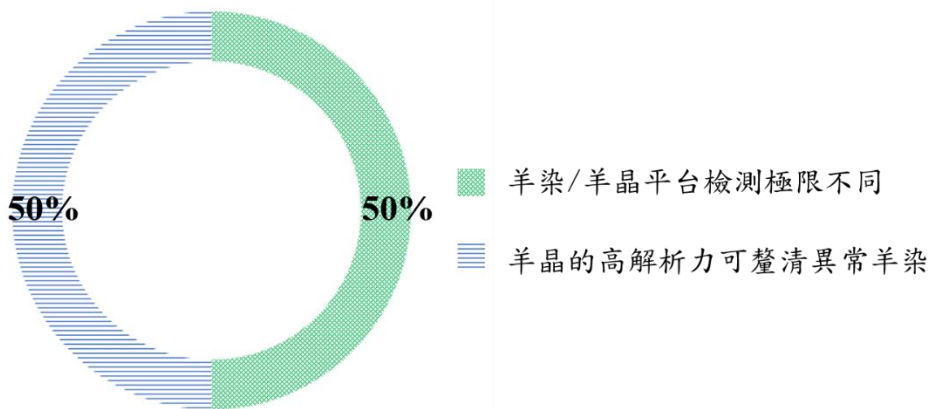
- ~74%為平衡性的染色體結構變異：包含平衡性轉位(balanced translocation)、平衡性倒轉(balanced inversion)、平衡性插入(balanced insertion)
- ~13%屬於晶片探針無法偵測的標記染色體(marker chromosome)
- ~13%為低比例的染色體鑲嵌(low-level mosaicism)

**【當胎兒羊染結果與羊晶結果皆異常，
異常的臨床重要性？如何解讀兩種異常？】**

羊染羊晶皆異常且「兩平台檢測結果不一致」的族群，大致可分為兩種類型：

1. **羊染/羊晶平台檢測極限不同**：此類型源自檢體培養需求或檢測能力差異，如羊染需要培養細胞才能完成核型檢測，若檢體具鑲嵌組成可能隨著培養過程而改變比例；至於帶有 SNP 探針的羊晶在分析染色體套數外，還能夠檢測雜合性欠缺(AOH)。
2. **羊晶的高解析力可釐清異常羊染**：若羊染觀察到標記染色體或不明片段，羊晶可以協助釐清染色體來源；而羊染觀察到的結構變異，羊晶可以輔助確認重組區域是否帶有微小片段變異，以評估臨床嚴重性。

圖：「羊染羊晶異常且不相符」之個案，依據異常分類及占比



當羊染/羊晶結果的鑲嵌比例不同，或是羊晶沒有觀察到羊染發現的鑲嵌現象時，可能是兩平台對於培養過程的差異，或是低比例的鑲嵌超出羊晶檢測極限，綜合羊染/羊晶結果可進一步了解胎兒染色體鑲嵌的狀況，以評估臨床的風險。

當羊染觀察到結構變異或標記染色體時，結合羊晶可以確認變異的區域及斷點 (breakpoint) 周遭是否有微小片段的缺失或擴增，並檢視涉及的重要基因或致病片段。

羊染羊晶檢測相輔相成，羊染觀察的染色體變異可藉由羊晶釐清來源與套數變異；若是再搭配父母比對確認變異的遺傳來源，能進一步了解此胎臨床與下胎再發風險。

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 009 期 Uniparental Disomy 單親二體症
- ✓ 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
- ✓ 創源遺傳諮詢專刊第 018 期 羊染羊晶不相符？-專題系列 (2)：羊染異常，羊晶正常





【案例分享】

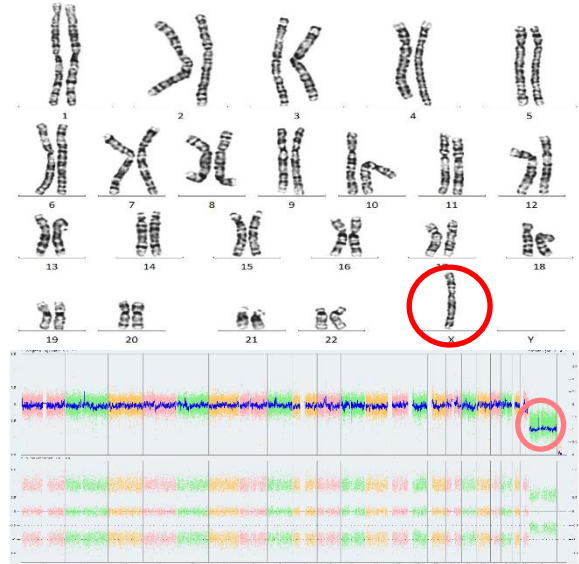
羊染/羊晶平台檢測極限不同

Case 1 - 染色體鑲嵌異常

晶片呈現 100%透納氏症

核型呈現 85%透納氏症

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：
高齡、母血唐氏症篩檢高風險
- ◇ 羊水染色體結果：45,X[17]/46,XX[3]
- ◇ 羊水晶片結果：arr(X)x1
- ◇ 綜合風險及檢測意義：
 - 羊染顯示 45,X
臨床上為透納氏症(Turner syndrome)
 - 羊水染色體結果顯示 20 個細胞中有 17 個細胞僅有 1 條 X 染色體，其餘 3 個細胞為正常女性染色體，屬於鑲嵌型透納氏症(mosaic Turner syndrome)。
 - 透納氏症相關症狀包含：身材矮小、先天性心臟病、卵巢功能早衰等，若提早給予生長激素治療，有機會改善身材矮小等症狀。
 - 羊水晶片於 45,X 比例呈現 100%，與羊染 45,X 鑲嵌比例 85%不一致。



圖片來源：繼承婦產科/訊聯基因

Note

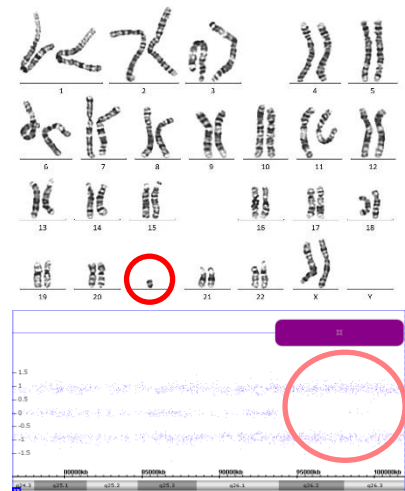
當檢體由不同類型的細胞組成，生理上稱之為鑲嵌（以此案為例，核型由 45,X 與 46,XX 兩種細胞組成，45,X 在 20 個細胞中占 17 個，鑲嵌比例為 $17/20=85\%$ ），鑲嵌檢體的正常/異常細胞生長各有快慢，培養過程可能是羊染/羊晶在鑲嵌比例不一致的主要原因。

羊晶會直接萃取羊水細胞的 DNA，並在晶片呈現羊水細胞綜合平均後的染色體數量，因過程不需要培養較能呈現羊水檢體當下的鑲嵌比例，但細胞組成比例太低時可能會超出晶片檢測極限；羊染則需先培養羊水細胞，再透過顯微鏡觀察群落中各羊水細胞的染色體分布，可呈現實際細胞種類組成，但可能受培養過程影響鑲嵌比例。

Case 2 - 晶片釐清標記染色體與偵測 UPD 疾病

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：高齡、非侵入性胎兒染色體檢測高風險(Trisomy 15 high risk)
- ◇ 羊水染色體結果：
47,XX,+mar dn[107]/46,XX[14]
- ◇ 羊水晶片結果：
arr[GRCh38]
15q26.1q26.3(93,559,772_101,857,114)x2 hmz mat
- ◇ 綜合風險及檢測意義：

- 羊染顯示胎兒由 47,XX,+mar 與 46,XX 鑲嵌組成，其中 88%帶有來源不明的標記染色體。
- 羊水晶片並未偵測到套數變異，推測標記染色體來自異染色質(heterochromatin)或晶片探針未覆蓋處區域，而羊水晶片檢測出 15 號染色體長臂尾端具有雜合性欠缺(AOH)，透過父母晶片比對證實胎兒的兩條 15 號染色體皆遺傳自母親，臨床上屬於小胖威利症。
- 小胖威利症狀包含過度攝食、發展遲緩、輕度至中度智能障礙等。
- 由於雜合性欠缺並不涉及染色體套數差異，此異常實屬核型檢測極限，若 SNP 晶片發現此類異常，可透過父母 SNP 晶片比對釐清雜合性欠缺區域是否源自單親二體症。



圖片來源：繼承婦產科/訊聯基因

Note

胎兒核型在顯微鏡下檢測有時會多一條來源不明染色體，此未知染色體稱之為標記染色體，羊晶由分布在染色體重要片段的數千數萬探針組成，可以協助釐清標記染色體是否帶有重要基因或致病片段，綜合父母比對結果可了解標記染色體的遺傳模式，進一步評估胎兒臨床風險與下胎再發機率。

當胎兒在 SNP 晶片檢測發現第 6、7、11、14、15、20 號染色體有雜合性欠缺(AOH)，可以透過父母 SNP 晶片比對釐清是否為單親二體症(UPD)所導致，由於雜合性欠缺不涉染色體片段與數量的變異，若使用一般的染色體晶片如 aCGH 可能因平台檢測限制而無法檢出。此案胎兒經父母 SNP 晶片比對檢出之小胖威利症，可於產前時期提供醫師與父母諮詢並提早準備。

綜合產前檢測結果推測，早期胚胎應接收到 2 條卵子未分離的 15 號染色體(nondisjunction)，導致 15 號染色體有 3 條並啟動自救但未完全成功(incomplete trisomy rescue)，最終排出父親的 15 號染色體且殘留重組後的 15 號染色體片段，造成胎兒母源性單親二體症[UPD(15)mat]且帶有標記染色體。

羊晶的高解析力可釐清異常羊染

Case 3 – 核型出現未知片段

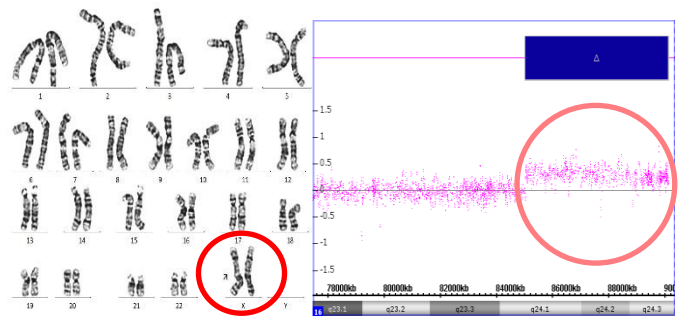
- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：羊染異常、母血唐氏症篩檢高風險
- ◇ 羊水染色體結果：46,X,add(X)(p22.3) dn
- ◇ 羊水晶片結果：

arr[GRCh38] 16q24.1q24.3(84,994,042_90,088,654)x3

圖片來源：繼承婦產科/訊聯基因

- ◇ 綜合風險及檢測意義：

- 羊染為女性染色體，但 X 染色體 p22.3 區域多出一未知片段。
- 晶片結果顯示 16 號染色體 q24.1q24.3 區域具有 5 Mb 擴增片段，涵蓋 OMIM 基因數量高達 56 個。
- 此擴增片段臨床症狀包含出生體重輕、肌肉張力低下、運動性遲滯等。
- 綜合評估推測，羊染於 X 染色體上觀察到的未知片段應源自於 16 號染色體 q24.1q24.3 擴增區域。



Case 4 – 核型出現未知片段

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：羊染異常
- ◇ 羊水染色體結果：46,XX,add(12)(q24.3) mat
- ◇ 羊水晶片結果：

arr[GRCh38]

12q24.32q24.33(125,986,090_132,190,036)x3 mat,

12q24.33(132,193,735_133,200,976)x1 mat

圖片來源：繼承婦產科/訊聯基因

- ◇ 綜合風險及檢測意義：

- 羊染為女性染色體，但 12 號染色體 q24.3 區域多出一未知片段。
- 晶片結果顯示 12 號染色體 q24.32q24.33 區域具有 6.2 Mb 的片段擴增，q24.33 區域則具 1 Mb 的片段缺失，兩變異片段的臨床意義尚不明確，有可能源自家族遺傳。
- 透過母親核型與晶片比對，確認胎兒的片段變異皆遺傳自母親。
- 綜合評估推測，羊染於 12 號染色體 q24.3 觀察到的未知片段應來自同條染色體重組的內部擴增而來，羊晶則顯示該斷點伴隨 1 Mb 的片段缺失。

Note

羊水染色體解析度大約落在 5-10 Mb 並仰賴染色體分析專家在顯微鏡下以肉眼判讀，若羊染異常無法分析來源時，可透過解析度較高且電腦判讀的晶片釐清片段來源，確認異常片段是否涵蓋重要基因或致病區域，再綜合父母比對確認異常片段的遺傳性，可進一步了解此胎臨床與下胎再發風險。

Case 5 – 平衡性倒轉&標記染色體來源

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：羊染異常
- ◇ 羊水染色體結果：

47,XY,inv(16)(p11.2q24),+mar dn

- ◇ 羊水晶片結果

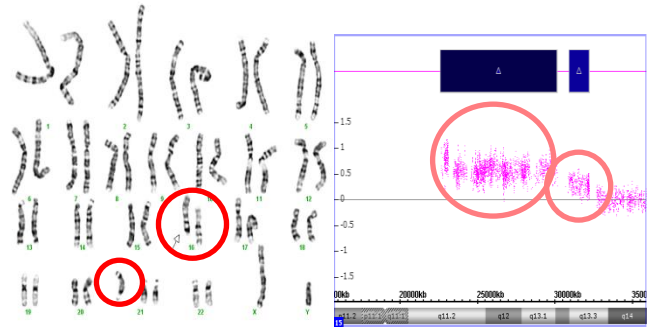
arr[hg19]

15q11.2q13.2(22,770,421_30,386,399)x4,

15q13.2q13.3(30,913,573_32,444,261)x3

- ◇ 綜合風險及檢測意義：

- 羊染為男性染色體，但 16 號染色體 p11.2q24 區域倒轉並帶有標記染色體。
- 羊水晶片顯示 15 號染色體 q11.2q13.2 區域具有 3 倍擴增，q13.2q13.3 區域具有 2 倍擴增。
- 此變異臨床上屬於 chromosome 15q11-q13 duplication syndrome，症狀包含發育遲緩、智能障礙、自閉症等。
- 綜合評估推測，羊染觀察到的標記染色體應來自於 15 號染色體 q11.2q13.3 擴增片段，至於晶片未發現 16 號染色體有片段異常，推測羊染觀察的 16 號染色體倒轉為平衡性。



圖片來源：繼承婦產科/訊聯基因

Case 6 – 非平衡性倒轉

- ◇ 羊膜穿刺受檢原因：高齡、羊染異常

- ◇ 羊水染色體結果：

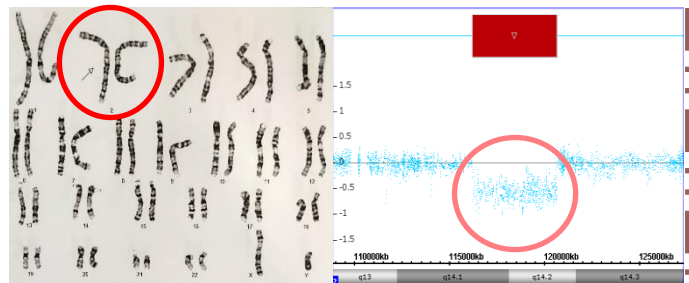
46,XY,?inv(2)(q14.1q14.3) dn

- ◇ 羊水晶片結果：

arr[hg19] 2q14.1q14.2(116,917,157_121,341,281)x1

- ◇ 綜合風險及檢測意義：

- 羊染為男性染色體，但 2 號染色體 q14.1q14.3 區域疑似倒轉。
- 羊水晶片顯示 2 號染色體 q14.1q14.2 區域具有 4.4 Mb 的片段缺失，涵蓋 12 個 OMIM 基因。
- 文獻曾報導涵蓋此片段以上缺失的患者具生長遲緩、腦部異常等症狀。
- 綜合評估推測，2 號染色體疑似倒轉的斷點有片段缺失，應屬非平衡性。



圖片來源：繼承婦產科/訊聯基因

Note

染色體分裂時有機率發生結構性重組（如轉位、倒轉等），若重組斷點出現小於 5-10 Mb 的片段變異可能超出核型檢測極限無法檢出，可透過晶片釐清染色體片段的套數變異是屬於「平衡性」（不涉及套數變異）或「非平衡性」，以確認是否涉及重要基因或致病片段，若搭配父母染色體比對可以進一步評估此胎與下胎風險。



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	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

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，或是低比例鑲嵌**。
3. 羊晶異常而羊染正常時，常見原因為**微小片段變異、基因型態異常的單親二體症 (UPD) 或雜合性欠缺 (AOH)**。
4. 羊染羊晶皆異常且不相符時，常見原因為**兩平台能力差異，彼此能互相補足資訊**。
5. 羊晶較能反應當下鑲嵌比例，但鑲嵌比例過低無法檢出；羊染則在窺視染色體樣貌與低比例鑲嵌具檢測優勢，但無法檢出雜合性欠缺與單親二體症。
6. 若染色體異常，晶片可輔助確認
 - I. 染色體異常的**斷點**周遭是否有微小的片段缺失或擴增
 - II. **異常染色體或標記染色體的來源與組成**
7. 父母的染色體/晶片比對有助於釐清異常染色體之遺傳性，進一步評估此胎與下胎風險。



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