

財團法人罕見疾病基金會九十四年度委託研究計畫

期末報告

計畫名稱：實驗室診斷 DiGeorge 症候群及 Williams 症候群並建立兩種症候之病

人資料庫

研究起迄：(94 年 7 月 1 日) 至 (94 年 12 月 31 日)

申請機構：成大醫院分子遺傳檢驗室

主 持 人：郭保麟醫師

職 稱：成大醫院婦產部主任

聯絡電話：06-2353535*3551

聯 絡 人：吳典秋

傳 真：(06)2766185

e-mail：paolink@mail.ncku.edu.tw

填表日期：94.12.23

目 錄

頁 碼

封面

目錄

一、中文摘要 (3)

二、英文摘要 (4)

三、本文 (5-16)

四、附錄 (17-30)

共 (30) 頁

一、中文摘要：

關鍵詞：全國轉介診斷網路、DiGeorge 症候群、威廉氏症候群、染色體螢光原位雜交

DiGeorge 症候群是第 22 對染色體 (del 22q11) 短臂缺損引起，導致心臟、胸腺、副甲狀腺、臉部發育的異常，發生率為兩萬分之一。威廉氏症候群是基因缺陷所造成的先天性疾病，為第七對染色體的長臂 (deletion 7q11) 缺失，而導致一個或多個基因功能異常，其中以彈力蛋白(Elastin)基因與先天性心臟病等臨床症狀有關，發生率為兩萬分之一。兩種疾病為染色體的小片段的缺損，所以一般的染色體檢查無法偵測出此這種小基因的缺損，需使用螢光原位雜交法(Fluorescent in situ hybridization，簡稱 FISH)。成大醫院遺傳中心在過去五年來，已經累積 500 例以上 FISH 檢查的經驗，其中 DiGeorge 症候群 231 例 (56 例確定診斷)，威廉氏症候群 130 例 (58 例確定診斷)。除了成大本身之外，已經至少有十五家以上的醫學中心將病例委託成大分析，這些醫學中心包含台大醫院、馬偕醫院、臺北榮民總醫院、林口長庚醫院、新光醫院、台中榮民總醫院、中山醫學院，彰化基督教醫院、高雄榮民總醫院、高雄長庚醫院、奇美醫院、高醫。在發展遲緩兒鑑定中心之中，除了成大本身之外，也至少有六家與成大之間存在雙向聯繫及轉介系統：台北市立婦幼醫院、慈濟醫院、台中榮民總醫院、彰化基督教醫院、嘉義基督教醫院、高醫。我們透過雙向聯繫及轉介系統，集中診斷 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群，有效降低診斷成本。我們也對醫療人員、遺傳諮詢員、及社會大眾提供衛教，喚起大家對 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群的了解，透過早期診斷 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群，應該會降低醫療及社會成本。我們已建立 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群患者及臨床特徵資料庫，這些資料庫將可以提昇台灣各醫學中心臨床醫師 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群的診斷能力以及研究水平。我們也已建立 DiGeorge 症候本土化的臨床診斷指引，我們對 DiGeorge syndrome 之 FISH 診斷指引如下：

A: Conotruncal cardiac anomaly alone, or

B: 其他先天性心臟病合併至少一項 DiGeorge syndrome 之臨床特徵

另外一方面，以下項目仍然有待進一步探討

(1) Williams syndrome 之 FISH 診斷指引

(2)FISH 診斷成本

我們的轉介診斷網路雖然相當完備，病人之臨床資料，雖然在國內首屈一指，仍與國外相差甚多，宜繼續努力。

二、英文摘要：

National referral network, DiGeorge syndrome, Williams syndrome, Fluorescence in situ hybridization

DiGeorge syndrome is characterized by cardiovascular, thymus and parathyroid defects and craniofacial anomalies, and is usually caused by heterozygous deletion of chromosomal region 22q11.2. The prevalence of DiGeorge syndrome is estimated as 1 in 4000 in the general population. Williams syndrome is a rare developmental disorder which usually occurs sporadically and has striking physical and behavior features, including mild mental retardation, growth retardation, a dysmorphic face, heart abnormalities (typically supravalvular aortic stenosis, infantile hypocalcemia, and abnormal gait. Williams syndrome is usually associated with heterozygous deletion of chromosomal region 7q11.23. Fluorescence in situ hybridization (FISH) is the standard method for diagnosis of DiGeorge syndrome and Williams syndrome.

During the past 5 years, Molecular Genetic Laboratory of National Cheng-Kung University Medical Center has made diagnosis for 231 suspicious cases of DiGeorge syndrome, and 56 cases were found to have deletion of 22q11.2. We also provided diagnostic service for 130 suspicious cases of Williams syndromes, and 58 cases were found to have Williams deletion of 7q11.23. At least 15 Medical Center referred their cases to our diagnostic center, including 台大醫院、馬偕醫院、臺北榮民總醫院、林口長庚醫院、新光醫院、台中榮民總醫院、中山醫學院、彰化基督教醫院、高雄榮民總醫院、高雄長庚醫院、奇美醫院、高醫。Six mental retardation diagnostic centers also referred their cases to us, including 台北市立婦幼醫院、慈濟醫院、台中榮民總醫院、彰化基督教醫院、嘉義基督教醫院、高醫。 We have significantly reduced the cost for diagnosis of both syndromes. We also established a database for Taiwanese patients with both syndromes. We also established a guideline for diagnosis of DiGeorge syndrome. We suggest that patients with conotruncal cardiac anomaly alone, or other cardiac defects combined with 1 or more of the other phenotypic characteristics should be analyzed for microdeletion of 22q11.2. The guideline for FISH diagnosis of Williams syndrome remains to be established.

三、本文：

1. 研究背景及目的

DiGeorge 症候群

DiGeorge 症候群是第 22 對染色體 (del 22q11) 短臂缺損引起，導致心臟、胸腺、副甲狀腺、臉部發育的異常，發生率為兩萬分之一。

一、臨床表現：

1. 心臟問題：動脈弓的異常，包括右側動脈弓 (right aortic arch)、主動脈阻斷、法洛氏四重症 (Tetralogy Fallot)、心室中隔缺損、肺動脈發育不良，多數的病人有多重的心臟異常。
2. 免疫問題：胸腺的發育分為部份與完全發育，其中以部份發育佔大多數。完全無胸腺發育的病人，因為 T 細胞嚴重免疫力缺乏，所以易引起伺機性的感染（如霉菌、肺孢囊蟲）。
3. 臉型：人中短、眼距寬、顎裂、耳廓異常、叉型懸雍垂、鼻樑大、聽障等。
4. 副甲狀腺功能低下：造成低血鈣或新生兒早期的低血鈣。
5. 智能：有 50% 的病人會有輕度至中度的智能障礙。
6. 生長發育：多數的病人身材矮小且體重增加慢，肌肉張力低且有學習障礙。
7. 其他：少數有腎臟、泌尿道或生殖器發育的異常、疝氣等。

二、診斷方法：

由於此疾病為染色體的小片段的缺損，所以需使用螢光原位雜交法 (Fluorescent in situ hybridization, 簡稱 FISH) 診斷，90% 可發現第 22 對染色體上有缺損，亦可用於產前診斷。

三、本文：

威廉氏症候群

威廉氏症候群是基因缺陷所造成的先天性疾病，為第七對染色體的長臂（deletion 7q11）缺失，而導致一個或多個基因功能異常，其中以彈力蛋白(Elastin)基因與先天性心臟病等臨床症狀有關，發生率為兩萬分之一。

一、臨床表現：

1. 心血管疾病：因為彈力蛋白（Elastin）基因的缺損，使得血管產生狹窄的現象，典型的症狀為主動脈瓣狹窄，偶會合併肺動脈或其他血管的狹窄，約有 75%的病人會有此症狀。
2. 臉部異常：大嘴、厚唇、小下巴、短鼻、鼻尖朝上、寬額、人中長、眼皮腫、兩頰豐滿、耳垂明顯，成年病人的臉及頸部會較長。
3. 牙齒問題：牙齒小、牙縫大、咬合差、排列不整齊、琺瑯質發育不全。
4. 智力障礙：大部份的病人有智力障礙，障礙的程度由中度到重度，依個人差異而不同。
5. 獨特的個性：缺乏注意力、過於友善、喜歡講話及與人交際、易焦慮。
6. 生長緩慢：70%的病人在出生時過小、25-70%病人在胎兒時成長慢，且四歲前體重增加慢，身高沿著身長曲線邊緣生長，但有 50%的病人青春期會較早來臨。
7. 發展遲緩：語言及動作發展都較為遲緩。
8. 眼睛：50%病人有遠視或斜視。
9. 高血鈣。

三、本文：

10. 腸胃問題：嬰兒期吸允力弱、餵食困難、胃食道逆流、易嘔吐、便秘、腸絞痛（持續到四個月大）等。

11. 其他問題：慢性中耳炎、疝氣、頻尿、遺尿、肌肉張力低、甲狀腺功能退化、腎功能或結構異常等。

二、 診斷方法：

由於此疾病為染色體的小片段的缺損，所以一般的染色體檢查無法偵測出此這種小基因的缺損，需使用螢光原位雜交法(Fluorescent in situ hybridization，簡稱 FISH)，其準確度高達 99%，亦可用於產前診斷。

本研究的目的，在於

- (1) 集中診斷 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群，以有效降低診斷成本。
- (2) 早期診斷 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群，以有效降低醫療及社會成本。
- (3) 建立 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群本土化的臨床診斷指引。
- (4) 建立 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群患者及臨床特徵資料庫。
- (5) 提昇台灣各醫學中心臨床醫師 DiGeorge 症候群及威廉氏症候群的診斷能力以及研究水平。

2. 研究方法

1. 收集病例及臨床特徵

- (1). 徵求小兒科神經科醫師，新生兒科，小兒心臟科，小兒遺傳科、小兒免疫科，及復健科醫師加入。我們會寄給醫師及諮詢員症候群的臨床表徵（如附件之一）。
- (2). 醫師必須詳細檢查患者，並填寫臨床特徵評分表，每位患者必須先接受染色體分析。
- (3). 參與醫院將患者檢體，父母親檢體，及臨床特徵表寄給我們。

三、本文：

2. 染色體螢光原位雜交 (FISH) 分析

FISH 實驗細節如我們過去發表論文所述 (15-17)，可分成下列步驟：

患者血液淋巴球培養3天 → 加 colcemid 30 分鐘 → 收集淋巴球 → 加低張性溶液及固定液 → 滴片，將片子烘乾 → 將適當的 clone 以 nick-translation 方式標記螢光，作成探針 → 將片子及探針在高溫 denature → 雜交 1 小時到 16 小時 → 緩衝液洗數次 → 在螢光顯微鏡之下分析，拍照，存檔。

3. 建立送檢單位及基層醫療院所之間雙向聯繫及轉介系統

成大醫院遺傳中心在過去五年來，已經累積 500 例以上 FISH 檢查的經驗，其中 DiGeorge 症候群 243 例 (57 例確定診斷)，威廉氏症候群 133 例 (52 例確定診斷)。除了成大本身之外，已經至少有十二家以上的醫學中心將病例委託成大分析，這些醫學中心包含台大醫院、馬偕醫院、臺北榮民總醫院、林口長庚醫院、新光醫院、台中榮民總醫院、中山醫學院，彰化基督教醫院、高雄榮民總醫院、高雄長庚醫院、奇美醫院、高醫。在發展遲緩兒鑑定中心之中，除了成大本身之外，也至少有六家與成大之間存在雙向聯繫及轉介系統：台北市立婦幼醫院、慈濟醫院、台中榮民總醫院、彰化基督教醫院、嘉義基督教醫院、高醫。在 Prader-Willi syndrome/Angelman syndrome 的診斷上，目前已建立一套完整的 PWS 檢驗程序，而成為全國的診斷中心，已經累積 700 例以上基因檢查的經驗。雖然我們已經累積了一定的經驗並已經建立完整的轉介診斷系統，在計劃執行期間，還會繼續擴大接觸面，同時將觸角延伸至基層醫療院所。

4. 整理、統計並建置相關資料庫

我們已經建立自己患者及轉介醫師的小型資料庫，以及染色體顯微缺失症候群患者臨床特徵的小型資料庫。如此可以探討個別特徵在特定染色體症候群臨床之意義，以及特定染色體症候群之流行病學。根據這些結果可以編訂新的臨床診斷指引及教材供醫師及社會大眾參考，並作為公共衛生政策的依據。

三、本文：

3. 研究結果

(一)全國轉介診斷網路

成大醫院遺傳中心已經與十五家以上的醫學中心建立雙向聯繫及轉介系統，這些醫學中心包含台大醫院、慈濟醫院、馬偕醫院、臺北榮民總醫院、林口長庚醫院、新光醫院、臺北醫學大學、中國醫藥大學、台中榮民總醫院、中山醫學院，彰化基督教醫院、高雄榮民總醫院、高雄長庚醫院、奇美醫院、高雄醫學大學。同時另外八家發展遲緩兒鑑定中心，也與成大之間存在雙向聯繫及轉介系統：台北市立婦幼醫院、林口長庚醫院、慈濟醫院、台中榮民總醫院、彰化基督教醫院、嘉義基督教醫院、高醫、屏東基督教醫院。

(Supplementary data, Table 1) 。

(二)DiGeorge syndrome 及 Williams syndrome 之診斷

在 1999~2005 之間，以 Fluorescence in situ hybridization (FISH) 篩檢疑似 DiGeorge syndrome 總計有 231 例，其中 56 例經確認有 22q11.2 部位缺失。以 FISH 篩檢疑似 Williams syndrome 總計有 130 例，其中 58 例經確認有 7q11.2 部位缺失(Supplementary data, Table 2) 。

(三)病人臨床特徵資料庫

疑似 Williams syndrome 130 例之臨床特徵見 Table 3，疑似 DiGeorge syndrome 231 例之臨床特徵見 Table 4。58 例經確認有缺失之 Williams syndrome 病人與 72 例無缺失之疑似 Williams syndrome 患者臨床特徵分佈有一些差異 (Table 5,6) 。56 例經確認有缺失之 DiGeorge syndrome 病人與 175 例無缺失之疑似 DiGeorge syndrome 患者臨床特徵分佈亦有一些差異 (Table 7,8) 。

三、本文：

(四) 建立 DiGeorge syndrome 臨床診斷指引(初步發表於 93 年小兒科醫學會年會)

Analysis of Clinical Manifestations of 22q11 Deletion Syndrome

葉政南, 姚志達, 王玠能, 林秀娟, 郭保麟*, 吳俊明

Departments of Pediatrics and Obstetrics/Gynecology*, College of Medicine, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan

Background: A microdeletion of chromosome 22q11.2 is the most common chromosome deletion, affecting approximately one in 4000 live births. Almost all cases of DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome and conotruncal anomaly face syndrome result from a common deletion of chromosome 22q11.2. A wide spectrum of clinical features associates with the chromosome 22q11 deletion. The typical pictures are dysmorphic facies, conotruncal cardiac defects, hypocalcemic hypoparathyroidism, T-cell mediated immune deficiency, and palate abnormalities. Less common abnormalities are learning, speech, feeding, and behavioral disorders, and renal and musculoskeletal defects. Owing to the diverse medical complications, early diagnosis of the 22q11 deletion syndrome is important. Here we analyzed the presenting features and attempted to establish useful indicators for clinical awareness of 22q11 deletion syndrome.

Patients and Methods: A total of 106 patients were surveyed for the presence of chromosome 22q11 deletion since February 2002 to April 2004. Most of them were referred to us from the cardiologist, neurologist, and geneticist. Twenty-three of these patients were confirmed to have 22q11.2 microdeletion by fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis. All 23 patients were divided into 3 groups according to the age of confirmed diagnosis: group 1, age younger than 3 years old; group 2, older than 3 years old; and group 3, adult age. We analyzed the clinical characteristics of 23 patients.

三、本文：

Results: The 23 patients consisted of 14 males and 9 females, and the age of confirming diagnosis ranges from 1 month to 20 years old. The proportion of cases in each group is 70% (16/23) in group 1, 26% (6/23) in group 2, and 4% (1/23) in group 3. Ninety-six percent (22/23) of patients with 22q11.2 deletion had congenital cardiac defects, 52% (12/23) had dysmorphic facies (unusual shaped ears, long nose with broad bridge, elongated face with long philtrum, a small, fish-like mouth, microstomia, micrognathia, and upslanting, short palpebral fissures), 43% (10/23) had hypoparathyroidism or hypocalcemia, 39% (9/23) had developmental delay, 26% (6/23) had mental retardation, 35% (8/23) had thymic aplasia or hypoplasia, and 4% (1/23) had cleft or high-arch palate. Further analysis of the congenital cardiac defects, the conotruncal anomalies (such as tetralogy of Fallot, aortic arch anomalies, or truncus arteriosus) are most commonly seen (61%, 14/23). Other cardiac defects are ventricular septal defect (17%, 4/23), atrial septal defect (17%, 4/23), patent ductus arteriosus (4%, 1/23), and pulmonary atresia or stenosis (9%, 2/23). Ninety-six percent (22/23) of the cases with 22q11.2 deletion had more than 2 phenotypic features, particularly those with congenital cardiac defects.

Conclusions: The clinical manifestations of 22q11 deletion syndrome are widely variable, which make the diagnosis more difficultly. Although cardiovascular defects alone cannot serve as an absolute indicator, we still suggest that patients with conotruncal cardiac anomaly alone, or other cardiac defects combined with 1 or more of the other phenotypic characteristics should be analyzed for microdeletion of 22q11.2.

三、本文：

4. 結論與建議

- (1) 國外 Williams syndrome 及 DiGeorge syndrome 病人臨床分析報告動輒包括 200~以上之案例，我們有 58 例經確認有缺失之 Williams syndrome 病人與 56 例經確認有缺失之 DiGeorge syndrome 病人之臨床資料，雖然在國內首屈一指，仍與國外相差甚多，宜繼續努力。
- (2) 我們對 DiGeorge syndrome 之 FISH 診斷指引如下：
A: conotruncal cardiac anomaly alone, or
B: 其他先天性心臟病合併至少一項 DiGeorge syndrome 之臨床特徵
- (3) Williams syndrome 之 FISH 診斷指引仍然有待討論。
- (4) FISH 診斷成本仍然有待討論。
- (5) 我們的轉介診斷網路已相當完備。

三、本文：

5.參考文獻：

1. Shaffer LG, Ledbetter DH, Lupsky JR. Molecular cytogenetics of contiguous gene syndromes: mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. In: The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver CR, et al, (eds), McGraw-Hill, New York, 2001, p1291-1326.
2. Barch, M.J., Knutsen, B.T., Spurbeck, J. (eds) The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia., 1997
3. Gardner RJ, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press, New York, 1996
4. Trask BJ. Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. Nat Rev Genet 2002;3:769-778.
5. D'Alton ME, Malone FD, Chelmow D, et al. Defining the role of fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes for prenatal diagnosis of aneuploidies. Am J Obstet Gynecol 1997;176:769-776.
6. Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky AM (ed) Genetic disorders and the fetus. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1998, p179-248.
7. Wu YQ, Heilstedt HA, Bedell JA, et al. Molecular refinement of the 1p36 deletion syndrome reveals size diversity and a preponderance of maternally derived deletions. Hum Mol Genet 1999;8:313-321.

三、本文：

8. Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, et al. Chromosome 1p36 deletions: The clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;61:642-650.
9. Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. Monosomy 1036. *J Med Genet* 1999;36:657-663.
10. Osborne LR, Li M, Pober B, et al. A 1.5 million-base pair inversion polymorphism in families with Williams-Beuren syndrome. *Nat Genet* 2001;29:321-325.
11. Shaffer LG, Heilstedt HA. Terminal deletion of 1p36. *Lancet* 2002;358:Suppl:S9.
12. Gabriel CC, Galindo A, Martinez JM, et al. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2002;22:586-593.
13. Volpe P, Gentile M, Marasini M. Interrupted aortic arch type A with 22q11 deletion: prenatal detection of an unusual association. *Prenat Diagn* 2002;371-374.
14. Korf BR. 1996. Clinical Cytogenetics. In: Dracopoli NC, Haines JL, Korf BR, Moir DT, Morton CC, Seidman CE, Seidman JG, Smith DR, editors. Current protocols in human genetics. USA: John Wiley & Sons, Inc.
15. Kuo PL, 1999. Detection of fetal cells with common chromosomal aneuploidies in maternal blood. *J Formos Med Assoc* 98:433-439.
16. Kuo PL, Guo HR. Magnetic-activated cell sorting significantly decreases hybridization efficiency of fluorescence in situ hybridization, *Prenat Diagn* 2001; 21: 359-361.
17. Kuo PL. Maternal trisomy 21 mosaicism and recurrent spontaneous abortion, *Fertil Steril*. 2002;78:432-433.
18. Teng YN, Tsai WH, Wu CJ, Lin SJ, Chen YJ, Kuo PL. Referral diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome based on methylation-specific polymerase chain reaction. *J Formos Med Assoc* 2002;101:488-494.

三、本文：

19. 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. *Am J Hum Genet* 1994;54:748-756.
20. Wandstrat AE, Leana-Cox J, Jenkins L, Schwartz S. Molecular cytogenetic evidence for a common breakpoint in the largest inverted duplications of chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1998;62:925-936.
21. FootzTK, Birren B, Minoshima S, et al. The gene for death agonist BID maps to the region of human 22q11.2 duplicated in cat eye syndrome chromosomes and to mouse chromosome 6. *Genomics* 1998;51:472-475.
22. Kuo PL, Wu RC, Tzeng CC, Lin SJ, Liu SS, Huang KE. Detection of Y chromosomal DNA with marker chromosomes in Turner's syndrome patients. *J Formos Med Assoc* 1995; 94; 8:474-480.
23. YM Lin, CW, Chen, Sun S, Hsu CH, JM Chen, Lin SJ, Lin HN, Kuo PL. The Y chromosome microdeletion and its effect on reproductive decisions in Taiwanese patients presenting with non-obstructive azoospermia. *Urology* 2000;56:1041-1046.
24. Lin YM, Lin YH, Teng YN, Hsu CC, Lin JSN, Kuo PL. Gene-based screening for Y-chromosome deletions in Taiwanese men presenting with spermatogenic failure. *Fertil & Steril* 2002;77:897-903.
25. Bartolomei MS, Tilghman SM. Genome imprinting in mammals. *Annu Rev Genet* 1997;31:493-525.

三、本文：

26. Robinson W. Mechanism leading to uniparental disomy and their clinical consequences. BioEssays 2000;22:452-459.
27. Katzot D. Supernumerary marker chromosomes (SMC) and uniparental disomy (UPD): coincidence or consequences ? J Med Genet 2002;39:775-778.
28. Knight SJL, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. J Med Genet 2000;37:401-409.
29. Knight S, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. Lancet 1999;354:1676-1680.
30. Baralle D. Chromosomal aberrations, subtelomeric defects, and mental retardation. Lancet 2001;358:7-8
31. Martin CL, Waggoner DJ, Wong A, et al. "Molecular rulers" for calibrating phenotypic effects of telomere imbalance. J Med Genet 2002;39:734-740.
32. de Vries BB, White SM, Knight SJ, et al. Clinical studies on submicroscopic sutelomeric rearrangements: a checklist. J Med Genet 2001;38:145-150.
33. Rosenberg MJ, Killoran C, Dziadzio L, et al. Scanning for telomeric deletions and duplications and uniparental disomy using genetic markers in 120 children with malformations. Hum Genet 2001;109:311-318.
33. Knight SJL, Lese CM, Precht KS, et al. An optimized set of human telomere clones for studying telomere integrity and architecture. Am J Hum Genet 2000;67:320-332.

四、研究報告附錄：

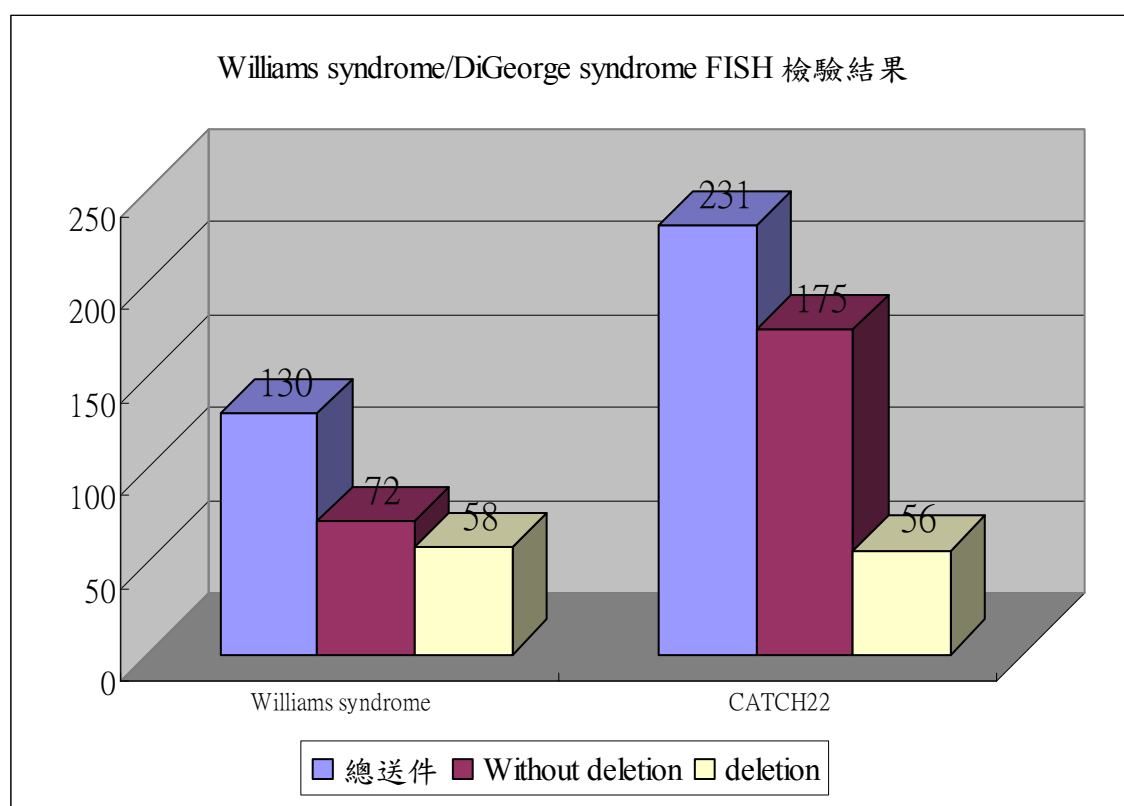
Table 1. FISH 送件單位統計

	送件單位	送件數
1	中山醫學院附設醫院	35
2	成大醫院	34
3	高雄榮總	32
4	台大醫院	18
5	台中榮總	16
6	台北馬階醫院	6
7	繼承檢驗所	3
8	國泰醫院	1
9	署立新竹醫院	1
10	麻豆新樓醫院	5
11	嘉義基督教醫院	5
12	屏東基督教醫院	1
13	台北榮總	1
14	台南奇美醫院	1
15	林口長庚醫院	7
16	花蓮慈濟醫院	3
17	台南郭綜合醫院	4
18	台北醫學院附設醫院	1
19	台安醫院	2
20	虎尾若瑟醫院	1
21	柯滄銘婦產科	1
22	葉能貴婦產科	3
23	林錦義婦產科	1
24	鄭和燃婦產科	1
25	黃傳益婦產科	1
26	吳榮昌婦產科	2
27	吳峻賢婦產科	1
28	郭鴻章婦產科	1
總計		188

四、研究報告附錄：

Table 2. 91 年-94 年 11 月 Williams syndrome 及 DiGeorge syndrome FISH 檢驗結果

	接受檢驗患者數	Without deletion	With deletion
Williams syndrome	130	72	58
DiGeorge syndrome	231	175	56



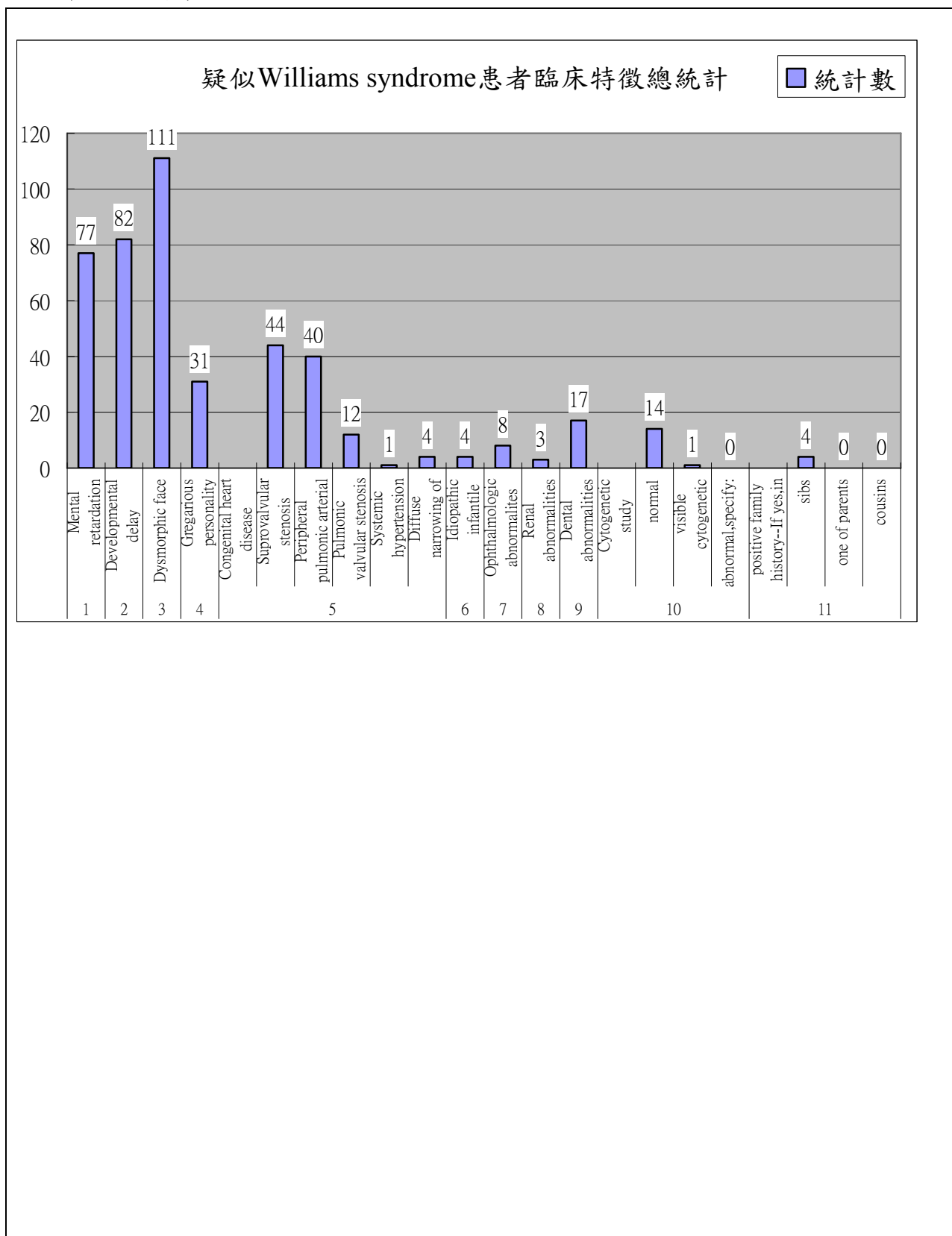
四、研究報告附錄：

Table 3. 91 年-94 年 11 月疑似 Williams syndrome 患者臨床特徵總統計

疑似 Williams syndrome 患者為 130 位病人

項目	Willwams syndrome 臨床特徵	統計數
1	Mental retardation	77
2	Developmental delay	82
3	Dysmorphic face	111
4	Gregarious personality	31
5	Congenital heart disease	
	Suprovalvular stenosis	44
	Peripheral pulmonic arterial stenosis	40
	Pulmonic valvular stenosis	12
	Systemic hypertension	1
	Diffuse narrowing of aorta	4
6	Idiopathic infantile hypercalcemia	4
7	Ophthalmologic abnormalities	8
8	Renal abnormalities	3
9	Dental abnormalities	17
10	Cytogenetic study	
	normal	14
	visible cytogenetic deletion at 7q11.23	1
	abnormal,specify:	0
11	positive family history--If yes,in	
	sibs	4
	one of parents	0
	cousins	0

四、研究報告附錄：



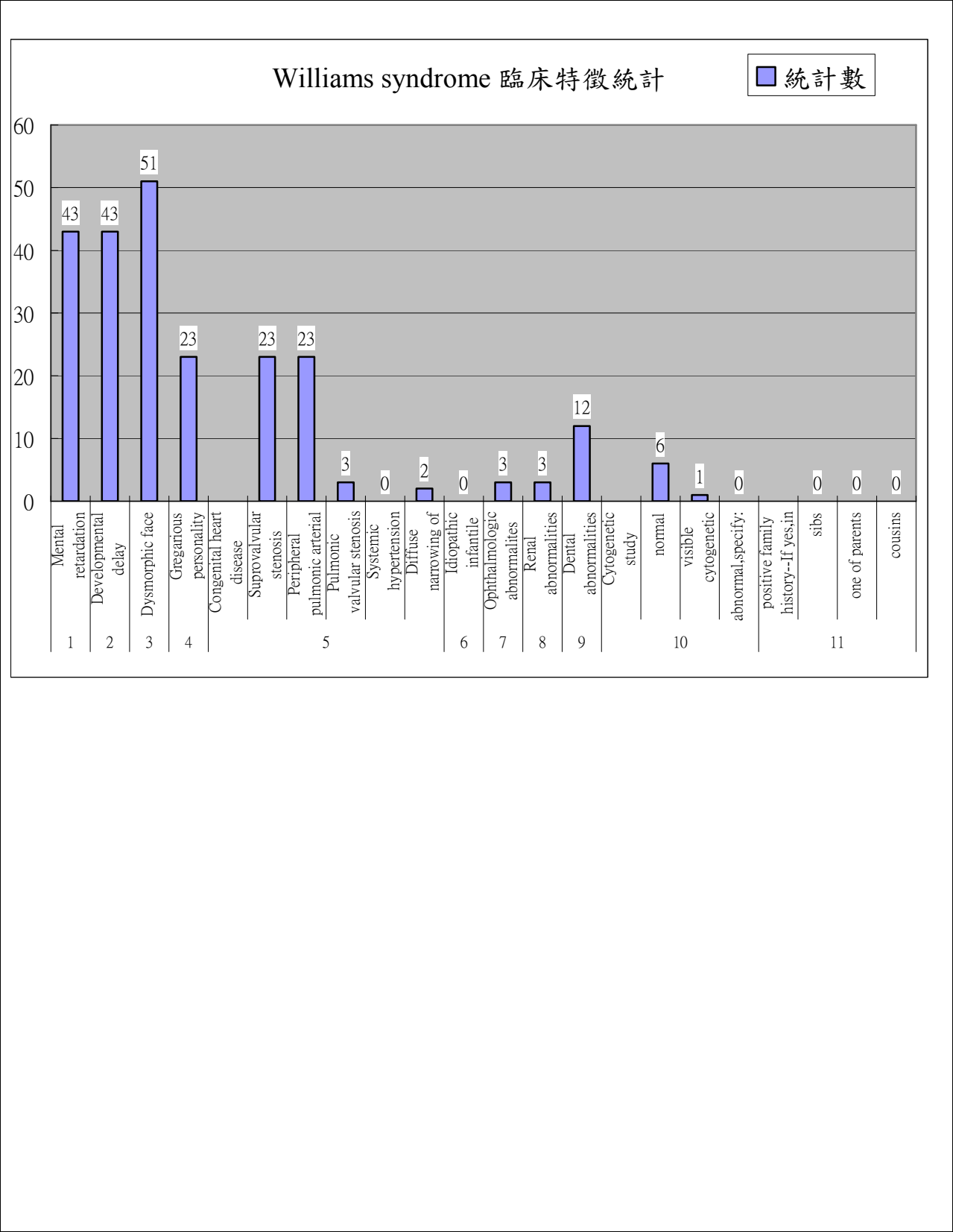
四、研究報告附錄：

Table 4. 91 年-94 年 11 月 7q11.2 有缺失 Williams syndrome 患者臨床特徵

7q11.2 有缺失 58 位病人

項目	Willwams syndrome 臨床特徵	統計數
1	Mental retardation	43
2	Developmental delay	43
3	Dysmorphic face	51
4	Gregarious personality	23
5	Congenital heart disease	
	Suprovalvular stenosis	23
	Peripheral pulmonic arterial stenosis	23
	Pulmonic valvular stenosis	3
	Systemic hypertension	0
	Diffuse narrowing of aorta	2
6	Idiopathic infantile hypercalcemia	0
7	Ophthalmologic abnormalities	3
8	Renal abnormalities	3
9	Dental abnormalities	12
10	Cytogenetic study	
	normal	6
	visible cytogenetic deletion at 7q11.23	1
	abnormal,specify:	0
11	positive family history--If yes,in	
	sibs	0
	one of parents	0
	cousins	0

四、研究報告附錄：



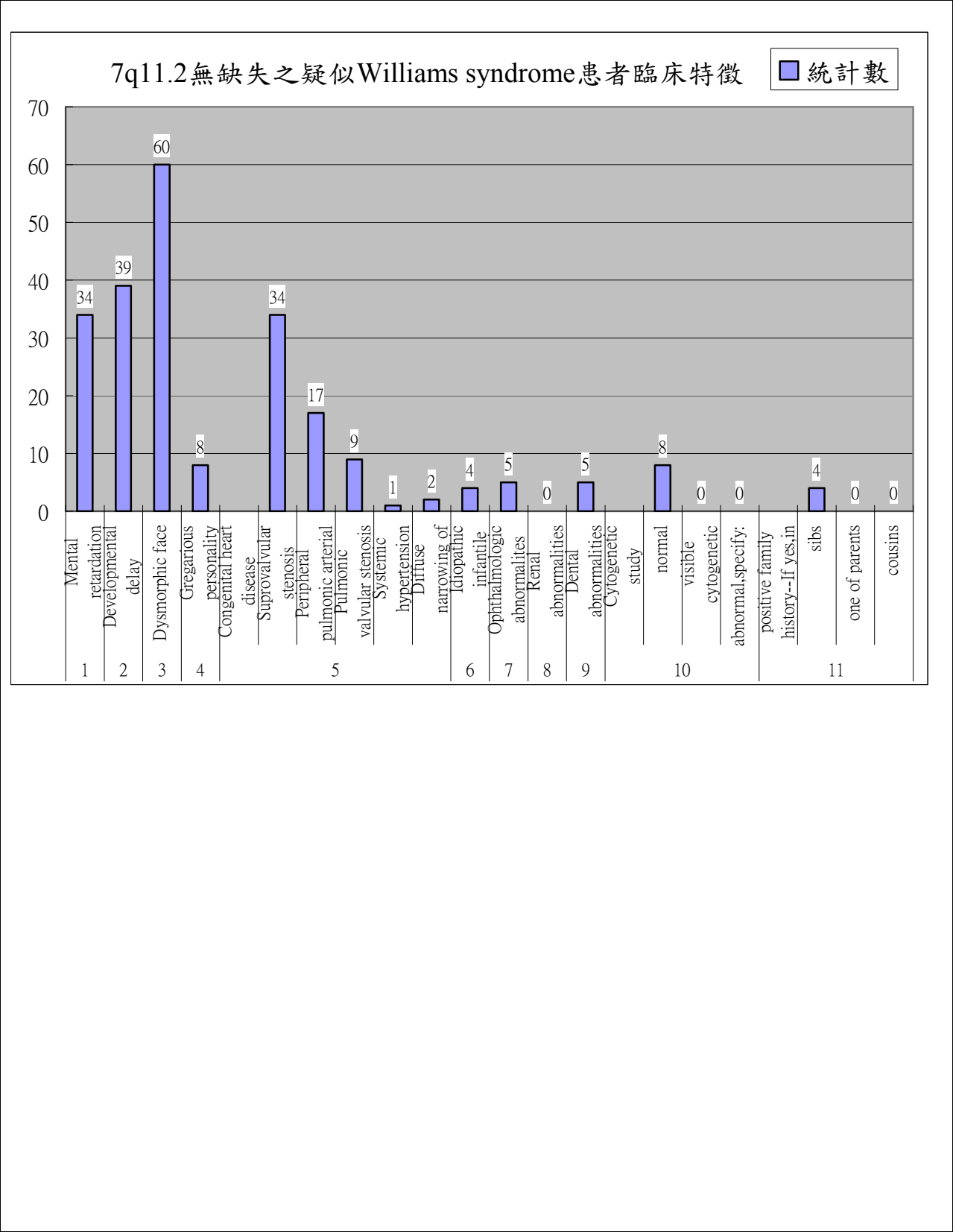
四、研究報告附錄：

Table 5. 91 年-94 年 11 月 7q11.2 無缺失之疑似 Williams syndrome 患者臨床特徵

7q11.2 無缺失之疑似 Williams syndrome 患者 72 位病人

項目	7q11.2 無缺失之疑似 Williams syndrome 臨床特徵	統計數
1	Mental retardation	34
2	Developmental delay	39
3	Dysmorphic face	60
4	Gregarious personality	8
5	Congenital heart disease	
	Suprovalvular stenosis	21
	Peripheral pulmonic arterial stenosis	17
	Pulmonic valvular stenosis	9
	Systemic hypertension	1
	Diffuse narrowing of aorta	2
6	Idiopathic infantile hypercalcemia	4
7	Ophthalmologic abnormalities	5
8	Renal abnormalities	0
9	Dental abnormalities	5
10	Cytogenetic study	
	normal	8
	visible cytogenetic deletion at 7q11.23	0
	abnormal,specify:	0
11	positive family history--If yes,in	
	sibs	4
	one of parents	0
	cousins	0

四、研究報告附錄：



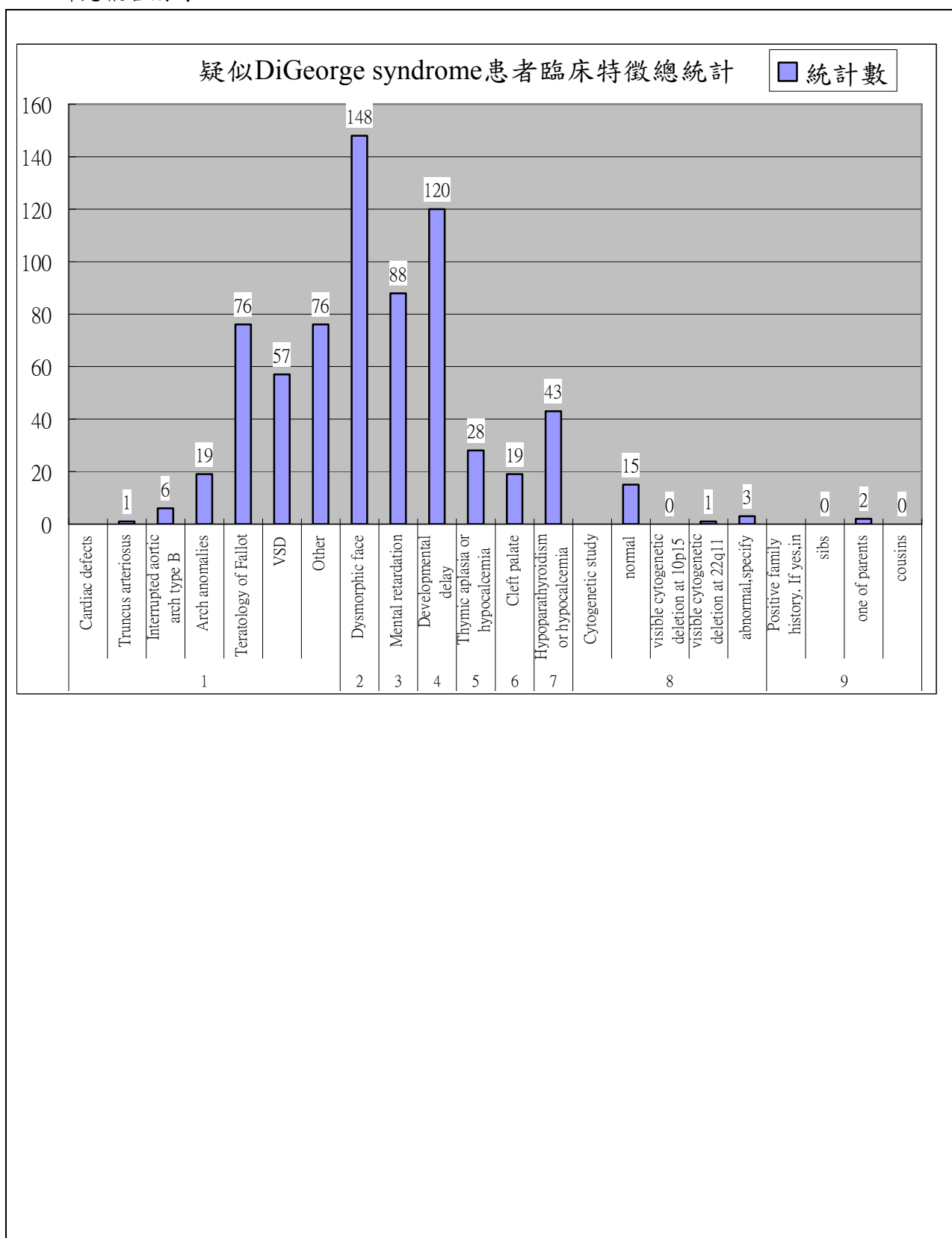
四、研究報告附錄：

Table 6. 91 年-94 年 11 月疑似 DiGeorge syndrome 患者臨床特徵總統計

疑似 DiGeorge syndrome 患者為 231 位病人

項目	DiGeorge syndrome 臨床特徵	統計數
1	Cardiac defects	
	Truncus arteriosus	1
	Interrupted aortic arch type B	6
	Arch anomalies	19
	Teratology of Fallot	76
	VSD	57
	Other	76
2	Dysmorphic face	148
3	Mental retardation	88
4	Developmental delay	120
5	Thymic aplasia or hypocalcemia	28
6	Cleft palate	19
7	Hypoparathyroidism or hypocalcemia	43
8	Cytogenetic study	
	normal	15
	visible cytogenetic deletion at 10p15	0
	visible cytogenetic deletion at 22q11	1
	abnormal,specify	3
9	Positive family history. If yes,in	
	sibs	0
	one of parents	2
	cousins	0

四、研究報告附錄：



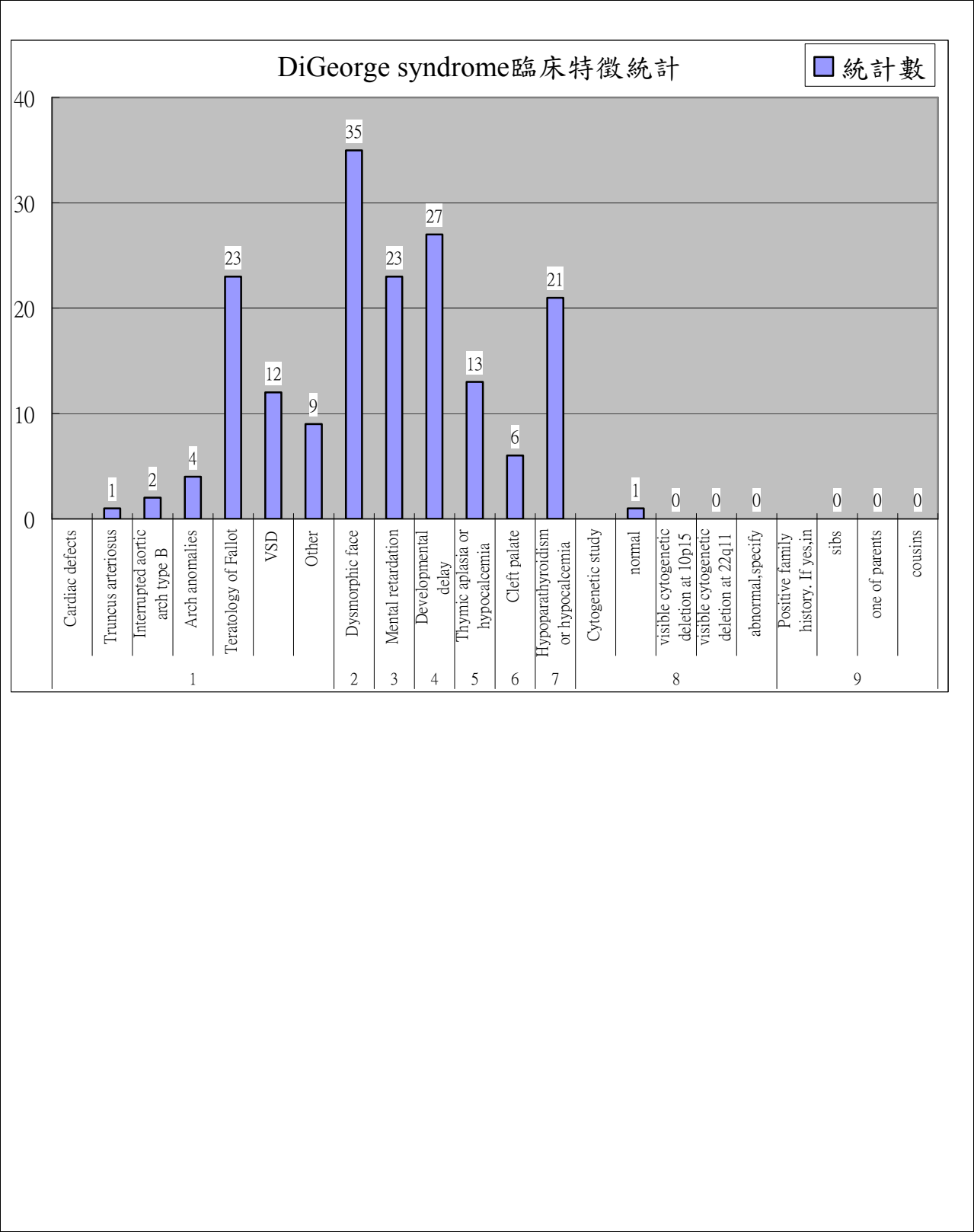
四、研究報告附錄：

Table 7. 91 年-94 年 11 月 22q11.2 有缺失 DiGeorge syndrome 患者臨床特徵

22q11.2 有缺失 56 位病人

項目	DiGeorge syndrome 臨床特徵	統計數
1	Cardiac defects	
	Truncus arteriosus	1
	Interrupted aortic arch type B	2
	Arch anomalies	4
	Teratology of Fallot	23
	VSD	12
	Other	9
2	Dysmorphic face	35
3	Mental retardation	23
4	Developmental delay	27
5	Thymic aplasia or hypocalcemia	13
6	Cleft palate	6
7	Hypoparathyroidism or hypocalcemia	21
8	Cytogenetic study	
	normal	1
	visible cytogenetic deletion at 10p15	0
	visible cytogenetic deletion at 22q11	0
	abnormal,specify	0
9	Positive family history. If yes,in	
	sibs	0
	one of parents	0
	cousins	0

四、研究報告附錄：



四、研究報告附錄：

Table 8. 91 年-94 年 11 月 22q11.2 無缺失之疑似 DiGeorge syndrome 患者臨床特徵

22q11.2 無缺失之疑似 DiGeorge 患者 175 位病人		
項目	22q11.2 無缺失之疑似 DiGeorge syndrome 臨床特徵	統計數
1	Cardiac defects	
	Truncus arteriosus	0
	Interrupted aortic arch type B	4
	Arch anomalies	15
	Teratology of Fallot	53
	VSD	44
	Other	67
2	Dysmorphic face	113
3	Mental retardation	65
4	Developmental delay	93
5	Thymic aplasia or hypocalcemia	15
6	Cleft palate	13
7	Hypoparathyroidism or hypocalcemia	22
8	Cytogenetic study	
	normal	14
	visible cytogenetic deletion at 10p15	0
	visible cytogenetic deletion at 22q11	1
	abnormal,specify	3
9	Positive family history. If yes,in	
	sibs	0
	one of parents	2
	cousins	0

四、研究報告附錄：

