

論文

是基因的良性變異還是致病的突變？ 以黏多醣症第二型新生兒家族篩檢遺傳諮詢為例

黃宥芯¹ 林炫沛^{1,2}

¹ 馬偕紀念醫院罕見疾病中心, 台北, 台灣

² 馬偕紀念醫院小兒遺傳科, 台北, 台灣

壹、黏多醣症第二型新生兒篩檢現況

黏多醣症全名為黏多醣儲積症 (mucopolysaccharidoses, 簡稱為 MPS), 是因特定基因產生變異致使體內特定酵素的運作功能不彰, 過多的代謝廢物黏多醣體堆積於溶酶體中, 故而黏多醣症又歸類於溶酶體疾病 (Lysosomal Storage Disease, LSD)。當代謝產物黏多醣體 (glycosaminoglycan, GAG) 無法正常分解而堆積在細胞內的溶酶體 (Lysosome) 內, 進而堆積於皮膚、毛髮、骨骼、內臟、呼吸道等全身各處, 造成全身性器官病變的發生。目前已發現的黏多醣水解酵素共有 11 種, 其個別的基因缺陷會導致不同型態黏多醣症的發生, 就目前台灣臨床上分為 7 型, 共有 11 個亞型, 如表格一。

自 2015 年 8 月起, 台灣的新生兒篩檢中心, 衛生保健基金會新生兒篩檢中心與台北病理中心新生兒篩檢室開始進行大規模黏多醣症第二型的新生兒篩檢, 當黏多醣症第二型特定酵素活性指數經兩次複驗結果皆未達標準, 新生兒個案將會進行轉介至確診醫院, 做進一步

的檢查以確認是否罹病, 黏多醣症疑似個案確診流程如圖一。截至目前為止, 疑似黏多醣症新生兒個案轉介至確診醫院台北馬偕紀念醫院者共有 81 名個案, 在經過一系列遺傳相關檢查及臨床評估後, 在這 81 名個案中, 確診為第二型黏多醣症患者有 4 位; 16 位寶寶檢驗結果是良性狀況, 排除為黏多醣症, 但仍有 61 名寶寶因檢驗結果尚無法判定疾病狀態, 故尚需持續性的追蹤或家族成員的追蹤檢查, 基因分布如表格二。

貳、基因變異 (Variant)

近幾年由於基因檢驗技術發展迅速, 不管是第一代的基因定序或是越來越多人使用的次世代定序 (Next Generation Sequencing, NGS), 其主要目的皆是試圖找尋檢測個案中致病的基因突變 (pathogenic mutation), 藉此檢驗來了解家族中罹病的原因或是預測將來是否發生疾病。然而, 當一份檢測報告顯示沒有找到基因的變異, 並不一定代表個案並無攜帶基因變異, 因為有可能是檢測結果在比對資料庫時, 資料庫內的資料尚未記載有此變異點位或是此變異點位可能是位在目前技術上無法檢測到的地方, 如 RNA 等; 另

通訊作者: 黃宥芯 遺傳諮詢師
電話: 886-2-2543-3535
傳真: 886-2-2523-2448
地址: 104 台北市中山區中山北路二段 92 號
E-mail: mmhrdchuang@gmail.com

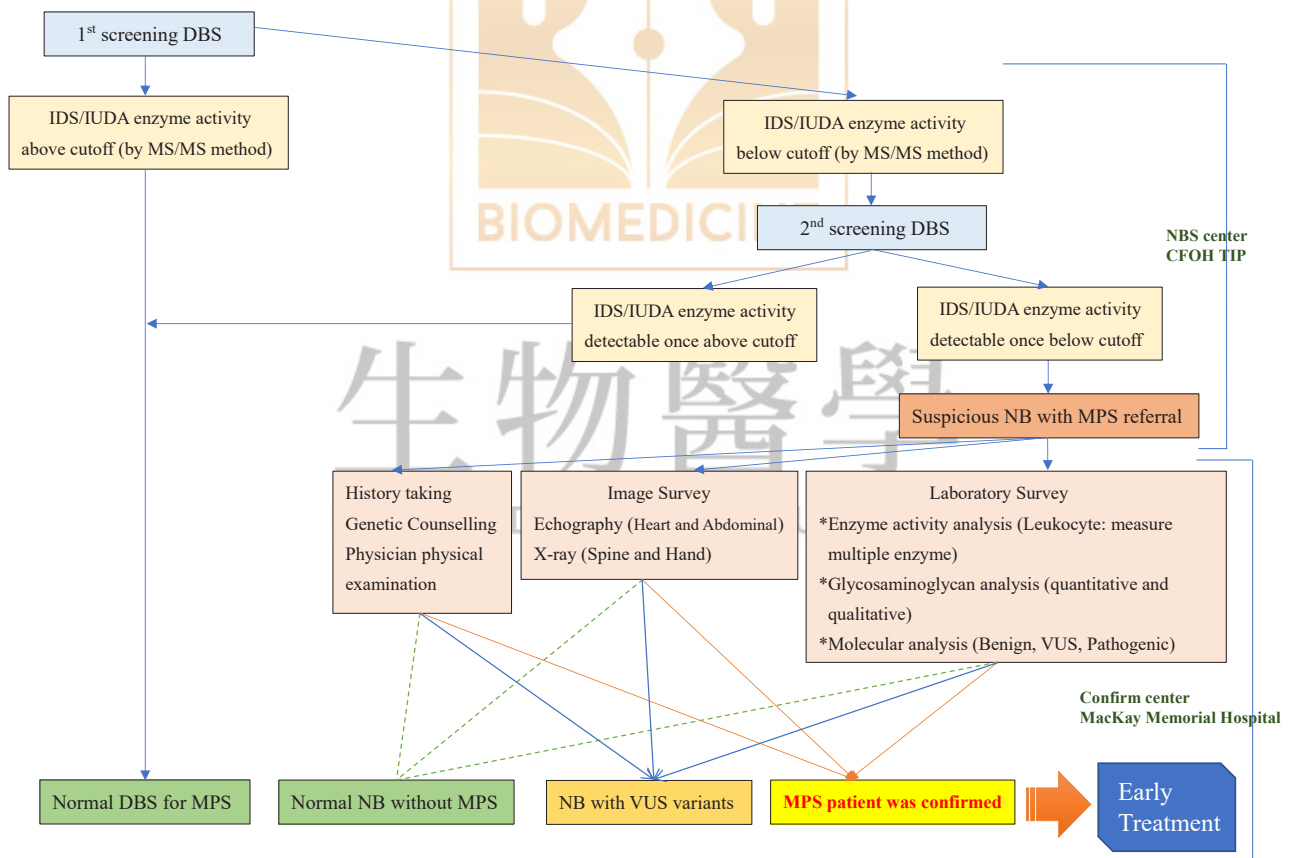
型別	疾病名稱	主要酵素	致病基因	遺傳模式
黏多醣症第一型				
MPS IH	賀勒氏症 (Hurler Syndrome)	α -L iduronidase	<i>IDUA</i>	體染色體隱性遺傳
MPS IH/S	賀勒 - 施艾氏症 (Hurler-Sheie Syndrome)	α -L iduronidase	<i>IDUA</i>	體染色體隱性遺傳
MPS IS	施艾氏症 (Sheie Syndrome)	α -L iduronidase	<i>IDUA</i>	體染色體隱性遺傳
黏多醣症第二型				
MPS II	韓特氏症 (Hunter Syndrome)	Iduronate-2 sulfatase	<i>IDS</i>	X- 性聯遺傳
黏多醣症第三型				
MPS IIIA	聖菲利柏氏症 A 型 (Sanfilippo A Syndrome)	Heparan N-sulfatase	<i>SGSH</i>	體染色體隱性遺傳
MPS IIIB	聖菲利柏氏症 B 型 (Sanfilippo B Syndrome)	α -N-acetyl-glucosaminidase	<i>NAGLU</i>	體染色體隱性遺傳
MPS IIIC	聖菲利柏氏症 C 型 (Sanfilippo C Syndrome)	N-acetyltransferase	<i>HGSNAT</i>	體染色體隱性遺傳
MPS IIID	聖菲利柏氏症 D 型 (Sanfilippo D Syndrome)	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	<i>GNS</i>	體染色體隱性遺傳
黏多醣症第四型				
MPS IVA	莫奎歐氏 A 症 (Morquio A Syndrome)	Galactosamine-6-sulphate sulphatase	<i>GALNS</i>	體染色體隱性遺傳
MPS IVB	莫奎歐氏 B 症 (Morquio B Syndrome)	β -Galactosidase	<i>GLB1</i>	體染色體隱性遺傳
黏多醣症第六型				
MPS VI	馬洛托 - 拉米氏症 (Maroteaux-Lamy Syndrome)	Arylsulfatase B	<i>ARSB</i>	體染色體隱性遺傳

表一．黏多醣症疾病分類表

IDS 變異點位	人數
致病點位	
c.311A>T, p.D104V	1
c.817C>T, p.R273W	1
c.1025A>G, p.H342R	1
c.1400C>T, p. P467L	1
良性變異	
c.301C>T; p.R101C	6
c.1499C>T; p.T500I	10

IDS 變異點位	人數
尚未確定致病性	
c.103+34_56dup	51
c.1478G>A, p.R493H	4
c.589C>T, p.P197S	1
c.851C>T, p.P284L	4
c.890G>A, p.R297H	1

表二．黏多醣症第二型新生兒篩檢基因變異分類表



圖一．黏多醣症第二型新生兒篩檢確診流程圖

一方面，當檢測結果發現了基因變異 (variant)，也不一定代表此檢測結果就是致病的基因突變 (pathogenic mutation)，因為在報告中還需要呈現是否此基因變異是否已有文獻報導為致病的基因突變 (pathogenic mutation)，還是只是一個多型性變異 (polymorphism) 或是完全未曾文獻報告過 (Variants of Uncertain Significance, VUS/VOUS)。因此，若沒有一個精確的比對資料庫或是用多個資料庫來比對所發現的變異時，遺傳基因檢測將較難達到臨床診斷時所需。已下幾種方式可協助提供基因變異致病性的區別：是否存在大段的基因片段缺失 (large deletion)；此基因是否存在非常罕見的同義突變 (synonymous mutation)，因為有時候同義突變也會影響最後蛋白質的結構；是否此基因存在著顯性負性作用 (dominant negative effect)，如果有，那麼一個變異也可導致疾病的發生；此基因是否存在具有較大劑量效應的 SNP (Single Nucleotide Polymorphism)，有些案例 SNP 也會與罕見位點一起致病；進行 RNA 的定序，是否存在內隱子 (Intron) 突變引起。

在進行大規模的新生兒篩檢基因檢測，其精準的風險評估判斷個案是否罹病，通常需要包括對新生兒本身進行臨床上、家族間及檢驗數值上多方訊息的評估，甚至有可能還需要進行家族間的回溯檢查以釐清檢測數據之意義。對於基因檢查的結果，一般而言國際上可歸類幾類：

(一) 致病的基因變異 (Pathogenic Variants)：已知致病變異是基於先前已有國內外的文獻個案報導，或者基於蛋白質功能的損失或對蛋白質間的相互作用的實驗結果有顯著影響，其預

測後為致病變異，因此歸屬此變異為致病性。

(二) 可能的致病變異 (Likely Pathogenic Variants)：相對於已知致病的基因變異，此類型所提供的臨床訊息和證據，目前並無文獻報導支持其致病性，僅藉由預測軟體來提供此變異的致病性。

(三) 良性的變異 (Benign Variants)：良性的變異是已有文獻報導支持無臨床上的意義，或是蛋白質功能並未受到影響，此變異並非造成遺傳疾病的成因。

(四) 可能的良性變異 (Likely Benign Variants)：相對於良性的變異，此類型所提供的臨床訊息和證據，目前尚無文獻報導支持其良性，僅藉由預測軟體來提供此變異為良性。

(五) 不確定意義的變異 (Variants of Uncertain Significance, VUS)：這代表基因序列上發生了與比對資料庫上不同的改變，但是此變化是否與疾病的風險相關聯性尚不清楚，亦即無文獻上及預測軟體上提供可能的資訊。因此面對此一類型的變異，將是遺傳檢驗人員及臨床人員的一大挑戰。

參、遺傳諮詢

遺傳諮詢是一個溝通的過程，協助接受諮詢的人及其家屬了解及處理面對疾病時，在醫療上與心理社會上的調適一個過程。在此過程中，遺傳諮詢師正是扮演著此一觸媒轉化器的角色，她/他必須在諮詢過程的短短 30-60 分鐘，了解諮詢者罹患疾病歷程、家族間關係與疾病狀況、諮詢的需求 (包含生理及心理)、建議進行的遺傳

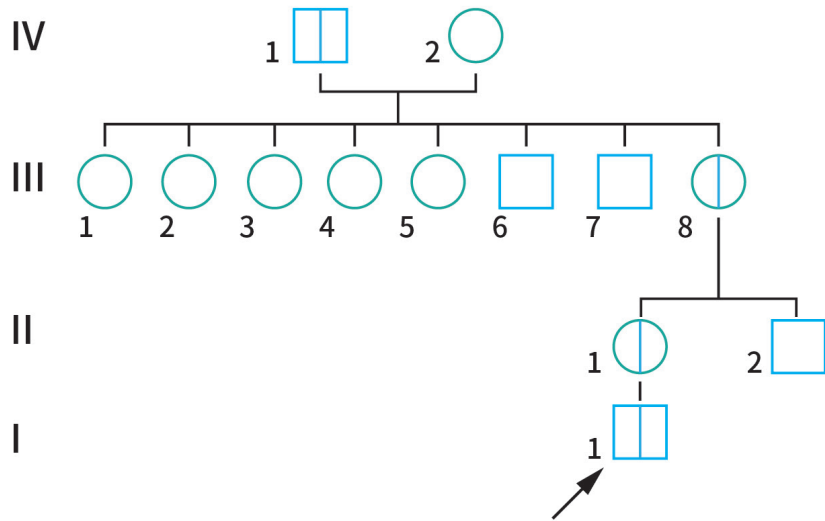
檢測、檢測報告的說明、治療方式的說明、跨領域團隊醫療的轉介及醫療與社福資源的協助；然而，最重要的是，遺傳諮詢師在進行諮詢時所採取的態度都是非指引性及非批判性的遺傳諮詢，解釋說明優劣利弊與每個決定所帶來的影響，提供最適合諮詢者本身及家族間最適宜的諮詢內容。此外，遺傳諮詢也是一種跨團隊合作的展現，在以往遺傳諮詢的觀念尚未普及，臨床與檢驗機構無法充分配合，以致受諮詢者往往無法得到最完整的資訊，檢驗機構也無法獲知檢測者的重要訊息；然而，遺傳諮詢師便可擔任此一溝通的橋樑，協助受諮詢者得到最適宜的檢查，使遺傳諮詢服務的品質做的更好。

在新生兒篩檢的部分，由於此 60 名寶寶有 65% 為新手父母，家長對於其新生兒尚無法確認疾病狀態之前，主要情緒反應為焦慮、緊張、害怕、傷心，更有家長表達出「早知道就不要做篩檢」、「做了這個檢查也沒有用」、「越做擔心越多」等等之憤怒與不悅的話語。在此部分，遺傳諮詢師亦扮演了重要的角色，一則需同理家長的情緒反應與發洩，包容此皆出自於對孩子目前疾病狀態的不確定性，二則須在家屬情緒較為穩定時，需要充分地向家屬說明目前所有新生兒篩檢結果的現況、追蹤的情形，與國內外文獻證據，並且協助家屬在最快的時間之內安排所有的確認檢查（如圖一）、告知與協助檢查流程的進行、檢查報告說明及後續追蹤之注意事項。以下將分析一家族帶有特殊基因變異的案例說明基因變異在家族間篩檢的重要性。對於已經確診為罹病的病兒，在黃金治療期、疾病症狀出現及早介入治療，以避免不可回復性的組織器官傷害；在家族間，在帶因者的檢查方面，遺傳諮詢師在家屬的知情同意下，遺

傳相關訊息也是必須提供的，以避免相同的憾事再次發生。

肆、臨床案例

A 寶寶（圖二箭頭所指），G1P1，39 週又 4 天自然產出生，懷孕過程產前檢查皆一切正常，雙親研究所畢業，皆為國中小教師，社經地位尚可，雙親充滿興奮又期待的心情迎接 A 寶寶的到來。A 寶寶出生後 48 小時接受了足跟血「新生兒先天性代謝異常疾病篩檢」並自費加驗「溶酶體儲積症 (LSD) 四合一疾病篩檢」，A 寶寶之母在接到 LSD 之一的黏多醣症第二型篩檢第一次沒有通過篩檢時，已相當擔憂但也配合於時間之內完成第二次「複檢」；然而，第二次複檢也沒有通過標準值，遂由新生兒篩檢中心轉介至確診單位進行確認檢查。在電話中諮詢時，A 寶寶之母已情緒激動、不相信兩次檢結果，再加上自行查閱相關資訊，更加深雙親對於 A 寶寶會罹患黏多醣症疾病之恐懼。經過遺傳諮詢師在第一時間於電話中的澄清說明新生兒篩檢陽性的意義後，雙親情緒趨於平緩，於配合的時間內來院進行確認檢查。經過一系列的檢驗（如上述圖一之檢測流程），所有檢查結果皆為無異常，除了帶有一個特殊的黏多醣症第二型基因變異「c.103+34_56dup, hemizygous」變異，此一變異為目前醫學文獻上尚未有過報導的變異。雙親雖對此一變異感到疑惑，但在遺傳諮詢師不間斷陸陸續續的解釋說明之下，雙親接受「目前尚無法確認致病性與否 (VUS)，需再追蹤」之結論。半年之後，A 寶寶之母來電表示心中對於此一變異仍是無法放下，並且 A 寶寶的檢查結果已打亂其原本設定好的家庭計畫，若按照既有的追蹤模式，其是否會罹病狀況的結論遙遙無期、是否能生二胎也尚無定論，遂詢問是否還有其



圖二 .A 寶寶之家族譜

他檢測或是追蹤方式，經過遺傳諮詢分析後，建議可進行家族性篩檢 (Family Screening) 以釐清此一變異於成年人族群之致病性，由於黏多醣症第二型的基因是位在 X 染色體上，於是，在經過 A 寶寶之舅舅、外祖父母、舅公及外曾祖父母的知情同意下，進行該變異點位之基因檢測；結果發現 A 寶寶之外祖母與 90 多歲高齡的外曾祖父亦帶有相同「c.103+34_56dup, heterozygous」及「c.103+34_56dup, hemizygous」基因變異並且除老年人常見的高血壓及糖尿病外，生理上及遺傳代謝物質並無重要異常發現，由此可以推測，此變異應可歸屬為可能的良性變異 (Likely Benign Variants)，A 寶寶之雙親得知此一檢測結果，心中的重擔與石頭終於稍稍可以放下，也較能以平常心教導與面對 A 寶寶、不再整日擔憂其是否會發病的一日，也可繼續其家庭規劃的下一步。

伍、結論

本文案例的 A 寶寶確實帶了一個基因變異，雙親也認為有發現基因變異就代表確診為黏多醣症病患，整個家庭狀況陷於愁雲慘霧之

中，殊不知其家族中的外曾祖父亦相同的帶有一變異，並且傳承四代；由此可得知，雖然檢測技術十分便利，檢測前的遺傳諮詢也相當重要，到底受諮詢者是否了解基因檢測的意義、是否有檢測結果就代表罹病？這些都是遺傳諮詢師在進行遺傳檢測前必須一再澄清說明的。

由於醫療科技的快速發展，醫學遺傳檢測方式不斷推陳出新，從一開始的桑格定序 (Sanger Sequencing)，到次世代定序 (Next Generation Sequence, NGS)，乃至於現在的全外顯子定序或全基因體定序 (Whole Exome Sequencing, WES; Whole Genome Sequencing, WGS)，遺傳諮詢的內容及領域範疇越來越廣也越來越深，憑藉著科技的進步，幫助以往無法解釋的現象，現在可以得到更明確的答案，所帶來的不僅是提供豐富的資訊及更精確的診斷。然而，檢測技術已不是問題，後續的「進階分析」及「資料解讀」，才是重點所在，因此，亟待解決的問題是在這麼「大數據」的生物資訊下，到底哪些才是真正造成疾病的致病變異？哪些是單純正常的良性變異？除了有優

質的資料庫提供參考與檢測單位進行蛋白質結構分析研究外，家族之間的分析、世代的追蹤一再的驗證，方能得到真正的結果。



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL