

## SNP 晶片產前篩檢 及 後續父母血液晶片比對之重要性

### 【編者的話】

此期遺傳諮詢專刊與您分享創源 SNP 晶片產前篩檢內部數據統計、父母血液晶片後續比對結果、父母比對於判斷胎兒臨床嚴重性的幫助，及其如何增加資訊完整度使醫病諮詢更加完善。

此次統計數字：

- 分析近 7000 筆產前晶片篩檢結果
- 產前異常檢出率為 4.9%
- 有三分之二的晶片異常結果，為染色體核型分析無法測得的變異

父母血液晶片後續比對，在遇到胎兒有臨床意義不明確的變異時，是重要的。確認胎兒的變異是否為家族性遺傳，能協助釐清該變異的臨床重要性，幫助家屬降低對腹中胎兒可能之疑慮，讓醫病雙方有更完整的資訊進行討論，避免臨床因資訊不完整而進行不必要的妊娠決定。

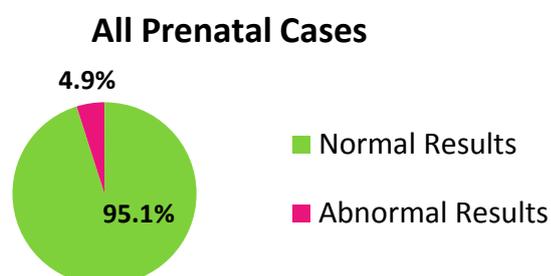
此次統計數字：

- 180 位胎兒檢測結果，有建議做後續父母血液晶片比對
- 分析超過 300 筆父母血液晶片比對結果
- 在已知父母血液結果的個案中，約 80% 的胎兒其染色體變異為家族性遺傳
- 來自父親或母親遺傳之比例大約各佔一半

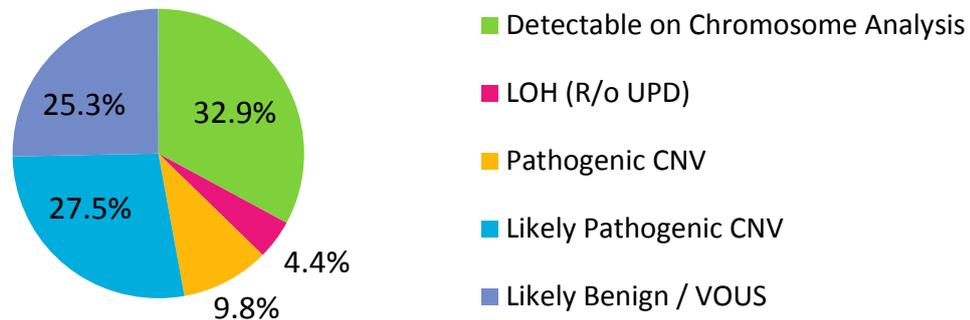
不同種類之染色體變異，其父母血比對結果能提供的臨床資訊不盡相同。以下針對幾種常見 SNP 晶片異常結果的類別，分享我們內部經驗及諮詢提點整理。

### 【創源經驗】

在我們這次統計近 7000 筆 SNP 晶片產前檢測的資料中，異常件比例如下。



## Types and Proportions of Abnormal Results



有 3.3% 的產前晶片檢體，其晶片結果為微小片段擴增/缺失 (microduplications/microdeletions) 的拷貝數變異 (copy number variants, CNV)、或雜合性缺失/單親同二體症 (loss of heterozygosity, LOH / uniparental disomy, UPD) 異常。這些皆非染色體核型分析能測得的變異。此即若產檢未加做 SNP 產前晶片篩檢，極有可能日後因孩童異常發展才發現患病，突顯產前晶片篩檢的重要性。

約有 180 位胎兒，其晶片檢測結果建議再加做後續父母血液晶片比對，以協助釐清該變異的臨床重要性，幫助家屬降低對腹中胎兒可能之疑慮，讓醫護人員及家屬有更完整的資訊做綜合討論。

以 SNP 晶片平台及創源產前晶片篩檢標準而言，較常見有建議後續加做父母血液晶片比對的變異包括：

- A. **Likely benign or variant of uncertain clinical significance (VOUS) CNV:** 該染色體變異為臨床意義不明、文獻資料有限、可能為良性變異
- B. **Likely pathogenic CNV:** 已有文獻指出該染色體變異和臨床異常表徵相關、但亦有可能為良性變異
- C. **Loss of heterozygosity / Rule-out uniparental disomy:** 染色體基因型顯示大片段 LOH 現象，可能跟 UPD 疾病有關

以下針對這三類分開說明。

## A. Likely Benign and Variant of Uncertain Clinical Significance (VOUS) CNV

在這次統計範圍內，有約 1.2% 的產前晶片篩檢檢體，其結果為臨床意義不明，目前存在之科學文獻尚無足夠可信證據顯示臨床致病性，並可能為良性變異之 CNV (microdeletions or microduplications)。

父母血於此類變異扮演重要角色：

- 若健康的父母本身也帶有和胎兒相同變異，此變異為家族性良性變異的機率較高，胎兒臨床風險相對低，較可能為 likely benign CNV。
- 若胎兒為自發性突變，則偏向臨床意義不明的變異，胎兒風險較高，且難以預測胎兒未來可能發展狀況，較可能為 VOUS CNV。臨床於此諮詢難度較高，家屬往往需考慮對不確定性之風險的接受度。

在我們有父母血液晶片記錄的個案中，此類異常結果有 71% 為家族遺傳性，其中遺傳來自父方及母方恰各佔一半。

這也表示，完全胎兒自發性且文獻不足之臨床意義不明變異，即文獻上常稱之為 VOUS 者，只約佔所有產前晶片檢體不到 0.5%。

★★★★★★★★★★

諮詢提點：

1. 目前對此類染色體變異所知有限，研究文獻及相關資訊尚且不足。
2. 抽取父母血與胎兒做比對很重要，可進一步做胎兒風險評估：
  - ◇ 若為家族遺傳，良性變異的可能性較高，胎兒風險相對較小。下一胎有 50% 復發率(recurrence risk)。
  - ◇ 若為胎兒自發性突變，臨床意義不明，胎兒風險相對稍高。下一胎復發率低。
3. 可考慮做高層次超音波排除胎兒有重大結構異常

★★★★★★★★★★

## B. Likely Pathogenic CNV

**Likely pathogenic CNV**，指染色體變異臨床致病意義不明，目前已有研究文獻指出和臨床異常表徵相關，但亦有可能為良性變異。

一般而言，此類變異在正常人族群中亦會發生，但於有臨床症狀的患病族群中發生率相對較高一些。這些變異通常帶有小於 100% 的臨床表現率或外顯率(**incomplete penetrance**)，且嚴重程度不一(**variable expressivity**)的特徵。意即帶有此 CNV 者並不一定會有臨床症狀，而有症狀者，其表徵從輕微到嚴重皆有可能。

在這次的統計中，有 1.3% 的檢體帶有此 **microdeletions/microduplications**，其中約 74% 為家族遺傳。遺傳自母親約佔 60%，父親 40%。然而因為這些變異本身的 **incomplete penetrance** 及 **variable expressivity** 特性，胎兒患病狀況與遺傳與否沒有絕對關係。



### 諮詢提點：

1. 一般而言，此類變異：
  - ◇ 在正常人族群中亦會發生，但於有臨床症狀的患病族群中的發生率相對較高一些
  - ◇ 具有 **incomplete penetrance** 特性：非 100% 的外顯率。意即帶有此 CNV 者並不一定會有臨床症狀 (外顯率 **penetrance**: 帶有特定變異時表現出相關臨床症狀的機率)
  - ◇ 具有 **variable expressivity** 特性：臨床表徵因人而異，從輕微到嚴重皆有可能。
  - ◇ 同一家族成員，可能有截然不同的臨床表現。故，就算是遺傳自健康父母，也無法完全保證胎兒臨床無恙
2. 若父母本身帶有此變異：
  - ◇ 每一胎皆有 50% 的機率會遺傳給胎兒
  - ◇ 下一胎可以考慮再進行產前晶片檢測，或於人工生殖 IVF 時搭配胚胎著床前基因檢測，以確認胎兒狀況。
  - ◇ 若其他小孩或其他家族成員恰好有相關的臨床異常症狀，此染色體變異也許是個致病原因。可提供給家族成員做進一步檢測找尋病因的方向。
  - ◇ 健康的家族成員亦有可能帶有此變異而有生殖風



### C. Loss of Heterozygosity / Uniparental Disomy

雜合性缺失(LOH)是 SNP 探針獨特能偵測的變異。LOH 不表示染色體本身有任何結構缺失或染色體/基因數量減少異常，它代表是基因型態上對偶基因的變異。LOH 區域表示某染色體區域其兩條染色體上的基因型是一模一樣的(homozygous genotype)，即 AA 或 BB 型，而沒有混合的 AB 型(heterozygous genotype)。

造成 LOH 的原因有兩種：

- 1) 胎兒兩條染色體來自父母雙方，而恰好父母基因型於同一片段是相似的，此於臨床上並不會直接致病
- 2) 胎兒兩條染色體皆只來自父親或母親單一親源，即單親二體症(UPD)，此於臨床上可能會造成嚴重異常表徵。(一般而言，一對染色體中的兩條各來自不同親源，即一條源自父親，一條源自母親。)

當胎兒的晶片顯示有 LOH 現象時，單從胎兒的結果是無法直接區分是上述第 1 點還是第 2 點的狀況，所以無法判斷胎兒患病狀況。必須再和父母血液 SNP 晶片結果一同比對，才能分出胎兒的雜合性缺失是無重大臨床風險，還是會造成臨床異常的 UPD 疾病，進而確認胎兒是否患病並有臨床發育異常的風險。

就內部統計中，共有約 15 個胎兒的晶片結果於特定染色體上出現 LOH。為了得知胎兒的是否患有 UPD 疾病，我們進行了父母親血液 SNP 晶片比對。很幸運的，所有個案我們都排除胎兒患有 UPD 相關疾病，讓家屬多一層安心。

★★★★★★★★★★

諮詢提點：

1. 雜合性缺失(Loss of heterozygosity, LOH)及單親二體症(Uniparental disomy, UPD)不會造成染色體片段的套數變異或基因數量的變化，故細胞染色體核型分析或沒有包含 SNP 探針的晶片平台是無法偵測的。
2. SNP 探針可以發現基因型態上的對偶基因差異，及可能造成臨床異常表徵的 UPD 疾病。
3. 晶片偵測 LOH 結果，並非都會造成胎兒臨床異常，必須再進一步經由父母血液 SNP 晶片比對，才能確認胎兒是否有 UPD 疾病。
4. LOH 及 UPD 多為偶發性的，下一胎復發機率低。

★★★★★★★★★★

註：單親二體症可細分成兩類型 – 單親同二體症及單親異二體症。SNP 晶片只可檢測出前者。

以目前的醫學及科學知識，並不是每個染色體變異都有足夠的臨床致病資訊。遇到臨床意義不明確的變異時，收集父母血液做 SNP 晶片比對，可以協助釐清該變異的臨床重要性。有些個案可以因父母血結果進一步評估胎兒風險的高低，或有些可以幫助了解整個家族特性及風險。這些資訊能幫助家屬降低對腹中胎兒可能之疑慮，並且讓醫護人員及家屬有更完整的資訊做綜合討論，做出最適合此家庭的妊娠決定，避免家屬因資訊不完整而進行不必要的引產。

這些 SNP 晶片胎兒檢體及父母血液珍貴資料的累積，讓我們對台灣族群基因庫有更進一步的了解，也對個案諮詢有所幫助。



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！  
創源生技遺傳諮詢小組專用電子信箱：

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