

第 15 號染色體的倒轉複製 (inverted duplication)

背景：

第 15 號染色體的倒轉複製 (inverted duplication) - 簡稱 inv dup (15) - 是最常見的標記染色體 (marker chromosome) 之一 (圖一)。所謂的標記染色體，是來處不明的染色體片斷。最近由於分子遺傳學的進步，特別是螢光原位雜交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 技術的進步，使我們對標記染色體的起源以及所造成的表現型 (phenotype) 有進一步的了解。

臨床表現：

第 15 號染色體的倒轉複製在新生兒的發生率是 0.02%，為僅次於唐氏症 (trisomy 21) 的人類體染色體異常 (1, 2)。它的臨床表現差異性非常大，可以從完全正常到有 Prader-Willi syndrome (PWS) 或 Angelman syndrome (AS)，到所謂的“第 15 號染色體的倒轉複製症候群” (3-7)。在有 PWS/AS 的病例，他們的臨床表現已經被證實是由於正常的第十五號染色體之一有缺失 (deletion) 或是兩個第十五號染色體都來自雙親之一 (uniparental disomy) 所引起，與倒轉複製無關 (1, 5)。所謂“第 15 號染色體的倒轉複製症候群”的表現包括智障、發展遲緩、抽筋、自閉，及不正常的外觀。

診斷：

Fluorescence *in situ* hybridization 可以用來決定：1. 標記染色體的來源；2. 標記染色體所涵蓋第十五號染色體的位置。目前一般認為如果該倒轉複製染色體包含 PWS/AS 的關鍵區 (以 SNRPN 基因為代表)，幾乎一定會有智障；如果沒有包含，則有智障的機會相當低 (但並非絕對不會)，一般而言，涵蓋的區域愈大 (亦即基因愈多)，臨床表現愈複雜 (3,4,6-8) 我們還需要更多的臨床基礎研究，以確定第十五號染色體倒轉複製症候群的基因型、表現型之間的關聯。



正常 15 號染色體



倒轉複製的 15 號染色體

第 15 號染色體倒轉複製的遺傳諮詢及說明

1. Inv dup(15)若含有 Prader – Willi syndrome / Angelman syndrome 關鍵區域 (例如 SNRPN 基因), 患者 100% 會有智障。
2. Inv dup(15)若不含有 Prader – Willi syndrome / Angelman syndrome 關鍵區域 (例如 SNRPN 基因), 患者有智障的機會大約是 2-5%。
3. 少部份帶有 inv dup(15)的患者, 無論 marker chromosome 上是否含 Prader – Willi syndrome / Angelman 關鍵區域, 可能因為兩個正常的第十五號染色體都來自父親或母親(uniparental disomy, UPD), 而造成 Angelman syndrome 或 Prader – Willi syndrome. 我們建議即使 marker chromosome 上不含有 Prader – Willi syndrome / Angelman syndrome 之關鍵區域, 患者還是必須接受 methylation – PCR 或 microsatellite analysis 檢查, 以排除 UPD(15)之可能性。

References

1. Webb T. Inv dup (15) supernumerary marker chromosomes. *Journal of Medical Genetics*
2. Speed RM, Johnson AW, Evans HJ. Chromosome survey of total population of mentally subnormal in North-East of Scotland. *Journal of Medical Genetics* 1976;13:295-306.
3. Cheng SD, Spinner NB, Zackai EH, Knoll HM. Cytogenetic and molecular characterization of inverted duplicated chromosome 15 from 11 patients. *American Journal of Human Genetics* 1994;55:753-759.
4. Leana-Cox J, Jenkins L, Palmer CG, et al. Molecular cytogenetic analysis of inv dup(15) chromosomes, using probes specific for the Prader-Willi/Angelman syndrome region: clinical implications. *American Journal of Human Genetics* 1994;54:748-756.
5. Robinson WP, Wagstaff J, Bernasconi F, et al. Uniparental disomy explains the occurrence of the Angelman or Prader-Willi syndrome in patients with an additional small inv dup (15) chromosome. *Journal of Medical Genetics* 1993;30:756-760.
6. Crolla J, Harvey JF, Sitch FL, Dennis NR. Supernumerary marker 15 chromosomes: a clinical, molecular and FISH approach to diagnosis and prognosis. *Human Genetics* 1995;95:161-170.
7. Huang B, Crolla JA, Christian SL, et al. Refined molecular characterization of the breakpoints in small inv dup (15) chromosomes. *Human Genetics* 1997;99:11-17.
8. Wandstrat AE, Leana-Cox J, Jenkins L, Schwartz S. Molecular cytogenetic evidence for a common breakpoint in the largest inverted duplications of chromosome 15. *American Journal of Human Genetics* 1998;62:925-936