



2009年
第一五五期

周產期會訊

發行人: 許德耀 電話: (02) 2381-6198
秘書長: 蔡明松 手機: 0911-366551

傳真: (02) 2381-4234
http: www.tsop.org.tw
E-mail: tsop23816198@gmail.com

郵政劃撥帳號: 12420668
戶名: 中華民國周產期醫學會
會址: 台北市常德街一號景福館2樓203室



哈利波特：消失的密室

消失的染色體???傳統染色體分析(G-banding karyotype)與晶片式全基因體定量分析(array CGH)的不一致性~第12對染色體短臂三倍體症候群(Trisomy 12P syndrome)

臺大醫院 林佳慧/蘇怡寧醫師

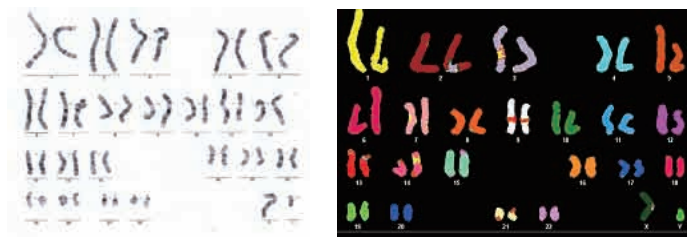
第12對染色體短臂三倍體症候群(Trisomy 12P syndrome)是一種罕見的染色體異常，在1973年第一次被Uchida及Lin等人描述後，已經有超過40個案例被發表，它的發生率約為五萬分之一[1]。這個症候群過去在文獻上主要的表現為中度至重度的心理運動發展遲滯(psychomotor retardation)、智能障礙(mental retardation)、癲癇(seizures)、全身性低張力(generalized hypotonia)及面部發育異常(facial dysmorphism)。它的臉部特徵主要是圓臉(round face)合併明顯的額頭及臉頰、鼻樑骨較寬、鼻子朝上較短、人中較長、上唇薄、下唇厚且外翻及不正常的耳朵等[2]。大部分的病例是遺傳來自父母平衡轉位基因的不平均分配，且通常合併有其他部份染色體的缺失[3]，單純及完整的第12對染色體短臂三倍體(trisomy 12p)是非常少見的，目前只有少數的病例為自發性突變(de novo duplication of various segments of the short arm of chromosome 12)[4]。這些突變可能發生的機轉包括反向串連重複(inverted tandem duplication)，標記染色體(marker chromosome)，其他染色體的衍生物(derivative of other chromosome)或是多出來的等臂染色體(supernumerary isochromosome)。

過去報導的案例均可由傳統染色體(G-banded metaphase chromosome)中發現異常，再由其他細胞分子生物學工具(包括fluorescence in situ hybridization (FISH), whole chromosome painting (WCP), comparative genomic hybridization (CGH), and multicolor-banding (MCB))來作確認。今天我們要介紹一個新的de novo trisomy 12p案例，產前超音波診斷有異常發現、傳統染色體檢查為正常，但晶片式全基因體定量分析(array comparative genomic hybridization (a-CGH))報告為trisomy 12p。

這位29歲G1P0健康的女性，妊娠30週時在診所產檢因為羊水過多而被轉診至台大醫院，產前超音波顯示羊水過多，長骨短，脊椎骨曲線異常及面部發育異常(包括hypertelorism, marked prenasal thickness, broad and flat nasal bridge, cleft palate, large philtrum with thickened everted upper lip, 及micrognathia)(圖一)。

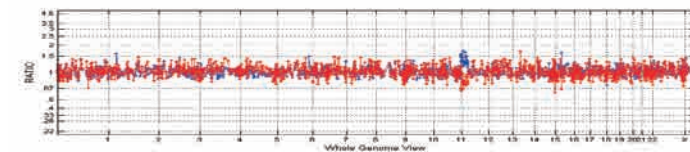


▲圖一 Prenatal ultrasound

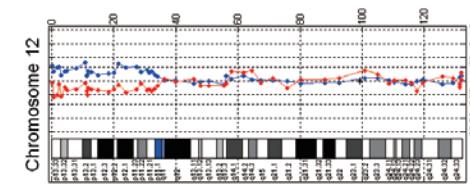


▲圖二 G-banding karyotype and SKY46, SKY

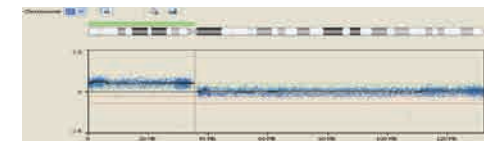
她因為早期子宮收縮住院安胎，並因為羊水過多及頻繁的子宮收縮做了3次的羊水減積手術(amnioreduction)，每隔3天分別放了1500ml, 750ml, and 880 ml的羊水。臍帶血的染色體報告結果為正常男性核型46, XY(圖二)，我們做了Spectral karyotyping (SKY)的檢查，結果也是正常，但是晶片式全基因體定量分析(array CGH)的報告為 arr cgh 12p13.33p11.1 (RP11-28313->RP11-313F23)(圖三)，符合trisomy 12p的診斷。這個胎兒的父母親過去身體都很健康也非近親通婚，染色體檢查結果也都正常。在妊娠32週時因為胎死腹中引產，生下一名1836公克的死嬰(圖四)，他的外觀也符合trisomy 12p的特徵，出生後臍帶血染色體的檢查確認依然沒有發現異常，BAC a-CGH及oligoarray-CGH的結果也和之前結果相同。



▲圖三 BAC array-CGH and oligoarray-CGH



array-CGH



oligoarray-CGH

微陣列分析結果

ISCN	arr cgh 12p13.33p11.1(RP11-28313◇RP11-313F23)X3
結論	Compatible with partial trisomy 12



▲圖四

第12對染色體的短臂是一段很大的基因，在這個案例中多出了這麼大的一段基因，但在傳統染色體檢查中竟然沒有發現異常，至今依然是一個很大的疑問，有些未知的機轉可能尚未被我們明瞭。在第12對染色體短臂四倍體tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome)中，也有經常無法診斷出來的情況，有個假說認為第12對染色體的兩個短臂相連形成了supernumerary isochromosome 12p，而這個aneuploid clone會表現出不常見的染色體不穩定性(instability)[5]，並可能會因為它的不穩定性而在細胞培養的過程中消失，在trisomy 12p症候群是否有相同機轉目前仍未知。在過去，也許有些異常的案例也因為傳統染色體的限制而無法做出正確的診斷，未來在a-CGH更普遍的應用後，也許有更多基因體的秘密可以被發掘出來。



目前產前超音波的診斷由於機器與技術的進步，在過去數十年來，有許多重大的進展，有越來越多的異常可在早期被發現，但這些年的經驗也告訴我們，光靠傳統的染色體分析，可能有很多問題依然找不到答案，晶片式全基因體定量分析(array CGH)可針對基因體數量的改變 genomic copy number variations (CNVs) 如染色體微缺失等症候群提供另一個良好的工具，補足傳統染色體的不足，同時它有全面篩檢23對染色體的優點，而不需像FISH等方式須有特定目標才能做診斷。面部異常及其他結構異常的胎兒，常和某些症候群相關，對於超音波懷疑有異常但染色體檢驗正常的胎兒，可以考慮多做a-CGH這項檢查，同時，也希望這項檢查能幫助基因體醫學在未來能有更多進展，解開更多神秘的面紗。

1. Stengel-Rutkowski S, Albert A, Murken JD, Zahn-Messow K, Rodewald A, Zankl M, Saule H, Stene J: **New chromosomal dysmorphic syndromes. 4. Trisomy 12p.** Eur J Pediatr 1981, **136**:249-262.
2. Tsai AC, Digiovanni M, Walton C, Cotter PD: **De novo duplication of the short arm of chromosome 12: dup(12)(p13.1p13.3).** Am J Med Genet A 2005, **134A**:229-230.
3. Segel R, Peter I, Demmer LA, Cowan JM, Hoffman JD, Bianchi DW: **The natural history of trisomy 12p.** Am J Med Genet A 2006, **140**:695-703.
4. Tekin M, Jackson-Cook C, Pandya A: **De novo inverted tandem duplication of the short arm of chromosome 12 in a patient with microblepharon.** Am J Med Genet 2001, **104**:42-46.
5. Zollino M, Bajer J, Neri G: **Chromosome instability limited to the aneuploid clone in the Pallister-Killian syndrome: a pitfall in prenatal diagnosis.** Prenat Diagn 1999, **19**:184-185.

新手媽媽接種百日咳疫苗，防止新生兒百日咳

台大醫院婦產部 林芯仔醫師

百日咳第一次大流行發生在西元1578年的巴黎，在1906年由Bordet及Gengou首次分離出致病細菌 *Bordetella pertussis*，1944年開始接種全細胞型百日咳疫苗，1947年開始接種白喉、破傷風、百日咳三合一疫苗。在二十世紀前50年尚未大量接種百日咳疫苗之前，百日咳之發生率很高，是地方性也是流行性疾病，且似乎每隔2~5年就會造成一次大流行，即使是在大量使用疫苗的今天，百日咳發生的週期性仍存在著而未改變，且仍威脅著人們，特別是未有免疫力的小孩。

今年2月美國婦產科醫學期刊指出，成人是兒童百日咳病患很重要的傳染來源，成人接種百日咳疫苗以提高免疫力亦成為未來重要的趨勢，讓產後的新手媽媽接種成人百日咳疫苗Tdap，是防止新生兒感染百日咳最好的方法。主要原因除了是因為孕婦的百日咳免疫力已顯著下降，無法提供足夠的抗體給嬰幼兒，保護他們免於百日咳的侵襲之外，同時也因為孕婦容易成為百日咳宿主，將百日咳傳染新生兒。

美國嬰幼兒百日咳罹病率和死亡率仍然不斷地在上升，統計2000至2006年間，18,564個未滿一歲嬰幼兒百日咳案例中，有9,078個案例(61%)必須住院，8348名(56%)發生呼吸中止、1,578(12.8%)發生肺炎、186名(1.3%)痙攣發作、145名(0.8%)因而死亡；其中2004~2005兩年間小於一歲的嬰幼兒因為百日咳死亡即高達66名，這當中有56人(85%)是未滿3個月大的嬰幼兒，這表示百日咳在年幼的嬰兒族群中發病率和死亡率愈高。(CDC MMWR; 57;No. RR-4; 1-51, 2008)

台灣今年至6月17日止，根據衛生署疾病管制局傳染病統計資料顯示，已有50名百日咳確定病例，已

超過2007年及2008年全年的41名確定病例，這其中有12名病例是0歲的嬰幼兒，29名病例5~19歲的學生族群，9名病例是19歲以上的成人，這顯示學齡兒童百日咳疫苗保護力消失，易造成群聚感染，新生兒百日咳感染來源是媽媽或爸爸。可怕的是，台灣在未實施百日咳疫苗接種前，民國44年也發生了691名病例，同時造成了38例死亡，這顯示百日咳的確會造成嚴重的死亡。(682 CDC疫情報導 民95)

百日咳是一種侵犯呼吸道的急性細菌性疾病，主要是透過飛沫傳染，當感染者說話、打噴嚏或咳嗽時，細菌就隨著飛沫到處傳播，因為其具有高度傳染的特性，且初期症狀類似感冒，往往不容易被正確的診斷出來，研究推估百日咳實際病例可能比統計案例高出100倍，許多病患未被正確治療，同時因為不知道自己感染了百日咳，更增加百日咳傳染風險。百日咳雖對成年人較不具威脅，但對未滿1歲的嬰幼兒卻有極大危險，短時間劇烈咳嗽、吸氣，除了容易造成缺氧引起發紺，也會因為腹部一再受到擠壓而發生嘔吐，一旦嘔吐物堵塞氣管就有窒息致命危險。

新生兒出生後的2、4、6和18個月大時即會接種疫苗，但是，在完成四劑疫苗接種之前，都無法獲得完全的保護。百日咳雖然對成年人較不具威脅性，可是對嬰幼兒及孩童卻有極大危險，感染百日咳可能引發肺炎、痙攣及腦病變等嚴重併發症。

百日咳問與答：

Q1:如何避免新手媽媽在懷孕期間感染百日咳？

A1:為避免讓孕婦受到百日咳的侵襲，如果孕婦在懷孕之前沒有接種過成人百日咳疫苗，則其先生及經常與孕婦接觸的家人應該先接種成人百日咳疫苗，藉由群體免疫的效應，可讓孕婦遠離感染百日咳的風險。

Q2:懷孕婦女感染百日咳，是否會影響胎兒健康？

A2:大部分的懷孕婦女在小時候都有接種過百日咳疫苗，但因為疫苗的保護力並非終生有效若沒有補追一劑成人型百日咳疫苗(Tdap)，極有可能被感染。當孕婦本身或家中有人出現感冒症狀，而且咳嗽持續超過兩週，有陣發性咳嗽等症狀時，就必須懷疑可能感染百日咳，應盡速就醫檢查及治療。一旦確定感染了百日咳，醫師會給予抗生素治療，不必擔心對胎兒健康造成影響。

Q3:如何全面預防百日咳的傳染？

A3:新生兒在出生後2個月、4個月、6個月及18個月接種小兒百日咳疫苗，並在國小一年級時，追加一劑新型百日咳疫苗，延長百日咳的免疫力；產後婦女、家中有6個月以下的新手媽媽、新手爸爸、全家相關照顧人員及醫護人員接種新型成人百日咳疫苗，可預防感染百日咳及阻斷傳播網。

生命之寶 只選生寶 臍帶血銀行領導品牌

贊助單位： 生寶臍帶血銀行
0800-333-668