

“高解析度微阵列技术在超声诊断的胎儿畸形中的应用”点评

胡芷洋 林琳华 苏放明

(深圳市人民医院 产科,深圳 广东 518020)

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2014.02.014

1 原文摘要

Objective Aims The main aim of this study was to determine the feasibility of using high-resolution microarray to assist with prenatal diagnosis of ultrasound-detected fetal abnormality and to describe the frequency of abnormal results in different categories of fetal anomalies.

Methods Prospective cross-sectional study was conducted on women diagnosed with a fetal anomaly (ies) between February 2009 and December 2011 who were offered testing by microarray analysis (Affymetrix 2.7M SNP) and fluorescent in situ hybridisation (FISH) instead of standard karyotyping. Fetal anomalies were categorised according to organ system involvement.

Results One hundred and eighteen women consented to testing with microarray. Eleven of one hundred eighteen (9.3%) cases had aneuploidy detected by FISH. Of the remaining 107, 23 (21.5%) had an abnormality detected on microarray, only three of which would have been detected using the combination of six-probe FISH and banded karyotype. The maximum expected yield for six-probe FISH and karyotype was thus 14/118 (11.8%), compared to 34/118(28.8%), $P < 0.0001$. Of the 23 abnormalities detected with microarray, 10 (43%) were pathogenic, six (26%) were long continuous stretches of homozygosity

and seven (30%) were of uncertain significance. The maximum yield was in cases with cardiovascular (100%); multiple (40%); central nervous system (CNS) (25%) and skeletal (9%) abnormalities.

Conclusion This study has confirmed the feasibility of translation of microarray into clinical practice. 11.8% (14/118) of the cases would have a genetic basis of an abnormality with a FISH and banded karyotype. This figure is approximately tripled to 28.8% (34/118) if we offer FISH and microarray. High yield for imbalances are multiple, cardiovascular, CNS and skeletal abnormalities.

2 论文核心内容及点评

该文章于 2014 年 2 月发表在《Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology》上。该研究中,澳洲的学者们用高解析度的微阵列技术对产前超声发现胎儿异常的病例进行检测,从而评估微阵列技术在产前诊断的应用价值。

虽然传统的染色体核型分析依然是产前诊断细胞遗传检查的金标准,然而高解析度的微阵列技术能够探测染色体异常的精密度较传统方式高上千倍,而且无需细胞培养,用机器探测信号代替人工阅片,一周左右可以有结果,信息量、客观性以及时效性均远超传统的核型分析。

微阵列技术基于荧光杂交技术(FISH),通过探测拷贝数的变化(CNV),辨认染色体的细微结构,

CNV 普遍存在,一部分良性,一部分为病理性,还有一部分则意义不明。此外,单核苷酸多态性(SNP)是人类可遗传变异中最常见的,常用于群体的基因识别,在产前诊断中,可检测姐妹染色体的亲源性。CNV 与 SNP 技术合用时,可发现传统染色体技术无法探测到的单亲二倍体。近年来,微阵列技术的临床应用已大有超过染色体核型分析之势。

本研究是一个前瞻性横断面研究,对象是 2009 年 2 月至 2011 年 12 月间超声发现胎儿结构异常的病例,病例进行羊水穿刺或者绒毛活检,标本先进行 FISH,如发现非整倍体,则进一步做传统核型分析;如未发现非整倍体,则在 Affymetrix 2.7M 平台进行解析度达 0.2Mb 的微阵列检测。结果判定依据细胞遗传亚澳细胞遗传学家质量评估流程(ASC-QAP)指南进行,使用包括 DGV、CHOP、DECIPHER、ISCA 以及内部数据共 5 个数据库进行比对。根据超声检测的胎儿畸形类别,分析微阵列技术的应用价值。

在 118 例病例中,11 例(9%)因 FISH 结果异常而未列入研究范围,共 107 例行微阵列检查。微阵列技术检出共 23 例基因组学不平衡的病例。基因组学不平衡包括了病理性 CNV(10 例)、意义不明的 CNV(7 例)以及长片段连续性杂合缺失(LSCH,6 例)。发现病理性 CNV 的病例中其中一半为多器官畸形,神经系统异常和骨骼异常各 2 例,心血管畸形 1 例。4 例病理性 CNV 来源于父亲或母亲,其中三例亲代无表现。多器官畸形的胎儿中微阵列检测出基因组学不平衡的比例最高(12/30, 40%),其次是中枢系统(6/24, 25%)、心血管系统畸形(1/1, 100%)、颈皮水肿(1/4, 25%)和骨骼系统(2/20, 10%)。总共有 14 例(11.8%)可以用 FISH(含 22q)和核型分析检出异常。联合使用 FISH 和微阵列技术,异常的检出率可达 28.8%(34/118),

微阵列检测可以增加 17.8%的异常的检出率。

3 点评

SNP+CNV 的微阵列技术检测可以提供比传统染色体核型多上千倍的遗传学信息。美国妇产科学会(ACOG)、加拿大妇产科学会(SOGC)以及加拿大医学遗传学专科学院(CCMG)均推荐对超声发现胎儿结构畸形的胎儿应用微阵列技术检测。临床医生应意识到传统的染色体核型分析的在胎儿畸形的遗传学方面诊断的局限性,微阵列技术还可以诊断姐妹染色体片段的亲源性,确诊是否有单亲二倍体或者近亲结婚。如果 LSCH 片段达基因组的 5%~10%,提示近亲结婚。如本文所示,越是涉及多个脏器的畸形,微阵列检测发现异常的机会也越多。临床上遇到多器官畸形以及神经系统、心血管系统的畸形时,除了建议常规的染色体检查,微阵列检测也应作为常规检查。

另一方面,在产前诊断以及遗传咨询时,更多的信息需要格外细致谨慎的分析以及伦理学上的考虑,避免引起不必要的焦虑以及引产。病理性的 CNV 解释相对较容易,需要注意的是由于遗传学上外显率的差异,相同的病理性或者不明意义的 CNV 在不同的家族成员中可以表现差异很大,有些甚至可以表现完全正常。另外一个伦理学上的困惑是发现不明意义的 CNV,是否需要告诉孕妇。人群中不明意义的 CNV 占 1%~12%,有些是新发的,有些则是儿童期或成人期疾病的高危因素,如自闭症和肿瘤。然而这些疾病并不一定发生,即使发生,也程度不一,这样的信息传递给孕妇更可能造成的是恐慌而非安慰。最近推出的靶向微阵列检测平台,在病理区域放置更密集的探针,用来减少意义不明的结果,便于临床咨询。