

# 基因遺傳疾病與免疫系統疾病

## Genetic Disorders and Immune Diseases

病理學科 陳志榮

# 人類染色體

- **23對，46個染色體，兩套分別來自父源與母源**
  - **22對體染色體 (Autosomes)**
  - **1對性染色體 (Sex chromosome)**
- **染色體表現型 (Karyotype)**
  - **男性：46, XY**
  - **女性：46, XX**

# 基因遺傳疾病與發育異常

(Genetic diseases and developmental malformations)

- 胚胎發育異常 (Developmental anomalies)
  - 不明原因 (75%)
  - 基因疾病 (20%)
  - 環境因素 (物理性、化學性、生物性)
    - 物理性—X光，放射線
    - 化學性—酒精，藥物，化學物質，毒品
    - 生物性—TORCH (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes, Others)
- 染色體異常 (Chromosomal abnormalities)
  - 體染色體結構異常
  - 缺損 (Deletion)，轉位 (Translocation)，突變 (Mutation)
    - 體染色體數目異常—唐氏症 (Down syndrome，Trisomy 21)
    - 性染色體異常—Turner氏症候群，Klinefelter氏症候群

# 遺傳性疾病

- 染色體結構與數目的異常 (**Chromosome disorders**)
- 單一基因大突變 (**Single gene disorder, Mendelian disorder**)
- 環境與遺傳因素，多基因小突變的綜合效應 (**Multifactorial inheritance**)

# 染色體結構異常

- 染色體臂部分缺失 (Deletion)
  - 第11號染色體短臂部分缺失
    - 缺失段基因原本調控生長發育並有抑癌作用
      - 先天性腎Wilms氏腫瘤
      - 眼球虹彩缺損
      - 生殖系統發育異常
      - 智能不足
  - 第13號染色體長臂部分(抑癌基因)缺失
    - 視網膜母細胞瘤 (Retinoblastoma)

# 染色體數目異常

- 染色體數目增加或減少
  - **Monosomy: 46-1**
    - **Turner's syndrome**
  - **Trisomy: 46+1**
    - **Down syndrome**
    - **Klinefelter's syndrome**

# 唐氏症

## (Trisomy 21, Down syndrome)

- 47,XX+21或47,XY+21
- 1 of 800 新生兒
- 活存嬰兒中最常見的染色體異常
- 原因不明
- 卵細胞減數分裂時染色體無法分離
- 母親年齡會影響發生率，大於35歲婦女
- 智力遲緩，典型臉形(扁平臉、鼻樑塌扁、眼內眥厚、舌頭大)，四肢異常(四肢較短、斷掌、腳的第一趾和第二趾間變寬)，內臟器官缺損(心臟、胃腸道)，不孕，血液異常(貧血，白血病)

# Turner氏症候群 (Turner's syndrome)

- 45,XO
- 1 of 3,000 新生兒
- 女性外觀
- 身材矮小，蹼狀頸 (Web neck)，低後髮線，盾狀胸，兩側乳房間距寬，手肘外翻，高上顎弓，卵巢萎縮，原發性無月經，主動脈狹窄



# Klinefelter氏症候群 (Klinefelter's syndrome)

- 47,XXY
- 1 of 700 新生兒
- 男性外觀
- 四肢修長，沒有鬍鬚，體毛少，第二性徵不清楚，睪丸萎縮，性腺功能低下，男性女乳症，不孕

# 單一基因疾患 (Single gene disorders)

- 符合孟德爾遺傳定律
- 自體顯性遺傳 (Autosomal dominant disorders)
- 自體隱性遺傳 (Autosomal recessive disorders)
- 性聯隱性遺傳 (X-linked recessive disorders)

# Marfan氏症候群 (Marfan syndrome)

- 約1-3/10,000，75%有家族史
- ***FBN 1* gene** on chromosome 15q21 (fibrillin 1) — 彈力纖維的成分
- 骨骼系統
  - 蜘蛛指和趾 (Arachnodactyly)
  - 高上顎弓 (High-arched palate)
  - 關節過度曲張 (Hyper-extensibility)
  - 胸壁異形 (Deformed chest)
- 眼睛
  - 水晶體異位 (Subluxation of lens)
- 心臟血管
  - 主動脈擴大、主動脈剝離 (Aortic dissection)
- 其他
  - Stretch skin marks
  - Myopathic muscle with hypotonia
  - Spontaneous pneumothorax

# 家族性高膽固醇血症

## Familial hypercholesterolemia

- **Low-density lipoprotein (LDL) 受體基因突變 (Mutation)**
- **LDL運送和代謝失調 → ↑ 血漿內LDL和膽固醇上升**

# 家族性高膽固醇血症

## Familial hypercholesterolemia

- 皮膚黃色瘤 (Xanthoma)
- 早發性粥狀動脈硬化 (Premature atherosclerosis)

# 自體隱性遺傳

## Autosomal recessive disorders

- 異常基因位於體染色體上
- 隱性遺傳
- 只有兩個基因為同型接合子 (Homozygote) 時才會表現
- 若是異型接合子 (Heterozygote) 稱為帶因者 (Carrier)

# 自體隱性遺傳

- 囊腫性纖維化 (Cystic fibrosis)
- 貧血性疾病 (Anemias)
  - 鐮刀型血球貧血症 (Sickle cell anemia)
  - 地中海型貧血 (Thalassemia)
- 溶解體貯積症 (Lysosomal storage diseases)
  - 脂質貯積症 (Lipidoses)
    - Tay-Sachs氏病 (Tay-Sachs disease)
    - Niemann-Pick氏病 (Niemann-Pick disease)
  - 黏多醣貯積症 (Mucopolysaccharidoses)
    - Hurler氏病 (Hurler syndrome)
- 胺基酸異常症 (Amino acid disorders)
  - 苯丙酮尿症 (Phenylketonuria)
  - 白化症 (Albinism)

# 囊腫性纖維化

## Cystic fibrosis, Mucoviscidosis

- 只出現在白人，約1/2,500
- 細胞膜氯離子通道蛋白質基因異常→腺體分泌物因缺乏氯化鈉而變得黏稠→腺體阻塞
- 胰臟，胃腸道，支氣管
- 胎便性腸阻塞 (meconium ileus)，胎便性腹膜炎 (meconium peritonitis)，吸收不良 (malabsorption)，營養不良，反覆性肺部感染，汗液含鹽量增加



# 溶解體貯積症

- **Autosomal recessive trait**
- 泛指所有因溶解體內酶缺乏引起的中間代謝產物貯積疾病
  - **Gangliosides**分解酶缺乏
  - **Acid sphingomyelinase**缺乏
  - **Gaucher**氏病
  - 黏多醣貯積症 (**Mucopolysaccharidoses**)
  - 肝醣貯積症 (**Glycogen storage diseases**)

# Tay-Sachs 氏病 (Tay-Sachs disease)

- Gangliosides 分解酶缺乏
- $G_{M2}$  Gangliosidosis, Hexosaminidase  $\alpha$ -subunit 缺乏
- $G_{M2}$  貯積於神經細胞，神經軸突，神經膠細胞，自主神經，視網膜

# Niemann-Pick 氏病 (Niemann-Pick disease)

- *NPC I* 基因突變
- Acid sphingomyelinase 缺乏
- Sphingomyelin 貯積於單核吞噬細胞和神經細胞內
- 脾臟、肝臟、骨髓、淋巴結、肺臟、中樞神經系統
- 內臟器官變大，嚴重神經損傷

# Gaucher氏病 (Gaucher disease)

- **Glucocerebrosidase**基因突變
- **Glucocerebrosides**堆積於單核吞噬細胞
- 肝臟、脾臟、淋巴結、骨髓出現Gaucher氏細胞 (皺紋衛生紙樣細胞)

# 黏多醣貯積症 (Mucopolysaccharidoses)

- Mucopolysaccharides分解缺陷
- Dermatan sulfate, heparan sulfate, keratin sulfate堆積於肝、脾、心、血管
- 臉輪廓粗大，角膜渾濁，關節僵硬，智力遲鈍
- Hurler syndrome (MPS I)
  - 自體隱性遺傳
  - L-iduronidase缺乏
  - Gargoylism，智力遲鈍
  - 常死於心臟併發症
- Hunter syndrome (MPS II)
  - 性聯隱性遺傳
  - L-iduronate sulfatase缺乏

# 苯丙酮尿症 (Phenylketonuria, PKU)

- Phenylalanine hydroxylase缺乏 → 高phenylalanine血症，苯丙酮尿症
- 重度智力遲鈍，癲癇，色素減少，溼疹
- 母親苯丙酮尿症 → Transplacental teratogenic effect of phenylalanine

# 性聯隱性遺傳 (Sex-linked recessive)

- 血友病A和B (Hemophilia A and B)
- 肌肉營養不良性萎縮 (Muscular dystrophy)
  - Dystrophin基因缺損，慢性肌肉損耗，身體變形
    - Duchenne氏型
    - Becker氏型
- 先天性免疫功能不全

# 血友病 (Hemophilia)

- 性聯遺傳性出血性疾病
- 男性只有一個X染色體，只要一個異常的基因在X染色體就會發病，因此血友病源自於帶因者母親的遺傳
- 凝血因子VIII和IX基因位於X染色體
- 製造凝血因子的基因突變
  - Hemophilia A: Factor VIII 缺乏
  - Hemophilia B: Factor IX 缺乏
- 皮下或內臟出血，關節腔出血



# 多基因多重因子遺傳

## Multifactorial inheritance

- 多基因小突變的綜合效應
- 遺傳與環境的多重影響，和基因與基因之間的交互作用，決定疾病的表現度與嚴重度
- 突變的基因具劑量效應 (Dose effect)，劑量多寡決定疾病嚴重度，病情嚴重的患者有較高的機會遺傳給下一代
- 常見重要的疾病多屬此類，例如癌症、糖尿病、高血壓、痛風、動脈硬化、消化性潰瘍、精神分裂症

# 產前遺傳諮詢

- 懷孕早期產前與遺傳檢查
- 對於可能的胎兒遺傳性疾病應早期中止懷孕，確保下一代的優生與健康，避免社會資源成本的大量付出

# 產前篩檢方法

- 胎兒超音波檢查
- 絨毛膜切片
  - 胎兒細胞培養
  - 染色體分析，DNA測定
- 羊膜穿刺
  - 羊水分析
  - 胎兒細胞培養與染色體分析，DNA測定
- 母親血液分析
  - 血中胎兒甲蛋白濃度

# 免疫系統疾病

## Diseases of Immune System

- 免疫系統成分 (Components of immune system )
- 過敏反應 (Hypersensitivity)
- 器官移植的排斥反應 (Graft rejection)
- 自體免疫疾病 (Autoimmune diseases)
- 免疫功能不全 (Immunodeficiency)

# 免疫系統成分

- **細胞成分 (Cellular component)**
  - 淋巴細胞 (Lymphocytes)
  - 巨噬細胞 (Macrophages)
  - 自然殺手細胞 (Natural killer cells)
  - Langerhans氏細胞 (Langerhans cells)
  - 樹突樣細胞 (Dendritic cells)
- **體液成分 (Humoral component)**
  - 免疫球蛋白 (Immunoglobulins)
  - 細胞激素 (Cytokines)，化學激素 (Chemokines)
  - 補體 (Complements)
  - 淋巴激素 (Lymphokines)
- **組織配合抗原 (Histocompatibility antigen, HLA)**
  - 第一群：HLA-A, HLA-B, HLA-C
  - 第二群：HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR

# 體液性免疫反應

- 抗原與抗體結合
- B淋巴細胞膜表面受體認識抗原，單核吞噬球與T淋巴球的輔助
- B淋巴細胞增生並分化成漿細胞
- 漿細胞製造對抗特定抗原的抗體
- 抗體的成份：免疫球蛋白（簡稱Ig），IgG, IgA, IgM, IgD, IgE
- 胎兒小於20週由母親抗體穿過胎盤供應
- 胎兒大於20週自己製造抗體

# 細胞性免疫反應

- T淋巴細胞膜表面的受體和抗原結合
- 激化的T淋巴細胞直接殺死或破壞抗原或分泌淋巴激  
素與干擾素使吞噬細胞殺死或破壞抗原
- 調節體液性免疫反應
  - T淋巴細胞幫助或抑制B淋巴細胞
  - 間接幫助或抑制漿細胞產生抗體

# 過敏反應 (Hypersensitivity)

- **第一型過敏反應 (Type I hypersensitivity)**
  - 無防禦型，立即型，IgE媒介 (IgE-mediated)
- **第二型過敏反應 (Type II hypersensitivity)**
  - 細胞毒性反應 (Cytotoxic reaction)
- **第三型過敏反應 (Type III hypersensitivity)**
  - 免疫複合體疾病 (Immune complex disease)
- **第四型過敏反應 (Type IV hypersensitivity)**
  - T細胞媒介反應



# 第一型過敏反應 (Anaphylactic type)

- 抗原
  - 抗生素 (如penicillin類)，放射線顯影劑，花粉
- IgE，肥胖細胞 (mast cell)，嗜鹼性白血球 (basophils)，B淋巴細胞，T淋巴細胞 (T<sub>H</sub>2 cells)
- 介質 (Mediators)
  - 原發性：組織胺 (histamine)，肝素 (heparin)，等
  - 次發性：前列腺素 (prostaglandins)，leukotrienes，血小板活化因子 (platelet activating factor)，等

# 第一型過敏反應

- 症狀
  - 局部性：癢，紅斑，水腫，風疹塊 (urticaria)，黏膜充血，分泌液增加
  - 全身性：肺水腫，支氣管痙攣，休克，死亡
- Penicillin過敏反應，花粉熱 (hay fever)，支氣管性氣喘

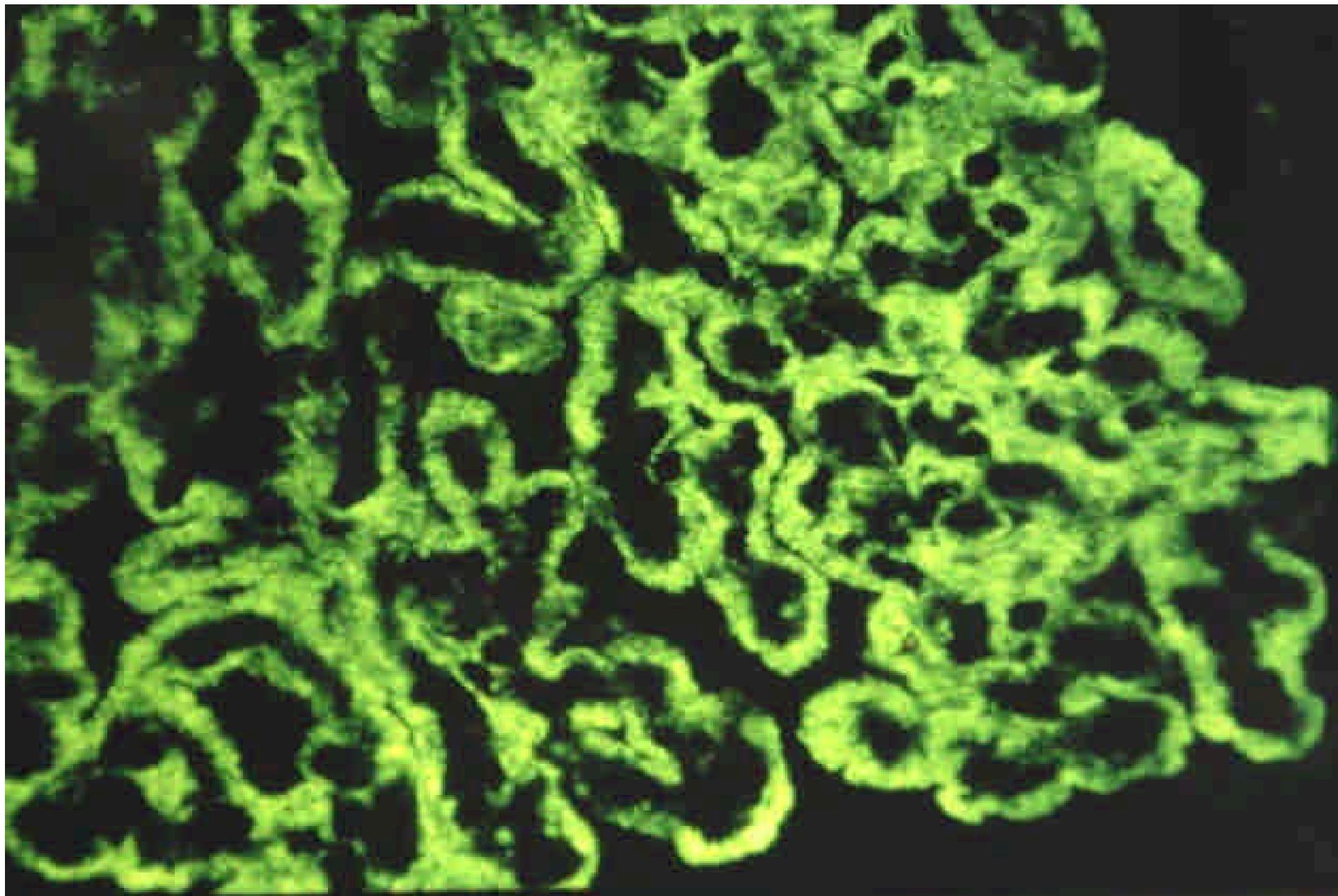


# 第二型過敏反應

- **IgM, IgG, IgA**
- 抗體與細胞或組織表面的抗原結合，引起補體系統活化，造成細胞或組織破壞
- **ABO血型不合：輸血反應 (transfusion reaction) (IgM)**
- **Rh因子不合 (incompatibility)：新生兒溶血性疾病 (erythroblastosis fetalis) (IgG)**
- **自體免疫反應 (Autoimmune reaction)**
  - 自體免疫溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia)
  - 自體免疫性顆粒球減少 (autoimmune agranulocytosis)
  - 自體免疫性血小板減少 (autoimmune thrombocytopenia)
- **自體抗體引起細胞功能異常：對荷爾蒙，受體或細胞的自體抗體 (IgG)**
  - Graves氏病，Hashimoto氏甲狀腺炎，重症肌無力，惡性貧血

# 第三型過敏反應

- 免疫複合體疾病
- 抗體與可溶性抗原結合成免疫複合體→活化補體系統造成組織破壞
- 局部性：阿爾吐斯現象 (Arthus reaction)
  - 昆蟲叮咬
  - 肺內反應 (farmer' s lung, pigeon fancier' s disease)
- 全身性：血清病 (Serum sickness)
  - 發燒，腎炎，血管炎，關節炎



# 第四型過敏反應

- 延遲型過敏反應 (Delayed-type hypersensitivity)
  - 輔助性T淋巴細胞 (helper CD4+ T cells)，第二群HLA因子
  - 結核菌素反應 (tuberculin reaction)，接觸性皮膚炎 (contact dermatitis)
- T淋巴細胞有關之細胞毒性
  - 抑制性T淋巴細胞 (cytotoxic CD8+ T cells)，第一群HLA因子
  - 造成細胞溶解
  - 器官移植之排斥，病毒感染

# 器官移植

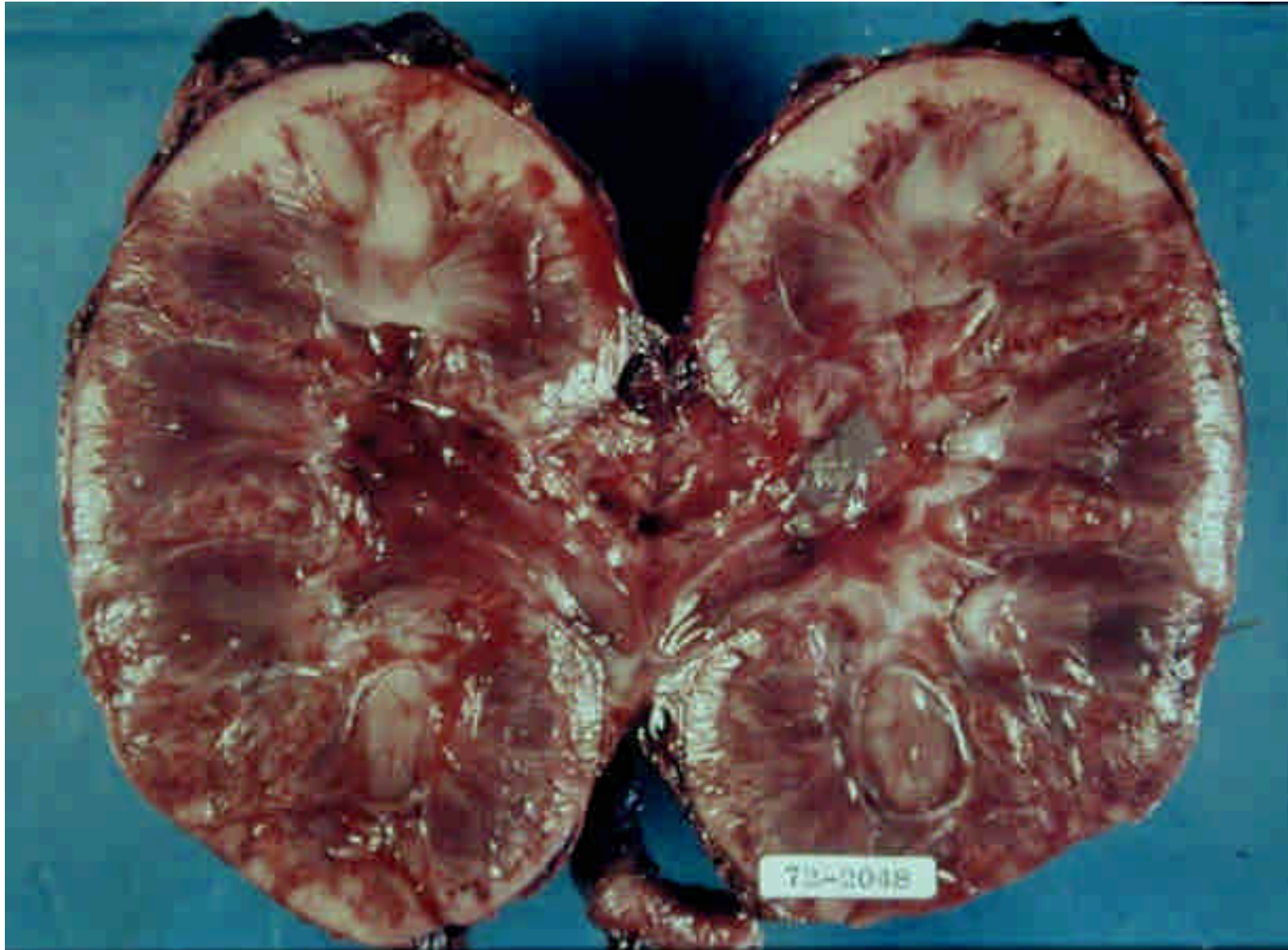
- **實質性器官之移植 (Solid organ transplantation)**
  - **Kidney, liver, heart, lung, pancreas, skin**
  - 自體的器官移植 (Autograft)，幾近同體但不同體的器官移植 (Isograft，如來自同卵雙胞胎的器官)，相同物種但不同個體間的器官移植 (Allograft)，不同物種間的器官移植 (Xenograft)
  - 細胞：淋巴細胞，巨噬細胞，樹突樣細胞，內皮細胞
  - 介質：免疫球蛋白，細胞激素，補體，組織配合抗原
- **骨髓和末梢幹細胞移植 (Bone marrow and peripheral stem cell transplantation)**
  - 急性白血病，再生不良性貧血，先天性免疫或酵素缺乏的有效療法

# 移植器官的排斥反應 (Graft rejection)

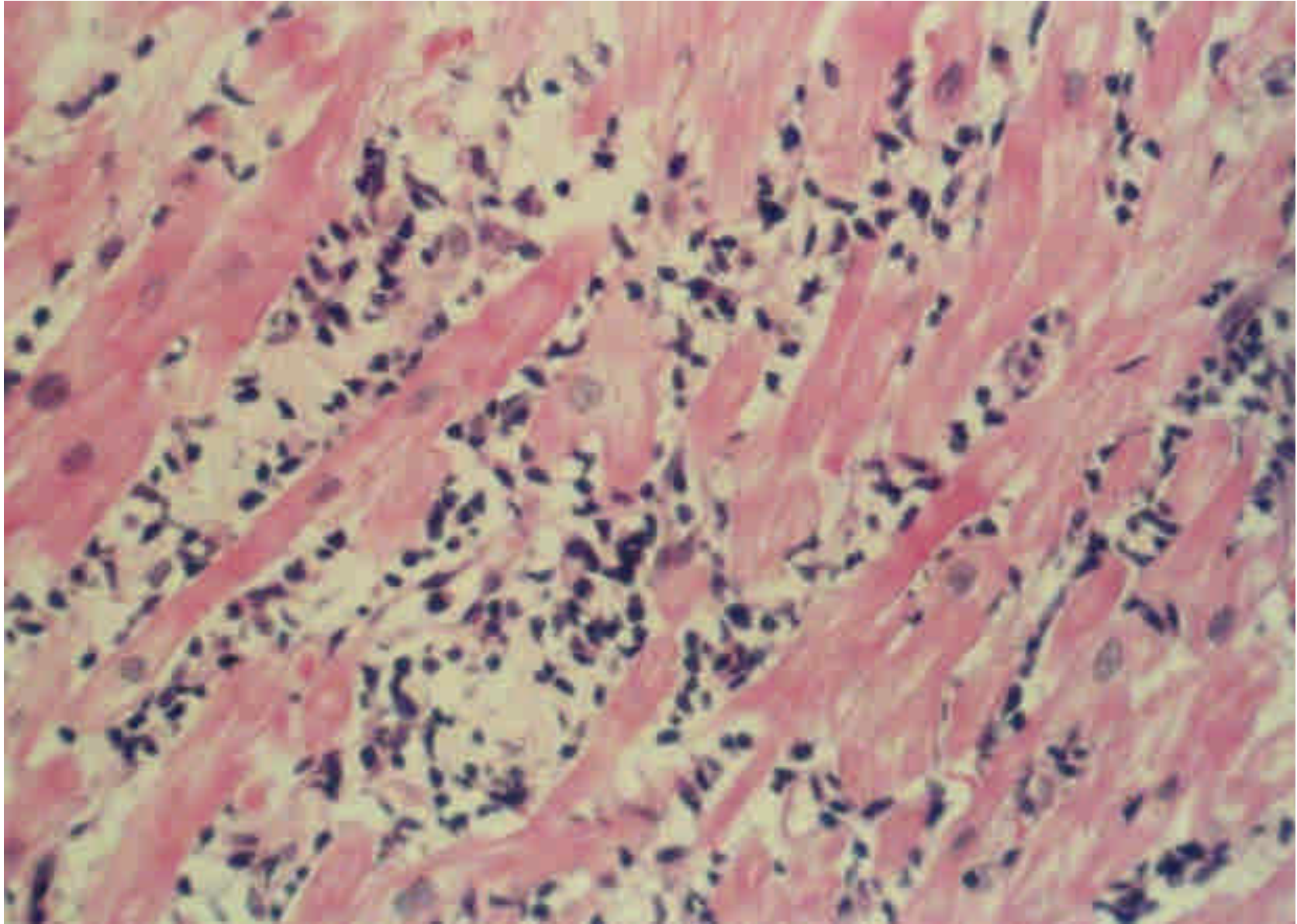
- **過急性排斥 (Hyperacute rejection)**
  - 發生於移植後數分鐘到數小時內
  - ABO 或 HLA 不合
  - 內皮細胞破壞，充血，血小板堆積，血管栓塞，白血球浸潤，水腫，出血
  - IgM 或 IgG，補體與血小板在血管壁沉積
- **急性排斥 (Acute rejection)**
  - 發生於移植後數天到數月內
  - 血管壞死，栓塞，間質有淋巴細胞和巨噬細胞浸潤，水腫，出血
- **慢性排斥 (Chronic rejection)**
  - 發生於移植後數月到數年內
  - 血管內膜增生，血管阻塞，間質纖維化



# 過急性排斥 (Hyperacute rejection)

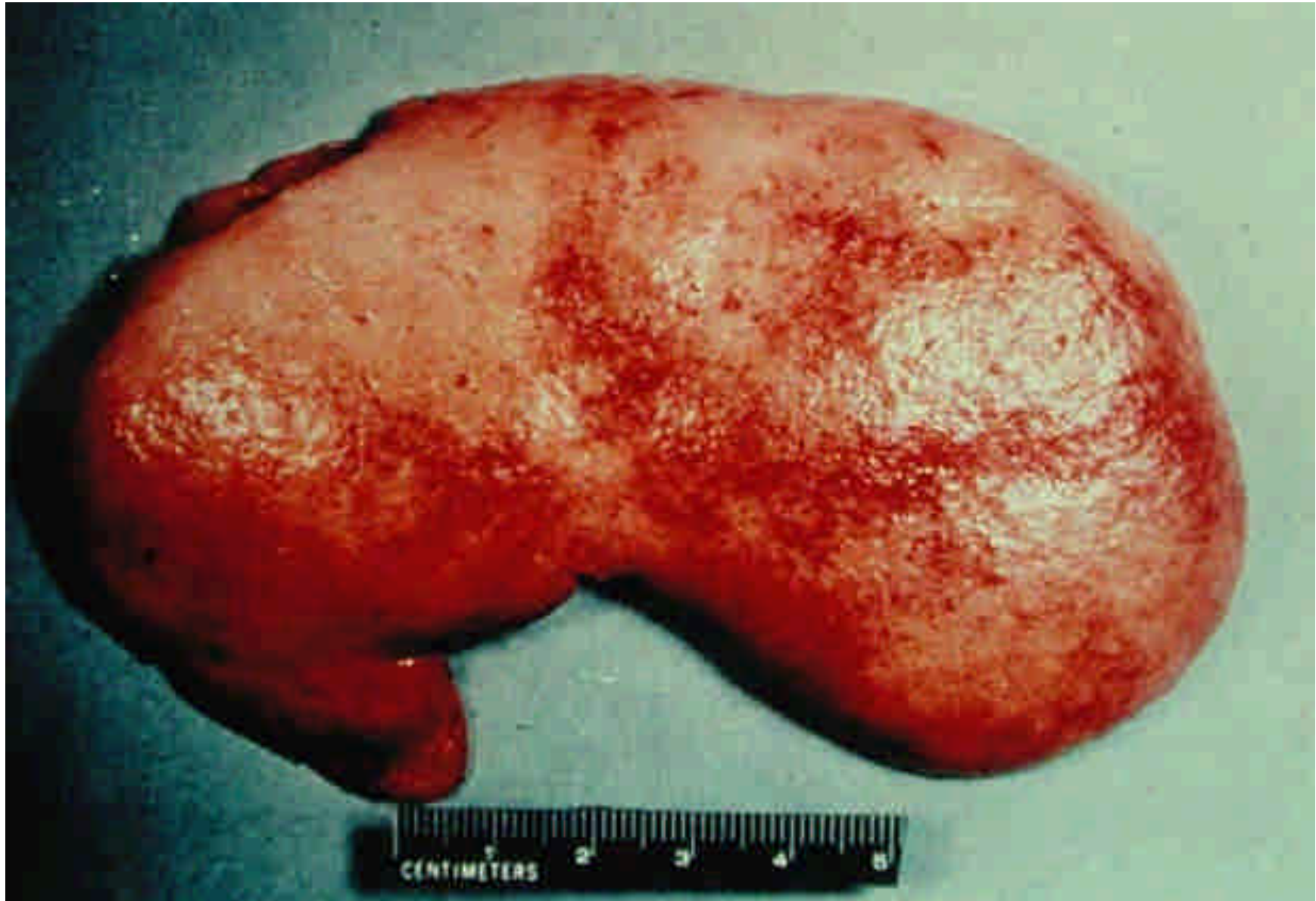


# 急性排斥

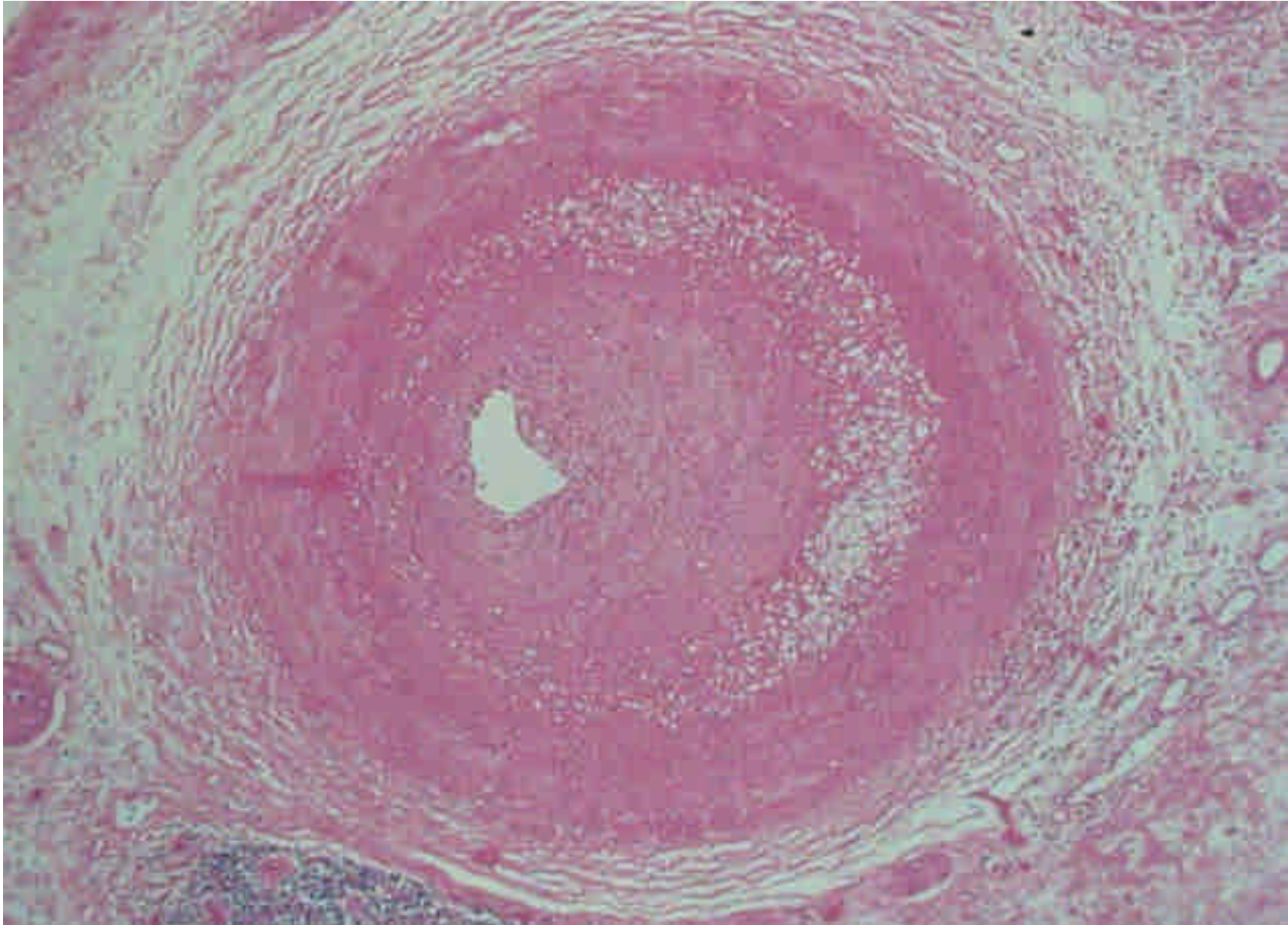




# 慢性排斥



# 慢性排斥



# 骨髓幹細胞移植後之早期問題

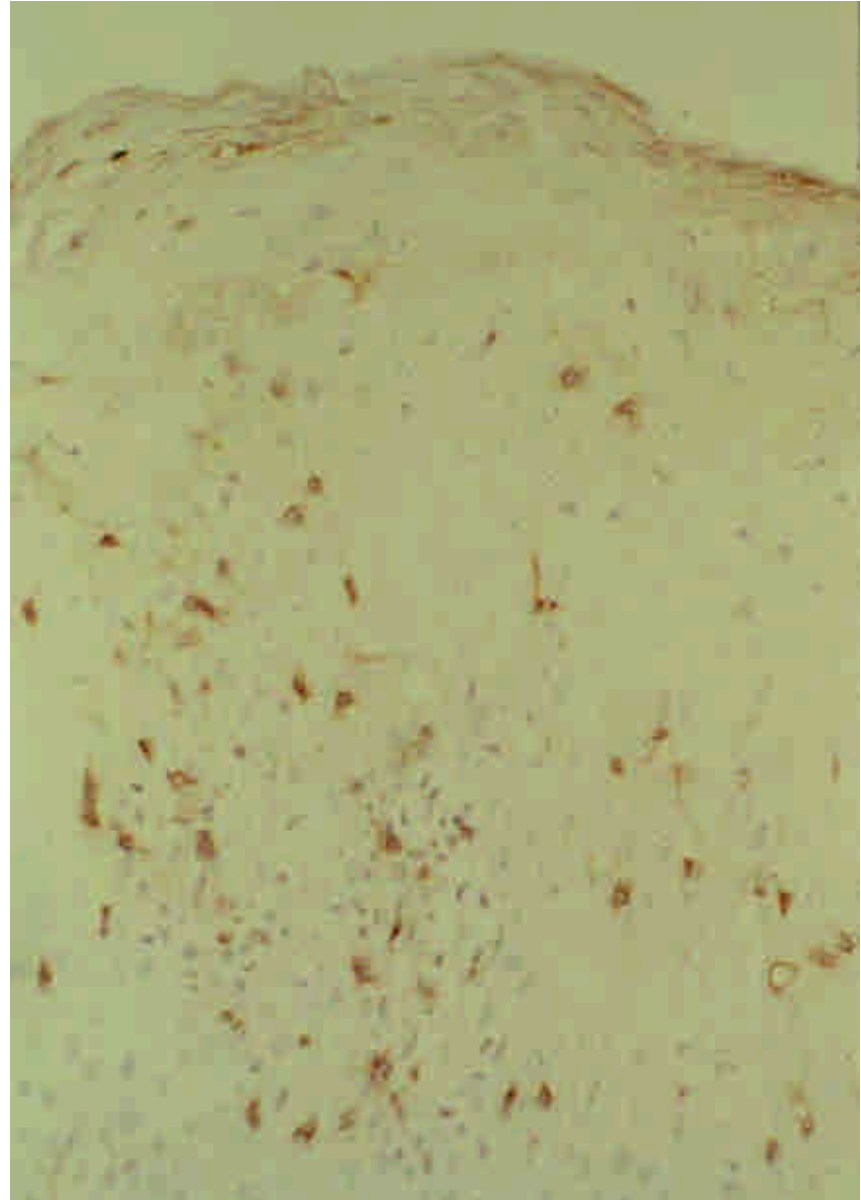
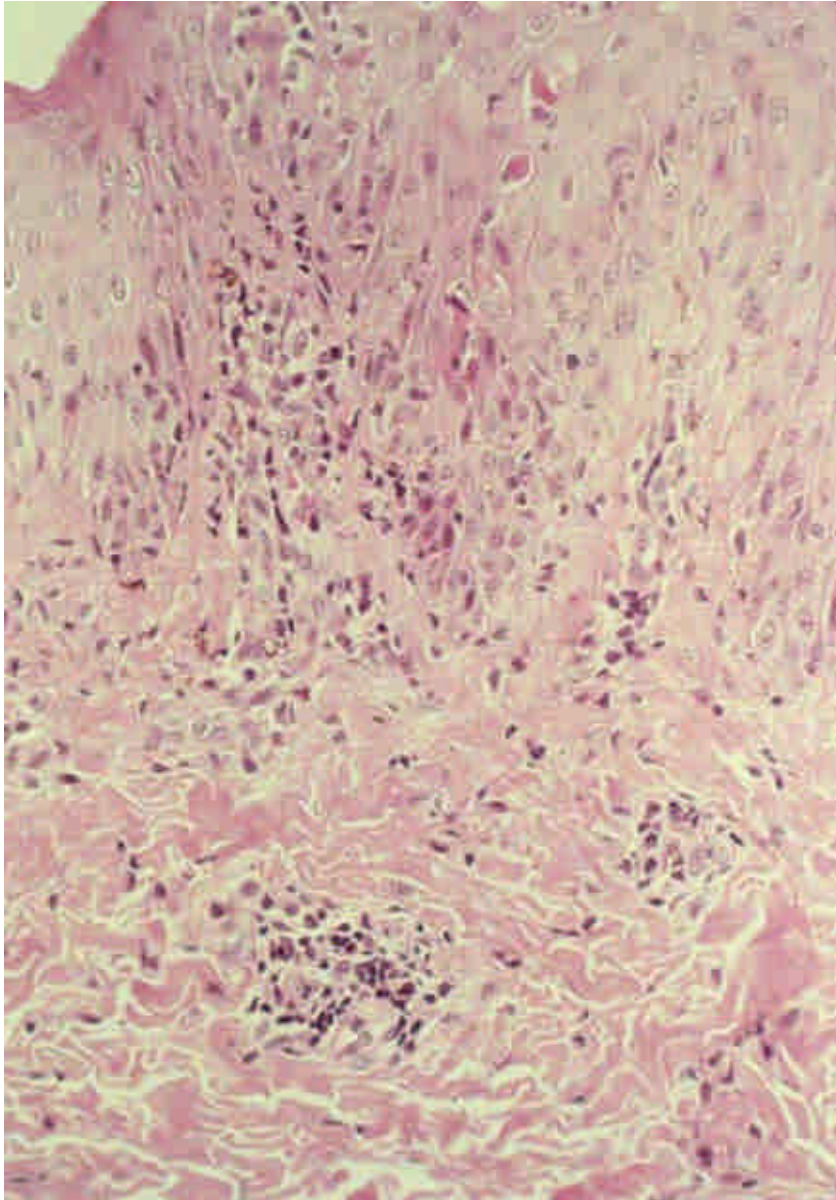
- 免疫和造血系統功能不全
  - 出血，免疫功能不全，致死性感染
- 植體排斥
  - 移植後四週後仍無植體長出
- 急性植體抗宿主病 (Acute graft versus host disease, GVHD)
  - 移植後二週到三個月出現
  - 植體的淋巴細胞對抗宿主的組織
    - 皮膚：紅斑，水泡，表皮脫落，表皮內淋巴細胞浸潤，基底層空泡化，表皮細胞壞死
    - 肝臟：肝功能異常，肝細胞壞死，門脈區淋巴細胞浸潤，膽管上皮細胞變性與壞死
    - 腸道：嚴重水樣腹瀉，腸黏膜壞死

# 急性植體抗宿主病





# 急性植體抗宿主病



# 骨髓幹細胞移植後之晚期問題

- 慢性植體抗宿主病 (Chronic graft versus host disease, chronic GVHD)
  - 移植後三個月到18月出現
  - 病人出現類似自體免疫疾病的症狀
  - 間質有淋巴細胞和巨噬細胞浸潤和纖維化
  - 肝臟：門脈區發炎細胞浸潤，門脈周圍肝細胞壞死，膽管破壞，門脈區纖維化
  - 食道：黏膜下層纖維化
  - 唾液腺和淚腺：發炎細胞浸潤，腺體萎縮，管道破壞



# 自體免疫疾病 (Autoimmune diseases)

- 可能機轉

- 不明
- 抗原性改變
- 釋放原已分離的抗原
- 改變免疫機轉活性
- 多源性B淋巴細胞活化
- 抑制性與輔助性T淋巴細胞不平衡

- 常見的自體免疫疾病

- 全身性紅斑性狼瘡 (Systemic lupus erythematosus, SLE)
- 全身性硬化症 (Systemic sclerosis, scleroderma)
- Sjögren氏症候群 (Sjögren's syndrome)
- 皮膚炎—多發性肌炎 (Dermatomyositis-polymyositis)

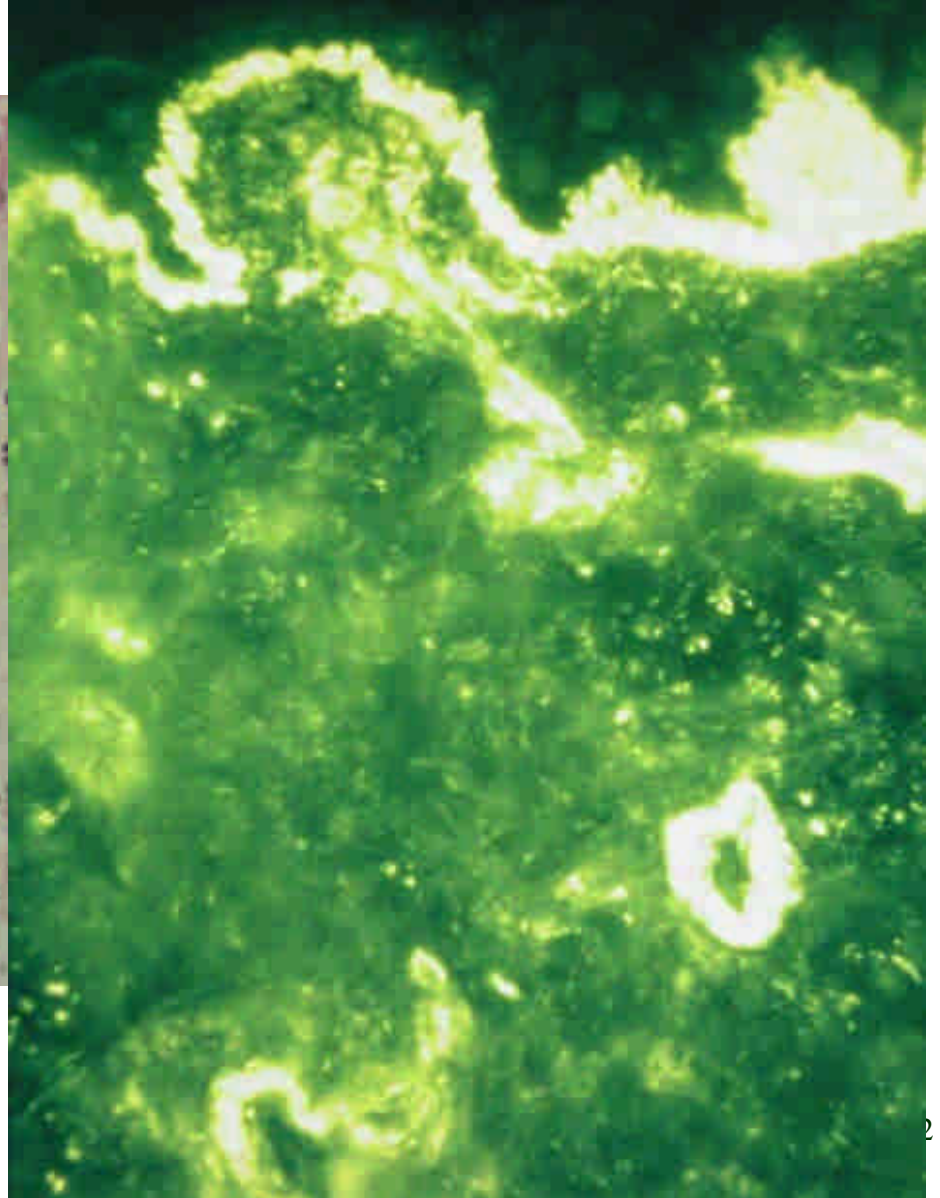
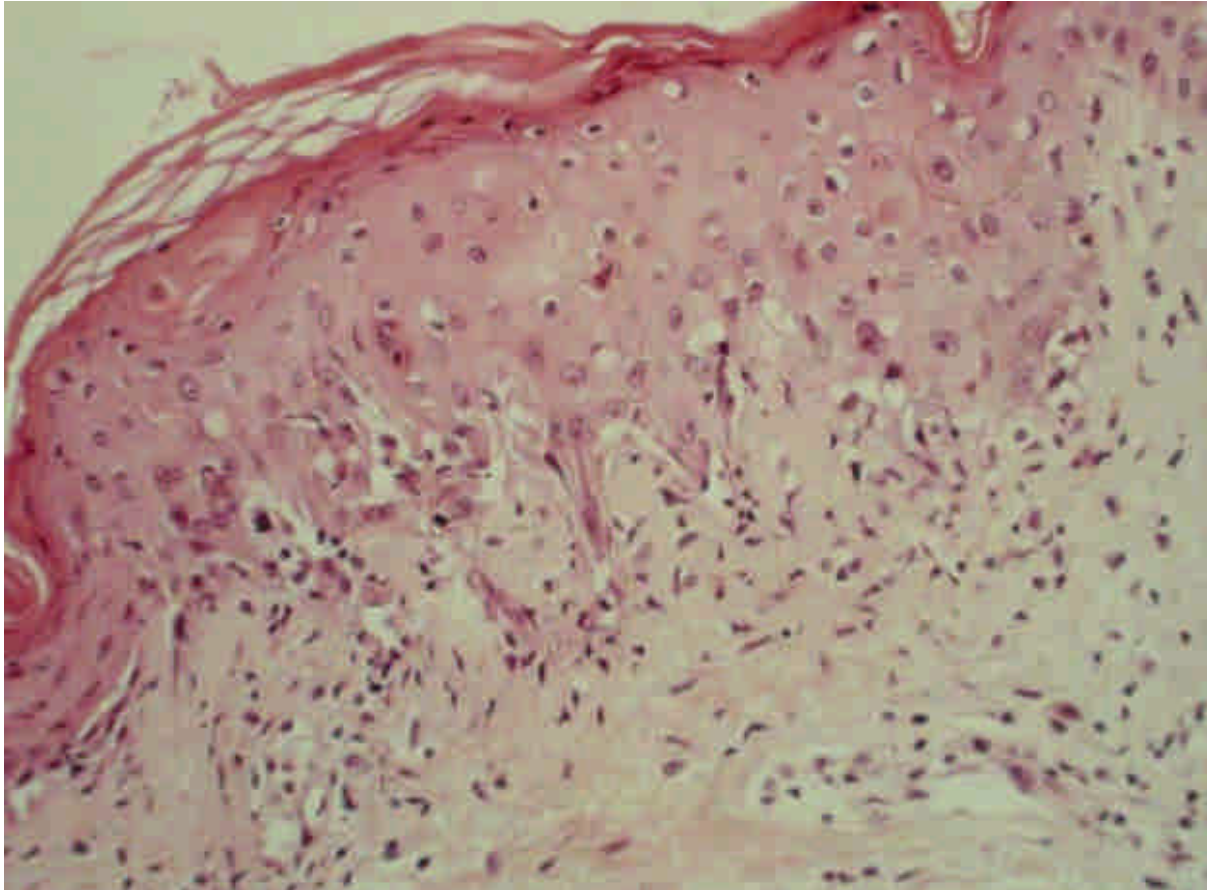
# 全身性紅斑性狼瘡

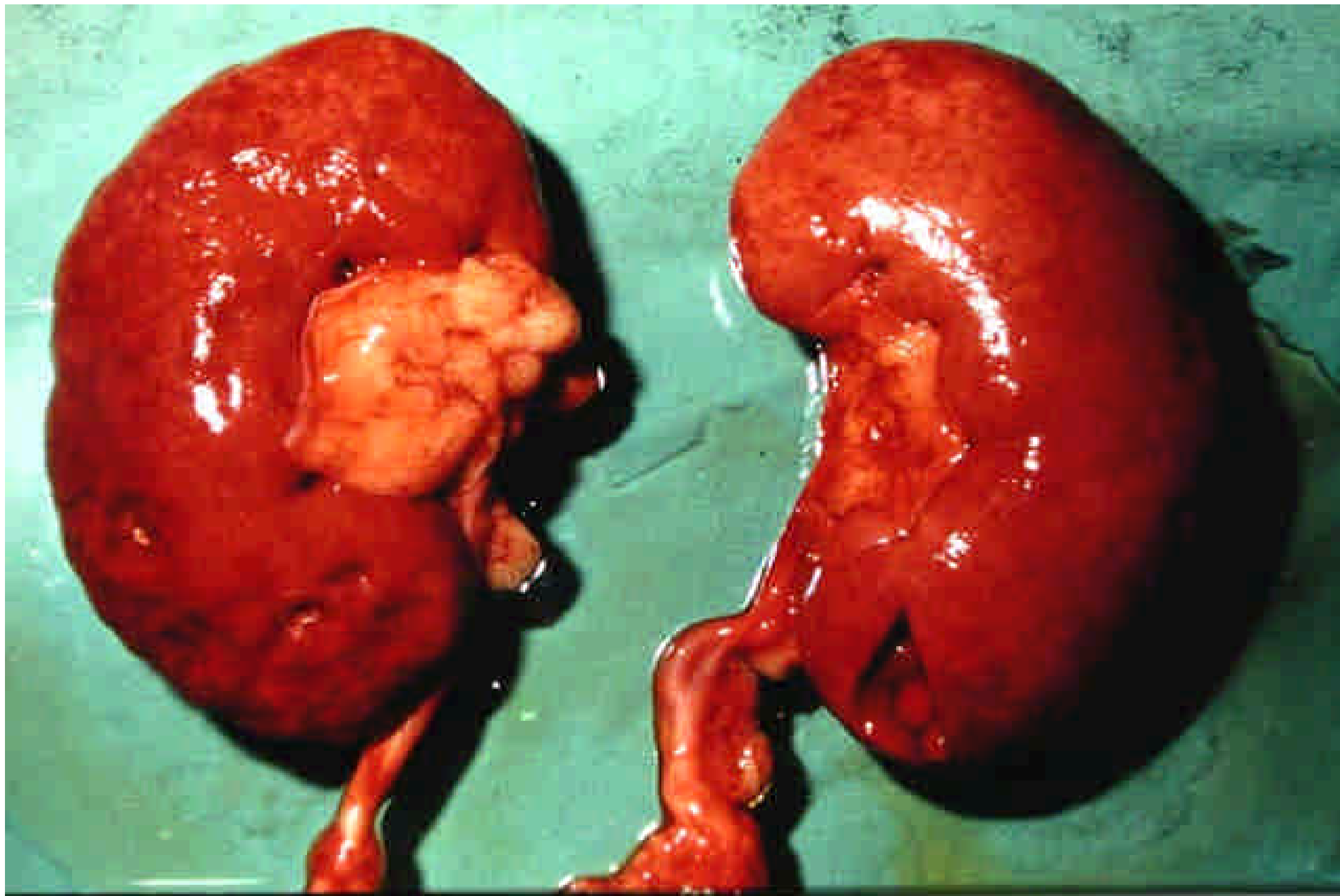
- 年輕女性，侵犯多重器官
- 自體免疫抗體：抗核抗體 (antinuclear Ab, ANA)，anti-Sm Ab，LE細胞
- 免疫致病機制包括第II型與第III型免疫反應
  - 第II型免疫反應—抗血球抗體，血小板減少，溶血性貧血，白血球減少
  - 第III型免疫反應—免疫複合體沉積在血管壁引起血管炎與壞死
- 皮膚，腎臟，關節，心臟，漿膜，中樞神經系統

# 全身性紅斑性狼瘡



# 全身性紅斑性狼瘡





# 全身性硬化症 (Scleroderma)

- 老年女性
- 侵犯皮膚，胃腸道，腎臟，心臟，肌肉，肺臟
- 自體免疫抗體—**anti-Scl 70 Ab, anticentromere Ab**
- 全身性硬化症—多重器官的破壞與纖維化
- 局部性硬化症—**CREST**症候群

# Sjögren氏症候群 (Sjögren syndrome)

- 中年女性
- 唾液腺與淚腺的破壞與纖維化
- 自體免疫抗體—SS-A, SS-B
- 乾性結膜角膜炎，口乾症
- 唾液腺與淚腺的管周圍有明顯淋巴細胞浸潤與纖維化
- 活化的輔助性T淋巴細胞



# 免疫功能不全 (Immunodeficiency)

- 先天性免疫功能不全 (Congenital immunodeficiency)
  - Bruton氏  $\gamma$  球蛋白缺乏症 (X-linked agammaglobulinemia of Bruton)
  - IgA缺乏症 (IgA deficiency)
  - DiGeorge氏症候群 (DiGeorge's syndrome)
  - 重症合併性免疫功能不全 (Severe combined immunodeficiency, SCID)
  - Wiskott-Aldrich症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome)
- 後天性免疫功能不全 (Secondary immunodeficiency)



# Bruton氏 $\gamma$ 球蛋白缺乏症

## X-linked agammaglobulinemia of Bruton

- 男嬰，6-9月大
- B淋巴細胞發育缺陷，免疫球蛋白製造不足
- 反覆性細菌感染
- 高自體免疫疾病和惡性淋巴瘤發生率

# IgA缺乏症 (IgA Deficiency)

- 製造IgA的B淋巴細胞發育不好
- 血液與分泌性IgA量不夠
- 呼吸道，腸道，泌尿道感染
- 容易出現呼吸道過敏與自體免疫疾病

# DiGeorge氏症候群 (DiGeorge's syndrome)

- 胚胎時第三與第四對咽腔發育異常
- 胸腺與副甲狀腺發育不良或缺乏，心臟與大血管異常
- T淋巴細胞免疫功能缺損，抽搐，病毒感染
- 胸腺移植

# 重症合併性免疫功能不全

## Severe Combined Immunodeficiency, SCID

- 出生3個月後的男嬰多
- 自體隱性或性聯隱性遺傳
- 主要因T淋巴細胞功能不好，使B淋巴細胞功能受影響
- 胸腺與淋巴組織發育不良
- 嚴重與反覆性感染
- 骨髓移植，基因療法

# Wiskott-Aldrich症候群

## Wiskott-Aldrich syndrome

- 免疫缺乏，血小板減少，濕疹
- 性聯隱性遺傳
- 末梢血液與淋巴結內T淋巴細胞逐漸減少
- 反覆性感染
- 骨髓移植

# Common etiologies of secondary immunodeficiency

|                             | Major defects   | Etiologic agents  | Infections                             |
|-----------------------------|---|---|--|
| <b>Glucocorticosteroids</b> | <b>Decreased cellular immunity</b><br><b>Decreased chemotaxis</b> | <b>Staphylococcus aureus</b><br><b>Enteric bacilli</b><br><b>Some viruses</b><br><b>Candida</b> | <b>Cellulitis</b><br><b>Bacteremia</b> |
| <b>Cytotoxic drugs</b>      | <b>Neutropenia</b><br><b>Monocytopenia</b><br><b>Lymphopenia</b>  | <b>Enteric bacilli</b><br><b>Candida</b><br><b>Pseudomonas</b>                                  | <b>Bacteremia</b>                      |
| <b>Antibiotics</b>          | <b>Colonization of<br/>resistant bacteria</b>                     | <b>Staphylococcus aureus</b><br><b>Pseudomonas</b><br><b>Serratia</b>                           | <b>Superinfections</b>                 |
| <b>Prosthetic devices</b>   | <b>Foreign body</b>   | <b>Staphylococcus aureus</b><br><b>Enteric bacilli</b><br><b>Candida</b>                        | <b>Abscesses</b><br><b>Bacteremia</b>  |

# 後天性免疫功能不全

- 使用藥物，放射線治療，抗癌化學治療，營養不良，病毒感染
- 愛滋病 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)
  - 人類免疫不全病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV)
  - 急性期
    - 似一般病毒感染，發燒，喉嚨痛，肌肉痛，淋巴結腫大
  - 慢性帶原期
    - 病毒在體內增殖並破壞輔助性T細胞
  - 危急期
    - 發燒，體重減輕，各種不同病原體感染，惡性腫瘤，死亡