

Array CGH 在產前診斷上之運用

林思宏、蘇怡寧醫師 / 台大醫院 婦產部、基因醫學部

隨著分子醫學的進步，越來越多的檢查推陳出新，對於臨床醫師而言，那些檢查是真正對於孕婦有實質上的幫助，可以在產檢的過程中得到更多的保障才是最重要的議題。過去幾年在婦產科醫學會、周產期醫學會的推動下，台灣在產前唐氏症篩檢有許多的進步，包括第二孕期唐氏症篩檢由二指標提升為四指標，使檢測率可以提升到80%以上；也推動第一孕期頸部透明帶的篩檢及相關認證，更進一步提升產前唐氏症篩檢率達85%~90%以上；除此之外，晶片式比較基因體雜交技術，也就是所謂的「基因晶片」也開始使用在台灣的產前檢查項目中（目前為自費項目），本文將什麼是晶片式比較基因體雜交技術、晶片式比較基因體雜交技術使用的適應症、晶片式比較基因體雜交技術與頸部透明帶的關係、以及晶片式比較基因體雜交技術的限制等四大項目加以說明，使各位先進能夠更了解「基因晶片」在臨床上的運用。

什麼是晶片式比較基因體雜交技術

晶片式比較基因體雜交技術 (array CGH) 相對上提供了比傳統染色體檢查 (karyotyping) 更快速、高準確與高解析度的染色體基因劑量分析，是將所要檢測的檢體與正常的檢體分別標上不同顏色的螢光（通常是紅色及綠色），在設計好的晶片上進行雜交反應後，可以由螢光顏色的不同來判定基因劑量的增或減，不同的基因晶片設計的原理類似，但所俱備的探針數有所不同，包括了有 BAC array, oligo-array, SNP array 等，根據臨床運用上的不同使用在不同的適應症。

什麼情況需要進行晶片式比較基因體雜交技術的檢查

(1) 希望進行高解析度染色體檢查以降低懷孕風險者：根據統計，微缺失症候群發生的比率約在 1/200~1/300，發生率其實並不算低，但即使是傳統的染色體檢查加上高層次超音波掃描，只要自發性的微缺失或微複製症候群 (de novo microdeletion or microduplication syndrome) 的體表現 (phenotype) 沒有特異

性，產前高層次超音波掃描就無法檢查出來，更不用說一些智能不足、發育遲緩等問題，更不可能在產前檢查出來，因此可以藉由晶片式比較基因體雜交技術，可以對於微缺失或微複製症候群有更高的檢測率。

(2) 傳統的染色體檢查

已發現異常者：我們舉平衡性轉位為例來說明，進行傳統的染色體檢查，常常困擾臨床醫師的平衡性轉位

(balance translocation)，真的是平衡性轉位嗎？還是其實是不平衡性轉位，只是無法透過傳統染色體檢查看出來？這類的案例透過晶片式比較基因體雜交技術，就可以將不平衡性轉位的風險降到最低，依據文獻統計，大約有 6-7% 的病人傳統染色體檢查是平衡性轉位，但透過基因晶片的再次確診，其實是有基因劑量缺損的不平衡性轉位。此外一部分經由傳統染色體檢查發現胎兒有標記染色體 (small supernumerary marker chromosome, sSMC) 的孕婦，因他可能來自任何一條染色體的任何部位，對於他的特性始終缺乏完整的相關研

究，加上標記染色體對表現型的影響變異非常大，因此造成臨床診斷上遺傳諮詢時的困難，台大醫院以晶片式比較基因體雜交技術分析

10 個產前發現標記染色體的個案，其中 6 個個案無基因劑量變化，推測其標記染色體為來自無探針設計之中心粒或異染色質，5 個個案已出生，至今皆無明顯的異常症狀；1 個案經結果諮詢後因個人因素選擇終止妊娠；另有 3 個個案出現基因劑量變化，2 個個案因其標記染色體帶有基因之劑量變化，經諮詢後選擇終止妊娠，1 個個案因增加之染色體片段屬正常變異故繼續懷孕，小孩出生後至今無發現異常表現型。

(3) 胎兒超音波檢查有構造異常，但染色體檢查正常者：我們舉產前先天性心臟病為例，在產前高層次超音波如果發現胎兒心臟有法洛式四重症，這是一個可以手術治療的先天性心臟病，如果染色體檢查結果正常，我們該怎麼進一步向病人進行諮詢？英國學者 Poon LC et al. 在 2007 年統計了 129 個產前發現法洛式四重症的胎兒，其中 78 位有做頸部透明帶檢查，37 位 (47%) 有增厚的情形；112 位有做染色體或合併 FISH 檢查的個案中，有 55 位 (49%) 有染色體的異常，其中 15 位 (13.4%) 有 DiGeorge 症候群。根據台大醫院及相關文獻的統計，不只先天性心臟病，大約有

10%~20% 胎兒超音波檢查異常，透過基因晶片的檢查可以找到染色體微缺失或微複製，如果胎兒超音波檢查發現有兩個或兩個以上的器官系統異常，更是有 25% 以上的比例具有染色體微缺失或微複製，這突顯了基因晶片在這個領域「全基因」檢查的優勢。此外有時一個症狀可能有好幾個可能致病的基因區段，而且都位於不同染色體上，以往是透過 FISH 的方式來檢測，但不可能一個一個基因區段去找，既缺乏效率，花費的成本也很高，使用晶片式比較基因體雜交技術上的特殊探針，可以同時對全基因組來進行檢測，可以大幅增加效率以及檢出的機會。

(4) 有先天性異常的家族史或者是已經生過先天性異常的寶寶：對於之前有生過先天性異常的寶寶，卻無法由傳統染色體檢查找到原因之案例，由於晶片式比較基因體雜交技術的解析度較傳統染色體高出許多，所以可以增加找出導致這些異常原因之機會。但若發生的原因為單基因突變，像先天性軟骨發育不全症 (achondroplasia) 或是成骨不全症 (osteogenesis imperfecta) 等等，這類疾病就無法透過基因晶片來檢測。

(5) 具有智能障礙或發育遲緩的患者，但無法找到原因者：把他列在最後一點是因為這不是產前的一項運用，而是對於產後有發育遲

緩或智能障礙的小朋友也可以有些幫助。事實上，有三分之二的先天性異常或發育遲緩是找不出原因的，根據最新的統計，利用晶片式比較基因體雜交技術可以再多提供 15-20% 的個案找出導致智力障礙或發育遲緩的原因。

晶片式比較基因體雜交技術與第一孕期唐氏症篩檢

根據文獻報告，在第一孕期唐氏症篩檢頸部透明帶增厚的胎兒，染色體異常的比例有顯著的上升，特別在三套染色體 13, 18, 21。在晶片式比較基因體雜交技術還未應用於臨床使用之前，有學者利用 multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 或 fluorescent in situ hybridization (FISH) 的方式，統計頸部透明帶增厚但染色體檢查正常的胎兒，是不是與 Chr. 22q11 microdeletion (DiGeorge syndrome) 有關，結果發現沒有一個是 DiGeorge 症候群，但也有零星的報告與 DiGeorge 症候群有關。但我們知道，使用 MLPA 或 FISH 的方式只能針對單點來做檢查，無法對全基因做劑量上的檢測，單單要以這種方式證明頸部透明帶增厚與微缺失症候群無關，實在是難以服眾，許多學者還是認為頸部透明帶增厚，但染色體正常的胎兒，有一定的比率其實是微缺失症候群。隨著基因晶片的發展，開始有相關的個案被報導出來；香

港學者 Law LW et al. 報告一個案例頸部透明帶 3.2mm 的胎兒染色體檢查正常，但基因晶片發現其實是 De novo 16p13.11 一段 1.32-Mb microdeletion ；法國學者 Brisset S. et al. 也曾報告一例頸部透明帶 4.4mm 的胎兒，染色體檢查結果為 46,XX,add(9)(p24.3), de novo，但透過基因晶片的檢查發現其實染色體 9p 多的那段是來自於 17q24.3-qter 的微複製，而真正的 9p24.3-pter 其實是微缺失 (monosomy 9p24.3-pter and a trisomy 17q24.3-qter.)，結果也經由 FISH 技術證實，目前基因晶片在頸部透明帶增厚的胎兒的大規模統計資料尚未有報告，無法得知頸部透明帶增厚與微缺失症候群之間的比率關係，但不可否認關係性一定存在，因此胎兒出現頸部透明帶增厚的孕婦在選擇絨毛膜穿刺或羊膜穿刺檢查的同時，基因晶片可以提供更高的解析度及更高的保障。

晶片式比較基因體雜交技術的限制

基因晶片的檢查並不是萬無一失，也不能檢測出所有的遺傳疾病，以下我們將說明基因晶片限制，讓讀者了解：

(1) Copy Number

Variation(CNV): 解析度太高的基因晶片會偵測出許多基因劑量上的變異，稱為

variation，但大多數都是正常的 copy number variation (CNV)，判讀上需要經驗充足的遺傳專家，以及更多的資料庫可以查詢才不會把正常的變異當成異常。

(2) Uni-parental disomy

(UPD): 基因晶片只能檢測基因劑量上的差別，並無法針對基因來源區分，所以對於少部份的 Prader Will syndrome 或 Angelman syndrome 之類的遺傳疾病，發病的原因並不是微缺失症候群造成，而是 15 號染色體來自同源 (父源或母源) 所造成，array-CGH 就沒辦法檢測出來。

(3) Chromosomal

inversion or rearrangement: 晶片只針測基因劑量的增減，並沒辦法對於空間上的改變加以區分，這也是基因晶片到目前為止還沒辦法全面取代傳統染色體檢查的原因，不過即使有發生轉位或重組的狀況，除了在極少數的情形下有可能好發癌症 (如費城染色體)，在沒有基因劑量改變的前提下，絕大多數是沒有問題的。

(4) Low-rate mosaicism，

基因晶片對於低比例 (<20%) 的染色體鑲嵌型是沒辦法檢測出來的，必需靠傳統的染色體檢查才有辦法。

分子醫學的進步讓許多以前無法得知原因的疾病找到了致病機轉，但仍有許多

未知的謎待解；人類全染色體基因序列已經解開，想必再沒多久的將來會有更新的基因檢測方式應用在臨床上，在醫病關係日益緊張的現在，身為一位婦產科醫師，孕婦想知道的可能不只是生男還是生女，還想知道是不是有其他先天性的缺陷，產前檢查當然沒辦法做到百分之百，但比起過去只能靠傳統染色體檢查的年代我們的確可以做的更多。以上述的討論看來，沒有單一種檢查方式，可以完全取代其他的檢查，也就是沒有一種方式是最好的，唯有運用傳統染色體檢查了解染色體空間上的關係、用基因晶片來偵測微缺失或微複製、利用超音波來排除非基因所造成的器官上的異常、用家族病史，DNA sequence, MLPA, 或 DHPLC... 等等分子診斷的方式來針測「單基因突變」疾病，各種方式相輔相成，才是最強而有力且正確的篩檢工具。

除此之外，我們不能單從醫療的角度來看，更應該把倫理議題納入思考，良好的遺傳諮詢讓孕婦更了解我們的想法，不至於有溝通上的問題出現，把利弊得失、所會面臨的狀況都跟病人分析，讓病人及家屬做出屬於自己的決定 (non directive decision making)，才能夠對孕婦有最完善的產前照顧。