

单基因病的遗传咨询

潘小英^{1*} 曾晓华² 唐斌¹

(1. 广州医学院附属广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 510010; 2. 南方医科大学附属佛山市妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 佛山 528000)

【摘要】 本文针对单基因病临床遗传咨询中的常见问题, 根据国内外的相关指引, 就单基因病的诊断、咨询流程及咨询原则进行阐述。

【关键词】 单基因病; 遗传咨询; 产前诊断; 医学伦理

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

单基因病(monogenic disorders)是一类由生殖细胞或受精卵的单个基因突变所致的疾病,其传递方式遵循孟德尔遗传规律。近年关注的线粒体病,也因多为单个基因突变所致,常作为单基因病一并讨论。随着分子生物学技术的发展,越来越多的单基因病可以进行基因诊断并用于临床。与之相对,单基因病的遗传咨询(genetic counseling)常常困扰着临床遗传咨询医师。规范的遗传咨询可以给咨询者最有利的帮助。本文围绕单基因病临床遗传咨询中常见问题做一阐述。

1 单基因病诊断过程

包括病史采集、疾病临床诊断、遗传类型判断和基因诊断。除了地中海贫血等一些在区域内高发的疾病外,单基因病大多是一些罕见病。因此,疾病的临床诊断常常要依赖于专科医师。如假性肥大型肌营养不良、脊肌萎缩症的诊断是由神经内科医师做出,视网膜色素变性的诊断是由眼科医师做出。明确疾病临床诊断后,遗传咨询医师要了解病史和家族史,绘出系谱图,分析疾病的遗传规律,判断疾病的遗传类型,选择适当的基因诊断方法,尽可能做出疾病的基因诊断^[1]。

2 遗传咨询的内容

单基因病遗传咨询的内容包括解释疾病的诊断、临床表现和严重程度、是否有有效的治疗方法和途径、疾病的病因、再次妊娠发生疾病的风险或成年起病及症状出现前遗传病的发病风险、针对风险相关的预防措施、介绍相关的医疗机构和社会团体;协助咨询者进行相关的诊断和治疗,如产前诊断、选择性终止妊娠手术、产前监测、围产期手术等。在咨询过程中,要了解咨询者的相关背景及需求,尽可能帮助咨询者做出对其本人和家庭最有利的选择。同时还要关注咨询者的心理反应,尽可能地对其进行心理安慰^[1]。

3 遗传咨询的一般原则

遗传咨询的一般原则适合于单基因病的遗传咨询。遗传咨询中的有利于原则(有利于咨询者及其家庭)、尊重自主性原则、平等原则、教育咨询者原则、非直接的遗传咨询原则、尊重咨询者隐私原则、知情选择和知情同意原则、咨询中关注咨询者的情感、社会、宗教、文化、心理因素这些原则适合于单基因病的遗传咨询。需要强调的是,在咨询中,要充分教育咨询者,使其真正理解他(她)的状况,了解所有干预措施的目的、意义、局限性,只有这样,才能做出对其最有利的选择。另外,在咨询中,认识到对于同一疾病而背景不同的人,可以有不同的选择^[1]。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.04.002

* 通讯作者:潘小英, E-mail: panxiaoying5@aliyun.com

4 认识单基因病诊断的复杂性

4.1 遗传异质性问题 遗传异质性包括二类,一类是基因座异质性,另一类是等位基因异质性。所谓基因座异质性,是指一个遗传性状是由多个基因决定。如先天性非综合征性耳聋,目前已知有 100 多个基因与其相关^[2];又如非综合征性白化病,目前已知有 5 个基因与其发生相关^[3]。基因座异质性的临床意义在于同患某种常染色体隐性遗传病(如耳聋)的夫妇,如果他们各自的致病基因不同,那么,他们的后代将都是某种疾病的致病基因携带者,但都不是患者。另一层意义是,因为疾病的发生和多个基因有关,因此,不能仅检查了其中的几个基因未见异常,而否定疾病是遗传的可能性。等位基因异质性是指致病基因的突变可以是在单个基因的多个位点及可以存在多种突变类型。如 β -地中海贫血的基因突变目前已发现有 200 多种突变类型^[4],即在血红蛋白 β -链的基因上,已发现 200 多种突变可以导致 β -地中海贫血。了解遗传病等位基因异质性的意义是我们选择基因诊断技术时,从经济的角度考虑,我们会优先选择突变频率高的位点(突变热点)进行检测,但如果检测结果是阴性的话,我们要考虑到存在罕见位点突变的问题。

4.2 遗传咨询中要考虑基因频率的问题 所谓基因频率是指某个基因型在群体中所占的比例。基因频率数据来源于群体调查。在遗传咨询过程中,我们必须了解某项突变基因型在该疾病中所占的比例。已知 50% 的常染色体隐性遗传的非综合征性耳聋患者的致病基因是 *GJB2*(耳聋相关基因)或 *GJB6*(耳聋相关基因)^[2],如果我们做了 *GJB2* 和 *GJB6* 的基因测序,我们只能说其涵盖了 50% 的基因频率。如果检测结果阳性,说明是遗传性的,如检测结果阴性,则不能否认是遗传性的。

4.3 了解基因诊断结果的不确定性 基因诊断结果的判断是依赖于以往的数据和经验。通常,基因诊断结果有:未见异常、异常、基因多态现象和结果异常但意义不明确。未见异常,仅仅是指检测范围内未见异常,不包括检测范围外的情况;基因多态现象是指检测结果异常,但这是一种正常变异,和致病

性无关;结果异常但意义不明确是指未见以往的报道,只能从突变的位置和性质判断突变的意义,这时的遗传咨询要慎重^[2]。

4.4 不能进行基因诊断的单基因病 从理论上说,所有的单基因病都可以进行基因诊断。但实际上,从经济、技术和时间上考虑,很多单基因病不能进行基因诊断。作为遗传咨询医生,应尽可能地帮助咨询者联系可以进行相关基因诊断的机构。同时,对于不能进行基因诊断的单基因病,应告知风险。对于可以于产前应用超声或磁共振技术进行诊断的单基因病,如先天性骨骼发育不全,可以于孕期尽早进行相关检查。对于异常胎儿,应尽可能留下样本,进行基因诊断,为下次妊娠做好准备^[5,6]。

5 和单基因病遗传咨询有关的伦理问题

遗传咨询的目的是帮助咨询者了解自身或家庭遗传方面的问题及应对问题的对策,让咨询者自己做出对其个人和家庭最有利的选择。在咨询中,有利于咨询者及家庭是终极目标。

5.1 迟发性遗传病和症状出现前遗传病的检查 一些遗传病是出生后一段时间才表现出来,如 Huntington 舞蹈病,是中年以后才发病。对于高风险者,如果给予尽早检查,可以在发病前就知道是否发病,这对患者心理是个不良影响,如果是儿童,可能还会受到家庭的不公平对待,但是,在他(她)们生育孩子前进行诊断,可以避免患儿出生,这又是很有利的事情。对于儿童的遗传病检查,应遵循保护儿童的利益最大化原则^[7-10]。

5.2 单基因病的产前诊断和终止妊娠问题 多数时候,产前诊断的目的是在产前诊断出患有严重的致死、致残、致愚性疾病的胎儿并实行终止妊娠。而哪些单基因遗传病的胎儿应该终止妊娠,哪些应该保留,没有定论。单基因遗传病从其对个体生存的影响看可分为轻度影响、中度影响和重度影响。多指、掌趾角化病对个体影响应该是轻度的;耳聋、中间型地中海贫血应该是中度的;重型 β -地中海贫血、致死性骨发育不全应该是重度的。对于重度影响的单基因病,应该进行产前诊断,对诊断出的患胎,应该建议终止妊娠;对于中度影响的单基因病,应向咨

询者进行详细的解释,由其做出知情选择;对于轻度影响的单基因病,从尊重胎儿生命的角度出发,是不必要做产前诊断及不应该终止妊娠的。但是,有一些所谓的轻度影响的单基因病,如外胚层发育不良、斑驳病,虽然只有皮肤和毛发的改变,不影响个体的生存,但很多患者觉得自己与众不同,并且从小到大都受到歧视,很痛苦,不希望生出和自己一样的后代,坚决要求产前诊断。对于这些咨询者,笔者认为,为了尽可能不违背伦理原则,对这些家庭可选择孕早期产前诊断或植入前产前诊断。对于孕中期和晚期就应该从胎儿的利益考虑,不做产前诊断及终止妊娠^[11-14]。

5.3 产前诊断的时间 美国、澳大利亚等国出于宗教和人道的考虑,限定允许终止妊娠的时间是24孕周前。24孕周后的胎儿被认为是有机儿^[12],国内没有此限定。单基因病再发风险高(25%~50%),尽早产前诊断,对孕妇的心理和身体影响会小些。从胎儿角度考虑,也应该是尽早诊断更人道。特别是对于中度影响及轻度的单基因病,更是有必要尽早进行产前诊断或行植入前诊断^[13,14]。

单基因病由于其病种多、病例少,很多单基因病的基因诊断都需花费较长的时间。因此,一经怀疑是某种单基因病,就应该尽早进行基因诊断。只有先证者、先证者父母的基因诊断做出后,才能对胎儿进行产前诊断。只有在孕前完成了这些基因诊断,才有可能于孕后尽早进行产前诊断。笔者曾接受过一例耳聋的产前诊断和遗传咨询。该夫妇生有一耳聋患儿,已做耳蜗移植,可以基本正常的听、说。患儿是GJB2基因的纯合突变。由于该夫妇比较晚才做产前诊断,孕28周时产前诊断结果提示胎儿为GJB2基因的纯合突变,与先证者一致。最后该夫妇选择了保留胎儿。单基因病的产前诊断,应尽可能于孕11~13周做绒毛活检,其安全性不亚于羊膜腔穿刺术^[15]。

5.4 夫妇一方为常染色体隐性遗传病携带者的产前诊断问题 有些夫妇一方为常染色体隐性遗传病携带者的孕妇及家人要求进行产前诊断,对此应该拒绝。因为这种情况他们不会生出重型遗传病的患儿,最多只是生出携带者,而携带者状况是不影响个

体生存的。从尊重胎儿及保护孕妇的角度出发,应该予以拒绝^[11,12]。

5.5 其他应用问题 单基因病诊断新技术肿瘤基因携带者的产前诊断应用问题、植入前遗传病诊断应用问题、二代测序技术检测单基因病应用问题及母亲血游离DNA产前诊断胎儿遗传病应用问题都存在很多伦理方面的争议^[13,14,16-18],对于这些技术的应用,应该遵循伦理原则,做到充分知情同意和知情选择。

6 小结

单基因病的遗传咨询要求咨询医师全面了解疾病的病因、疾病有关的致病基因和基因型、目前的基因检测水平、基因检测结果的意义和局限性,遵守遗传咨询准则,详细向咨询者进行咨询,帮助咨询者做出对其本人及家庭最有利的选择。

参考文献

- [1] 潘小英,陆国辉. 临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:3-14.
- [2] Alford RL, Arnos KS, Fox M, et al. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss[J]. Genet Med, 2014,16(4):347-355.
- [3] Simeonov DR, Wang X, Wang C, et al. DNA variations in oculocutaneous albinism: an updated mutation list and current outstanding issues in molecular diagnostics[J]. Hum Mutat, 2013,34(6):827-835.
- [4] 徐湘民,蔡望伟,孙竞. β 地中海贫血. 临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:240-244.
- [5] Byers PH, Krakow D, Nunes ME, et al. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI)[J]. Genet Med, 2006,8(6):383-388.
- [6] Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Rimoin. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias[J]. Genet Med, 2009,11(2):127-133.
- [7] 张思仲. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:337-353.
- [8] Ross LF, Saal HM, David KL, et al. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children[J]. Genet Med, 2013,15(3):234-245.
- [9] Ross LF, Saal HM, David KL, et al. Technical report: ethi-

- cal and policy issues in genetic testing and screening of children[J]. Genet Med, 2013, 15(3): 234-245.
- [10] Pyeritz RE. Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfansyndrome[J]. Genet Med, 2012, 14(1): 171-177.
- [11] 严晓玲, 段涛. 产前诊断中的伦理学问题[J]. 医学与哲学, 2007, 26(6): 16-17.
- [12] Pergament D, Ilijic K. The legal past, present and future of prenatal genetic testing: professional liability and other legal challenges affecting patient access to services[J]. J Clin Med, 2014, 3(4): 1437-1465.
- [13] Hudson KL. Preimplantation genetic diagnosis: public policy and public Attitudes[J]. Fertil Steril, 2006, 85(6): 1638-164.
- [14] Harper J, Geraedts J, Borry P, et al. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy[J]. Hum Reprod, 2014, 29(8): 1603-1609.
- [15] 麦明琴, 吴菁, 钟燕芳, 等. 经腹绒毛活检术联合 STR 在孕早期产前诊断中的应用[J]. 广东医学, 2009, 30(8): 1097-1098.
- [16] Dewey FE, Grove ME, Pan C, et al. Clinical Interpretation and Implications of Whole-Genome Sequencing[J]. JAMA, 2014, 311(10): 1035-1045.
- [17] Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment[J]. Genet Med, 2015, 17(1): 70-87.
- [18] Wang C, Gonzalez R, Merajver SD. Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions[J]. Soc Sci Med, 2004, 58(1): 1427-1442.

(收稿日期: 2015-10-08)

编辑: 宋文颖

· 视频导读 ·

罕见病防治: 不仅仅是技术和知识

李定国

(上海市医学会罕见病专科分会 上海市罕见病防治基金会)



2014年盛夏的一场“冰桶”挑战赛让人们知道了“渐冻人(ALS)”这一罕见病种,但你是否真正了解ALS?除了ALS你还知道哪些疾病属于罕见病(rare diseases, RD)?

在第五届“中国胎儿医学大会”上,我们邀请了多位国内外的知名专家就“罕见病”这一全新的话题展开探讨。

来自上海市医学会罕见病专科分会、上海市罕见病防治基金会的李定国教授的讲课内容为“罕见病防治”,抛开技术因素,李教授更多的是从法规制度、医疗保障等方面来阐述了国内外的差距,但同时,我们也能从“第一个网络”、“第一本杂志”、“第一家民间组织”等多个“第一个”中看到“罕见病”这一特殊群体正越来越受到人们的重视和关爱。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.04.003