

第十一章 遺傳性疾病 (Genetic Disorders)

1990 年代重要的醫學發現之一，就是證明了人類很多的疾病都與基因有關。由這些發現，好處方面，可能於不久的將來，利用基因技術來治療這些疾病，或者預防、延遲這些病的發生；而壞處方面，引起帶有某種基因的人，產生了心理的恐慌，也連帶地發生醫學倫理、醫藥健康保險的問題。

一、染色體 (chromosome)

培養的細胞，用秋水仙素 (colchicines) 可把細胞停留在中期 (metaphase)，然後把細胞染色體分散到玻璃片上，加以染色，得到個別的染色體，可計算其數目及檢查染色體構造有無缺陷 (圖 11-1)。進一步更可利用色帶標記 (banding) 技術，每個染色體有淡色帶及深色帶，利用這些色帶可把染色體進一

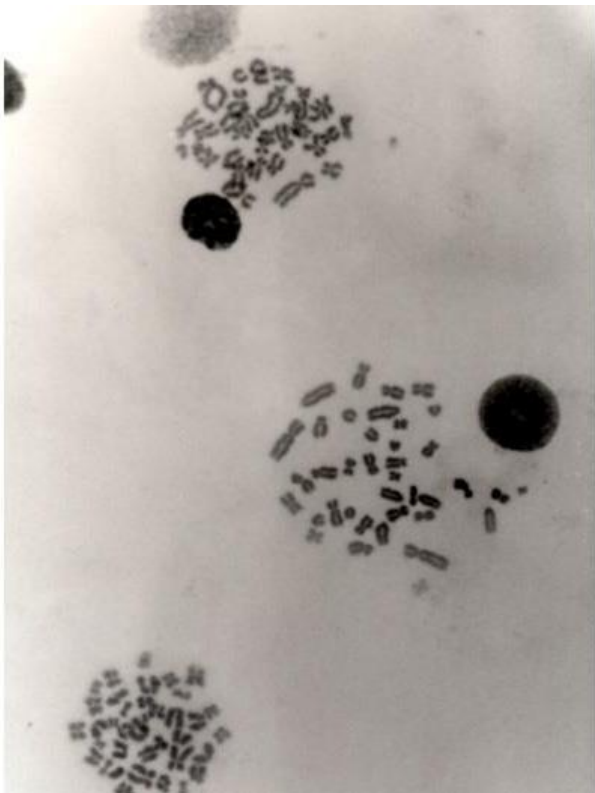


圖 11-1. 豬染色體，此從血液的細胞培養而來，可算其染色體細胞數目及視其構造的異常。

步加以分區，以資區別染色體。染色體一般可從中央節 (centromere) 分為 2 臂 (arms)。短的稱 p 臂 (p arm)，長的稱 q 臂 (q arm)。p 臂或 q 臂再分為區 (region)，每區再分出色帶 (band)，每色帶可再細分次色帶 (subband)，這樣就可把每一個染色體的每一段給予其位置代號。

除了性染色體 (sex chromosome) 外，染色體可因其大小及色帶型式不同，加以分開而且給予編號，從最大的命名為第一對，至最小的為最後號碼。如人，有 22 對，除雌性染色體定名為 X 染色體，雄性染色體命名為 Y 染色體外，每一對的染色體給予號碼，再加上利用其 p 臂或 q 臂、區及色帶可以找出每基因在染色體的位置。如果有一基因是在第五染色體的 p 臂，region 2，band 1 及 subband 2，可記為 5p 21.2。例如，染色體記號：46, XX, t (2q-; 5p+)，表示這個個體有 46 染色體，雌性，在其第 2 染色體的 q 臂及第 5 染色體的 p 臂發生錯位轉接 (translocation; t)。且表示在第 2 染色體的 q 臂變短 (-)，而第 5 染色體的 p arm 增長 (+)，這是因錯位轉接的結果。

遺傳疾病可分為三類來討論：

- (1) 第一類：染色體異常 (chromosomal aberration) 或細胞基因異常 (cytogenetic disorders)，這些疾病可看到染色體的不正常。
- (2) 第二類：單一基因變異而引起的疾病，亦即孟德爾式遺傳症 (Mendelian disorders)。
- (3) 第三類：多個基因所引起的疾病。

二、染色體異常

雖然沒有直接的證明，但大多數的學者認為，50% 的人早期流產 (8-16 weeks) 及 5-7% 的死產，由於染色體異常 (chromosomal aberration) 而引起。染色體異常，包括數目或構造的異常。

(一) 染色體數目的異常

每種動物其染色體數目一定，如牛是 60，人是 46。染色體數目不正常時，可增加或減少，如多一個，稱三體 (trisomic; $2n+1$)，少一個，稱為單體 (monosomic; $2n-1$)。利用色帶標記的方法，可找出那一對染色體增加或減少一個染色體。有時，同一個體的不同細胞，可能含有不同數目的染色體，稱鑲嵌現象 (mosaicism)。在人，已找出因三體 (trisomy) 而引起遺傳的表現型異常 (phenotypic abnormality)。但並非所有染色體數目的不正常都會造成遺傳性疾病。

(二) 染色體構造的異常

染色體構造上的不正常，大多由於一段的染色體斷折 (break)，斷掉的這一段，可能缺失，或接到其他的染色體上。常見異常的情形如次。

1. 錯位轉接 (translocation):

指一段染色體斷裂 (break) 後轉接到另外一個染色體上。有時，同時有二個染色體斷裂，而且兩斷片互換交換轉接。發生錯位轉接的後果，對當代無大的影響，但對子代可能發生不正常的受精卵 (zygote)，致發生流產或死產。人的腫瘤中，有些常發生染色體的錯位轉接，最常見的，可能是白血球腫瘤，也將此性質用來診斷腫瘤的種類，可惜這類的研究報告在動物的腫瘤甚少。錯位轉接的表示法，如 $t(2q-;5p+)$ ，表示第二染色體長臂與第五染色體的短臂發生互換交換性錯位轉接。

2. 缺失 (deletion)

指失掉部份染色體之意。如 $Del(16)(p14)$ ，表示第 16 染色體短臂於第 1 區的第 4 色帶處斷裂失掉。

3. 反向錯接 (inversion)

如一染色體有兩處斷裂時，斷裂的染色體再接回同一染色體，但其順序方向不同於原來的染色體。這種構造上的變化，可能無嚴重的後果，因無任何基因失去。

4. 環狀染色體 (ring chromosome)

指染色體一種特別的缺失，一個染色體於兩端發生斷裂，而斷裂的兩極連接而成一個圓環 (ring)。如 $r(14)$ ，表示第 14 染色體形成了圓環。這種變化造成有絲分裂或減數分裂 (meiosis) 的異常，常引致嚴重的後果。

(三) 因體染色體引起的疾病

人的唐氏症 (Down's syndrome) 為最好的例子，由於第 21 對染色體成為三體 (trisomy 21) 而引起。亦即，本症患者之第 21 對的染色體多了一個染色體。其染色體異常的記號，女性為： $47, XX, +21$ ，男性為： $47, XY, +21$ 。唐氏症為一種常見的染色體異常所引起的疾病，也是引起人精神痴呆的主要原因。唐氏症患者其染色體數為 47，比正常的多了一個，但患者的雙親有正常數目的染色體。懷孕的年齡與唐氏症有很大的關係。女性超過 45 歲才生育者， $1/25$ 的孩子會有此種疾病。與父母之關係，大約 80% 由母親而來，20% 由父親而來。唐氏症患者除了臉部扁平、低智商 (IQ) 外，還會有先天性心臟畸形，常有白血病。患者的壽命約 30 歲；但約有 20% 的患者能活到 50 歲。活過 35 歲的唐氏症患者，腦的病理變化與老年痴呆症 (Alzheimer disease) 患者很相似。由於基因圖譜 (gene mapping) 的發展，引起唐氏症的基因，已知位於染色體 21q 的 22 band。

於動物，由有限的研究結果，也發現先天性畸形的小牛，很可能與 trisomy 21 有關。

(四) 由性染色體引起的遺傳性

疾病

於男人、公貓及公小鼠，皆曾報告 X 染色體多了一個的案例，即性染色體變為 XXY，而不是正常的 XY。這種病例，其細胞核可見性染色質體 (sex chromatin)，而在正常的情況下，性染色質體只出現雌性的細胞內。

1. 克萊恩費爾特氏症 (Klinefelter's syndrome)

指男人多一個 X 染色體。估計每 500 男孩中就有一個這種病患。普通的情況下，要到青春期才會被發現，其臨床症狀，出現乳房增大，睪丸及攝護腺則很小，有的陰莖也很小。顯微鏡下，可見睪丸的造精小管 (semiferous tubules) 變性且不含精子。有這種染色體組型 (karyotype) 的男人，90% 不會生育，個子較高，肌肉較少，脂肪則較多，且 35% 可能有精神痴呆症。典型的克萊恩費爾特氏症患者，染色體是 47, XXY，但非典型者有：XXXXY、XXXXXY、XXYY、XY/XXY 等。

與人克萊恩費爾特氏症相似，動物此種疾病發生在雜黃褐、印花色 (tortoiseshell-calico; T-C) 雄貓。此種公貓的核型：XXY，睪丸很小，不能產生精子。這種雄貓的毛色很特別，與 XX 染色體組型的雌貓一樣，可同時有黑色（或藍）及橙色（乳白）的毛色。跟人的克萊恩費爾特氏症一樣，XXY 的 T-C 雄貓，除了典型的 39, XXY 外，也有非典型的：38, XY/39, XXY，或者 38, XY/57, XXY 等染色體組型。

2. Turner's syndrome

女人少的一個 X 染色體，稱 Turner's syndrome (透納氏綜合症)，其典型染色體組型：45, X，典型者約佔 57%，其他非典型者占 43%，包括整個染色體或一段短臂的缺失，或鑲嵌型 (mosaics)。病患缺少第二性徵，乳房發育不全，陰毛亦少，身材較短，且無月經。病理上，卵巢萎縮而只可見

結締組織，沒有卵子或濾泡。

在動物，於小鼠及馬，有類似的報告，但其記錄不詳，未知其相仿程度。

3. 陰陽症 (hermaphroditism)

雌雄性別之分，可有不同之定義。基因的性別 (genetic sex)，決定於 Y 染色體，只要有 Y 染色體的個體，就是雄性或男性。性腺的性別 (gonadal sex)，則以組織型態的特徵來決定雌雄，有卵巢的是雌性，有睪丸的是雄性。外表型性別 (phenotypical sex) 則由外表的性徵來區別，有陰莖的是雄性，有陰戶及陰唇的則是雌性。當個體的這些決定性別的依據，呈現相互間的不一致，則發生陰陽症。

- (1) **真性陰陽症** (true hermaphroditism)：一個個體內同時有睪丸及卵巢的存在，有時睪丸及卵巢各佔一邊，有時兩種性腺合在一起。這種患者，其外表性徵則不雄不雌，核型大多是：46, XX，少數為鑲嵌型 (mosaics)，如：XX/XXY。但在 46, XX 的個體，其 X 染色體似以錯位轉接到 X 染色體。
- (2) **雌性假陰陽症** (female pseudo-hermaphroditism)：是指體內含有卵巢，但外性徵則為陰陽不明。此種陰陽症的基因性別都是 XX。其體內的生殖器官都正常，亦即都有卵巢、子宮、輸卵管。本症起因於胎兒的早期時，受到過多的雄性素的影響。雄性素的來源，可為先天性腎上腺增生 (congenital hyperplasia of adrenal gland) 而分泌出來；有時係因母體有某種腫瘤會產生雄性素；有時係因母體在懷孕期間服用了外源性雄性素或黃體脂酮 (progestins) 之故。
- (3) **雄性假性陰陽症** (male pseudo-hermaphroditism)：個體體內具有睪丸，但外性徵則沒充分發育成雄性或雌性 (圖 11-2、3)。雄性假

性陰陽症的種類很多，其發生的原因



圖 11-2. 雄性假性陰陽症，性腺是睪丸，管道則是子宮。

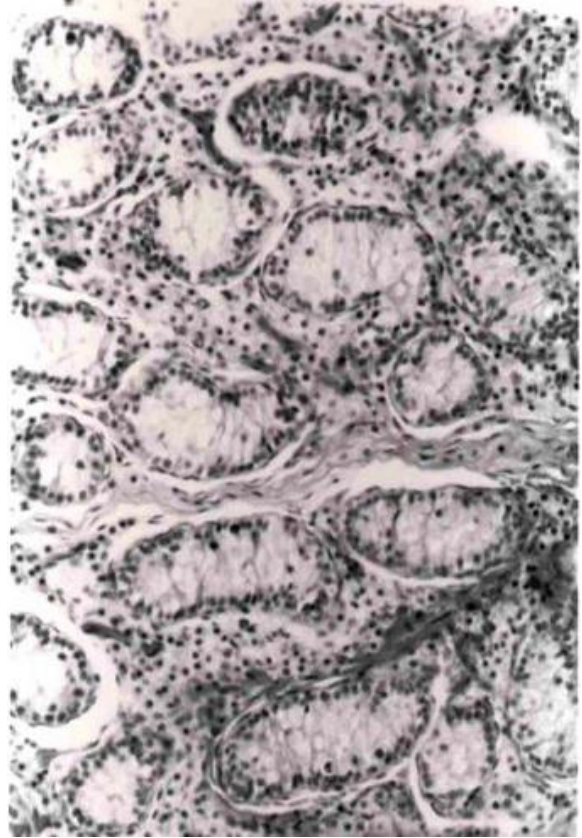


圖 11-3. 雄性假性陰陽症切片，睪丸發育不全。

雖然各異，但具有一個共同點，即都會有一個基因缺失而導致雄性素的形成及其作用的失常，引致雄性胚胎的雄性特徵的缺失。最常見的，係由於雄性素受體 (receptor) 的基因突變，引起睪丸性女性化症 (testicular feminization)。這基因在 X 染色體上，所以這種疾病，屬於性聯遺傳性疾病。

- (4) **性染色質體 (sex chromatin)**：又稱 Barr body (巴爾氏體)，這種核內點狀體，貼於核膜內面，於雌性的細胞的細胞分裂後期 (anaphase) 時可見。據 Lyon (1962) 的學說，性染色質體是由一個 X 染色體而來，但其基因不活化。基因的不活化，則發生於胚胎期。此不活化 X 染色體可由父代或母代而來。正常的雌性個體的細胞只要一個 X 染色體，多餘的 X 染色體則被不活化而變成性染色質體。所以，XX 細胞中，應有一個性染色

質體，而在 XXX 細胞中，應有二個性染色質體，而在 XXXX 的細胞，則應有三個性染色質體。雄性個體或 XO 母體，則無性染色質體可見。

三、孟德爾氏異常 (Mendelian disorders)

這些疾病係由於基因的突變，且依據孟德爾的遺傳規律而可傳給下一代。其遺傳的模式，可分為三大類：(1) 體染色體顯性遺傳 (autosomal dominant) 疾病、(2) 體染色體隱性遺傳 (autosomal recessive) 疾病、(3) X 染色體性聯遺傳 (X-linked) 疾病。

(一) 體染色體顯性遺傳疾病

這種疾病所發生的基因突變，常與製造比較複雜構造的蛋白質（如膠原蛋白）或管制性蛋白質 (regulatory protein) 有關。其臨床所表現的症狀，有大幅度的不同，且臨床症狀可能延遲發生。有些這種患者，由於其親代 (parent) 之配子 (gamete) 發生新突變 (de novo mutation) 而來，但其親代並無此病，且其他子代亦不一定發生此病。

在動物，這種體染色體顯性遺傳疾病，文獻並不多，一些例子列舉如次。

1. 高血鉀週期性麻痺 (hyperkalemic periodic paralysis; HPP)

這種疾病，發生於馬的 “Quarter Horses” 品種及其有關的品種，為馬的兩種有名遺傳疾病之一（另一種為馬複合型免疫缺乏症 (combined immunodeficiency; CID)）。所有發生的 HPP 個案，皆從一匹名叫 “Impressive” 公馬的遺傳而來。目前約有 60,000 頭 Quarter Horses 有此病。Quarter Horses 的產業受到此疾病的影響甚巨。1999 年起，美國 Quarter Horses 學會要求所有的

小馬，凡與 “Impressive” 有血緣關係，皆須做 HPP 的 DNA 檢查。HPP 的臨床診斷，包括：高血鉀加上肌肉抽搐 (muscle fasciculation)、肌肉痙攣 (muscle spasm)、出汗 (sweating) 及虛弱 (weakness)。年輕的動物較能出現典型的症狀，公馬比母馬有較明顯的症狀。光學顯微鏡下，本病無特別的診斷性病變，僅在 type II B 的肌纖維可見輕微的變性。電子顯微鏡下，則有肌漿網 (sarcoplasmic reticulum) 的擴張及增生。臨床診斷，依賴肌電圖測定 (electromyography) 及鉀的刺激測驗。由分子生物學的研究結果得知，HPP 係因管制鈉離子傳送的基因突變而引起，屬胞嘧啶 (cytosine) 取代了鳥糞素 (guanine) 的突變。

2. 紅血球性紫質症 (erythropoietic porphyria)

發生於牛及貓，病畜於骨及牙齒積蓄有紫質 (porphyrin)。所以骨及牙齒不但其顏色不同於正常，且會產生亮光。

3. 先天遺傳性淋巴水腫 (congenital hereditary lymphedema)

此病發生於狗、牛及豬。病畜由於先天性淋巴管發育不正常，淋巴管於局部淋巴結發生堵塞，使淋巴液之回流被堵住，致引起組織的水腫 (圖 11-4)。



圖 11-4. 狗先天遺傳性淋巴水腫，全身性水腫。

4. Marfan's syndrome

Marfan's syndrome (馬凡氏綜合症；MS) 為一種人的疾病，此病的研究相當先進。這種患者的特徵，肢體纖細而長，尤其手指，有蜘蛛手指之稱。本病患者的平均壽命 30-40 歲，大多因血管瘤 (aneurysm) 的破裂而死亡。MS 是結締組織的毛病，影響的器官包括：骨骼、眼睛及心臟血管系統。其真正的缺陷目前尚不太清楚，但可能是膠原蛋白或彈性蛋白所形成的纖維之間，因其連接的機構減少之故，因此其張性減低。MS 對骨骼的影響最顯著，這種患者通常很高，手指或腳趾很長，比率較正常人大，手指可屈伸到腕部，頸子也長。很多人懷疑林肯總統可能有這種病，因其長像很符合這些特徵。MS 的其他病變，於脊椎及胸部常變形；眼睛的病變包括晶體的半脫位，以致眼球向前

突出；心臟血管的變化，包括上行支大動脈的擴張，此是由大動脈中間層組織的壞死及左心瓣膜的二尖瓣脫垂 (mitral valve prolapse)；大動脈的病變，常導致剝離性動脈瘤 (dissecting aneurysm)。

人的其他體染色體顯性遺傳疾病，有：神經線纖維瘤病 (neurofibromatosis)、家族性高膽固醇血症 (familial hypercholesterolemia)、成年型囊腎病 (adult cystic kidney disease)、急性間歇性紫質症 (acute intermittent porphyria)、成骨不全症 (osteogenesis imperfecta)、結節性硬化症 (tuberous sclerosis)、血管性假血友病 (von Willebrand's disease)、亨丁頓舞蹈症 (Huntington's disease) 等。

(二)體染色體隱性遺傳疾病

這類體染色體隱性 (autosomal recessive) 遺傳疾病種類很多，但發生的個例則不多。大多數的遺傳性代謝疾病，屬於此類。此類疾病的原因，大多數是因基因突變導致一種酶的缺乏而產生的疾病。最好的例子是溶素體貯積症 (lysosomal storage diseases)。

1. 溶素體貯積症 (lysosomal storage diseases)

這類病有幾個共同特徵，即患者的臨床症狀較一致 (uniform)，常屬於體染色體隱性遺傳模式，具有完全的遺傳外顯率 (complete penetrance)，發病的年齡較早及大多影響到酶，而不是構造蛋白。

與人一樣，在動物，最被注意的隱性遺傳疾病，亦是溶素體貯積症 (表 11-1)。細胞內的溶素體功能相當於動物的消化道，溶素體含有很多的酶，以分解各種不同的大分子 (macromolecules)。因遺傳性原因而引起某種酶的缺失時，則本來可代謝去除掉的物質則無法去除，因而屯積在溶素體內，溶素體變大而影響到細胞的功能，就發生溶素體貯積症。廣義的溶素體貯積症，不只是酶，

包括任何蛋白質的缺乏而影響到溶素體的功能，皆屬之。

溶素體貯積症種類繁多，列舉三例供參考。

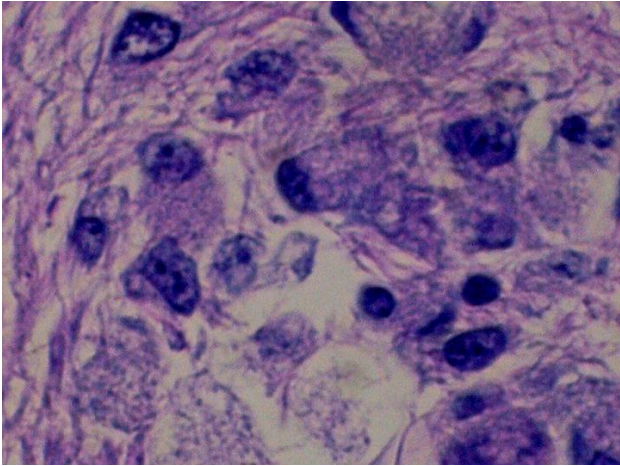


圖 11-5. 狗球細胞腦白質代謝障礙 (globoid cell leukodystrophy)，這是一種溶素體儲積症 (lysosomal storage disease)，巨噬細胞充滿了無法代謝的半乳糖腦脂 (galactocerebroside)，因該

狗缺乏 β -galactocerebroside 之故。

- (1) 球細胞腦白質代謝障礙 (globoid cell leukodystrophy)：又稱 Krabbe's disease (Krabbe 氏病)，如同其他的溶素體貯積症，屬於隱性遺傳疾病。此病發生於人、狗、貓、綿羊、小鼠及恆河猴。病畜缺乏 β -galactocerebroside (β -半乳糖腦脂酶)，因此無法代謝半乳糖腦脂 (galactocerebroside)。病畜通常出生時正常，但只要到幾週及數個月 (3-4 個月) 大，即發生臨床症狀。顯微鏡下，於腦的切片可見球狀 (globoid) 的巨吞噬細胞，主要散佈於大腦灰質區，但白質區亦可見。

表 11-1 動物遺傳性溶素體貯積性疾病的案例*

Disease and Pseudonyms	Species - Breed	Deficient Enzyme	Major Accumulated Metabolites
GM ₁ gangliosidosis Type I	Bovine - Friesian Feline - Domestic Canine - Beagle	β -galactosidase	GM ₁ ganglioside
Type II	Feline - Siamese - Korat - Mixed		as Type I
GM ₂ gangliosidosis; Tay-Sachs disease	Canine - German Feline - Pointer Porcine - Domestic Yorkshire	Hexosaminidase A	GM ₂ ganglioside
Galactocerebroside is; Krabbe's disease or Globoid cell Leucodystrophy	Canine - West - Highland - Cairn - Min. Poodle Feline - Bluetick hound Domestic	β -galactosidase	Galactocerebroside
Glucocerebroside	Canine - Sydney	β -glucosidase	Glucosylceramide,

; Gaucher' s disease		silkie		glucosylsphingosine
Sphingomyelinosis ; Niemann-Pick disease	Feline - Domestic - Siamese? Murine -		Sphingomyelinase	Sphingomyelin
Glycogenosis Type II Pompe' s disease	Bovine - Shorthorn Canine - Lapland Feline - Domestic Ovine - Corriedale		α -glucosidase	Glycogen
Mannosidosis	Bovine - Angus - Murray Grey Feline-		α -mannosidase	Oliosaccharides, N-acetyl-glucosamine
Mucopolysaccharidos is				
Type VI	Feline - Siamese -		Arylsulphatase B	Dermatan sulfate, Chondroitin-6-6 sulfate
Type I	Canine- - Plott hound		α -L-iduronidase	Dermatan sulfate, heparin sulfate
Mucolipidosis	Feline -		Multiple deficiencies in cells	Mucopolysaccharides, glycoproteins, lipids

註：摘自 R. D. Jolly: Lysosomal storage diseases of animal with particular references to bovine mennosidosis. In proceedings of ACVP 1978 Annual Meeting.

。這些細胞的細胞質，充滿了沒代謝（分解）的半乳糖腦脂，在 HE 染色的切片，這些堆積物相當蒼白且均質性（圖 11-5），但對 PAS 及 fast blue 法染色時，則有親和性而呈色。

- (2) **牛甘露糖症** (bovine mannosidosis)：這種病發生於安格斯牛 (Angus) 及紐西蘭的莫內灰牛 (Murray Grey)。這種病牛，係缺乏 α -mannosidase (α -甘露糖酶)，因此在細胞內積貯的含有甘露糖 (mannose) 的寡糖 (oligosaccharides) 及 N-乙酰葡萄糖胺 (N-acetyl-

glucosamine)。臨床症狀，包括：運動失調 (ataxia)、運動協調障礙 (incoordination)、頭部震顫 (head tremor)、意向性顫抖 (intention tremor) 及攻擊性行為 (aggressive behavior)。有些小牛生下就死亡，但大多是生後其症狀慢慢的發生，但大多一年內會死亡。屍解時，唯一可見到的病變是水腦。鏡檢可見很多種的細胞含有空泡。這些細胞，包括：神經細胞、巨噬細胞（淋巴節及肝）及腺體細胞如胰臟、唾液腺、胃腺及其他腺體細胞。電子顯微鏡檢下，可見膜結合胞囊 (membrane

bound vesicles)，這些胞囊的構造與次發性的溶素體相同。其積貯的物質做切片時被溶解掉，所以只剩下空泡。另外，在腦切片可見球形體 (spheroidal body) 的形成，此種球形體是神經細胞的軸突 (axons) 腫脹所形成。

- (3) **犬第一型黏多糖儲積症** (canine mucopolysaccharidosis 1 ; MPS1)：這種病發生於普羅特獵犬 (plott hounds)。這些病狗的白血球及纖維母細胞幾乎完全缺乏 α -L-iduronidase。跟人的 MPS1 很相似，患狗發育不良，正常的這種狗約 18-22 公斤，帶這種病的狗只有 10 公斤左右。膝關節及肘關節腫大且屈曲性減低，關節面的軟骨有侵蝕 (erosion)，關節囊則有慢性的關節炎。其心臟變大，心瓣膜變厚，大動脈及肺動脈內膜變粗糙，肝顏色變淡。顯微鏡下，腦的神經細胞及星狀細胞 (astrocytes) 含有空泡，血管的週圍有單核球的浸潤。這些單核球的細胞質亦含有空泡。其他器官，包括：肝、腎、心臟、動脈、淋巴結、脾、甲狀腺、腎上腺、食道、胃、腸、膽囊、軟骨、子宮、肌肉、皮膚、舌及眼亦有變化。這些器官的單核性吞噬細胞、血管的內皮細胞、血管的平滑肌及纖維母細胞被這種黏多糖 (mucopolysaccharides) 填滿。此外肝細胞亦有同樣的變化。電子顯微鏡檢查，顯現溶素體的變化，其空泡為單層膜的包涵體。有些包涵體像嗜鐵的 (osmiophilic) 的顆粒，其他包涵體則像斑馬體 (zebra body) 的構造。生物化學檢查這些細胞質積貯物為肝黏糖硫酸鹽 (heparan sulfate) 及皮膚素硫酸鹽 (dermatan sulfate)。

2. 遺傳性神經軸水腫 (hereditary neuraxial

edema)

此病發生於無角海佛牛 (Polled Hereford) 及其雜交的小牛。這種小牛出生時，就不能站立，少數要出生數天後才出現症狀。但對吸乳動作、聽覺、視覺、吞嚥、頭部及頸部肌肉的控制並無影響，但對觸擊及聲音相當敏感。屍解可見腦幹 (brain stem) 的水腫 (圖 11-6)。顯微鏡下，可見很嚴重的海綿狀空泡病變，病變可見灰質及白質。

3. 無神經節細胞症 (aganglionosis)

又稱白色小馬綜合症 (white pony syndrome)，overo paint horse (overo 型花斑馬) 相配種所產生的純白或近純白小馬，生後 5-24 小時內有腹痛，而通常 36 小時內就死亡。顯微鏡下可見結腸肌層的神經節細胞消失 (圖 11-7)。

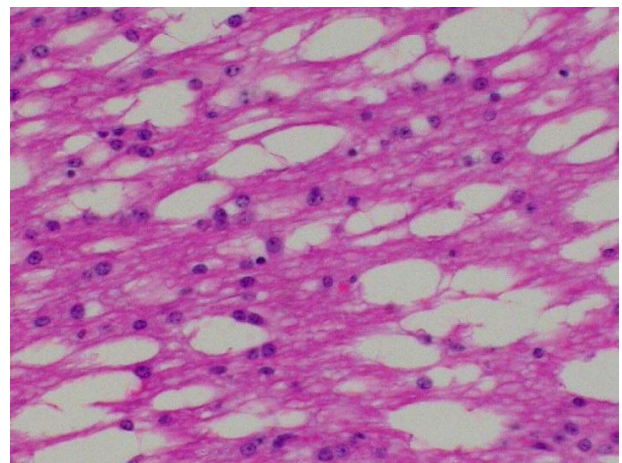


圖 11-6 仔牛的遺傳性神經軸水腫 (hereditary neuraxial edema)，此發生於無角海佛牛 (polled Hereford)，鏡下可見於小腦的白質的水腫。

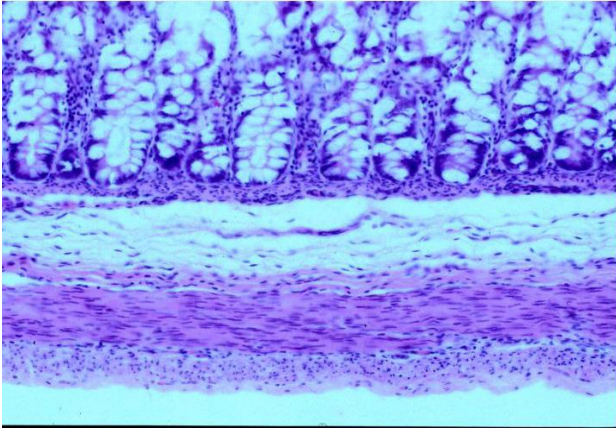


圖 11-7. 小馬的無神經節症 (aganglionosis)，結腸腸管壁的神經節細胞消失。

4. 范康尼綜合症 (Fanconi' s syndrome)

這是狗的隱性遺傳的遺傳疾病。主要發生於貝生吉犬 (Basenjis dog)，但其他種狗亦有報告。患畜的腎小管上皮細胞再吸收功能失常，因之從尿中排過多的胺基酸、磷酸鹽、葡萄糖、硫酸基、鈣、鉀，其他離子及低分子的蛋白，這種狗有多尿症。顯微鏡下可見染色質濃染 (hyperchromatic)、巨核 (megakaryocytic) 的上皮細胞 (圖 11-8)。

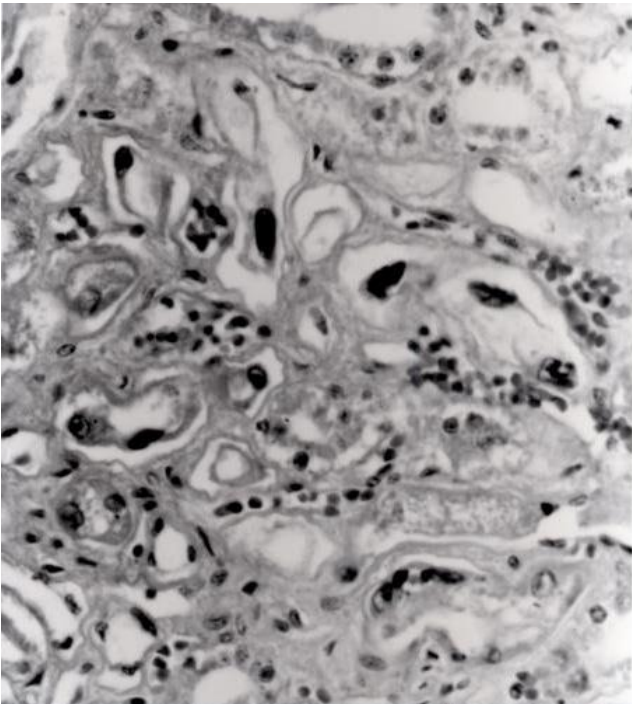


圖 11-8 狗 Fanconi' s syndrome 的腎切片，見有腎小管上皮細胞核變大、染色質深染。

5. 骨骼石化症 (osteopetrosis)

發生於安格斯牛 (Angus)、西門塔爾牛 (Simmental) 及荷蘭牛 (Holstein)，這種小牛其體格較小、下巴短、缺乏骨髓、通常發生死產。骨的切片，可見成熟的骨組織大量增生，取代了骨髓腔 (圖 11-9)。

6. 上皮生成不全 (epitheliogenesis imperfecta)

這指先天性、部份的皮膚缺失，發生缺失部分可大可小，有時對稱地發生。此種病發生於牛、豬、馬、狗及貓。於牛確知是隱性遺傳疾病，小牛可能流產或出生後死於皮膚的感染 (圖 11-10、11)。

(三) X 染色體性聯遺傳疾病



圖 11-9. 牛的 osteopetrosis (骨骼石化症)，骨皮質變厚 (骨增生)，骨髓腔變狹。



圖 11-10. 豬的上皮生成不全 (epitheliogenesis imperfecta)。

大多因性染色體引起之病與 X-染色體有關係，且大多是 X-染色體性聯隱性遺傳 (X-linked recessive)，其中最常提及的是血友病 (hemophilia A)。在動物，其他可能發生的本類疾病，如葡萄糖 6 磷酸去氫酶缺乏症 (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; G6PDD)、慢性肉芽腫疾病、法布瑞

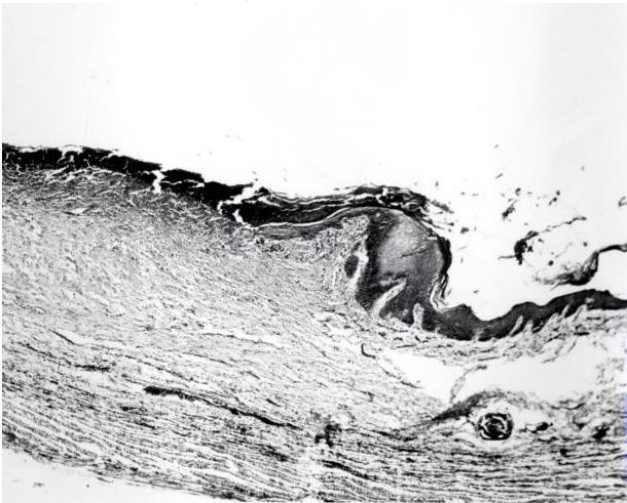


圖 11-11. 圖 11-10 的切片，部份皮膚表皮缺失。

氏症 (Fabry's disease) 及無伽瑪球蛋白血症 (agammaglobulinemia) 等。其中，慢性肉芽腫病已於炎症中討論過。

(1) 血友病 (hemophilia)

血友病發生於人及狗。有血友病 A 及血友病 B (hemophilia A & B) 二種。兩種皆

是染色體性聯遺傳疾病。血友病 A 是缺乏凝血素第八因素 (factor VIII); 血友病 B 是缺乏第九因素 (factor IX)。患畜因凝血素的缺乏，很容易在各個器官發生出血，尤其是關節，因關節是容易受創傷的部位。

這種狗因是與 X-染色體有關，所以普通發生於公狗及純合子 (homozygous) 的女人。但亦可發生異種接合子的 (heterozygous) 雌性者。在人，由第八因素基因的不同突變而產生不同程度的第八因素缺乏，因而產生不同程度的出血。

血友病治療方法是輸血漿。因此早期的血友病患者常因此被傳染肝病病毒及人類免疫缺陷病毒 (HIV)。

四、多因子遺傳性疾病

多因子遺傳性疾病 (disorders with multifactorial inheritance) 是由二個以上基因的突變，加上環境因素的影響，而造成的疾病。最好例子可能是糖尿病。某些糖尿病與肥胖症有關連，糖尿病的患者先有肥胖症繼而發生糖尿病，這表示肥胖及環境因素促使引發糖尿病基因的活性化。其他如高血壓、痛風、冠狀動脈症、先天性的心臟病、兔唇及顎裂都屬於這一類，以上都是人的數據。於動物，常有顎裂、兔唇、痛風是否與遺傳有關，尚待研究 (圖 11-12、13)。



圖 11-12. 小牛顎裂 (cleft palate)。



圖 11-13. 小馬的心室間隔缺陷。

五、不同遺傳性原因所致的遺傳性疾病

(1) 先天性畸型 (congenital malformations)

只有少數先天性畸型是因遺傳引起，這種遺傳疾病，有不同模式的遺傳性，有的是與染色體的異常變化 (aberrations)，有的是與單基因的變化而引起，多者則是屬多因子遺傳性疾病。

(2) 腫瘤

於腫瘤學 (第十章) 中，提及致癌機序時，其第一階段的起始作用 (initiation) 是包括有基因的變化，很多血癌可見染色體的變化，甚至很多遺傳性疾病與腫瘤發生有密切的關係。

(3) Ehlers-Danlos syndrome (EDS)

此症有好幾型，第一至第三型是體染色體顯性遺傳疾病，第四至第七型則是體染色體隱性遺傳疾病。其病理，包括：皮膚及關節的鬆弛、皮膚容易受傷、大血管的破裂、心瓣膜缺陷、身材短小等。第一型至第三型的原因尚不知。但第四型是因第Ⅲ型膠原蛋白 (type III collagen) 的合成不足。第五型則因缺乏 lysyl oxidase (離胺基氧化酶)。第六型是

lysyl hydroxylase (離胺基氧化羥基酶) 缺乏。第七型是因前膠原蛋白胜肽酶 (procollagen peptidase) 的缺乏。這些都與膠原蛋白的合成缺陷有關。

動物界遺傳性疾病相當多，不勝枚舉，於 T. C. Jones 及 R. D. Hunt 著作的“Veterinary Pathology”第五版 (1983) 的第八章列出了重要遺傳疾病，可作參考。

參考文獻

- 1 Coates JW, Schmutz SM, Rousseaux CG: A survey of malformed aborted bovine fetuses, stillbirths and nonviable neonates for abnormal karyotypes. *Can J Vet Res* **52**: 258-263, 1988
- 2 Cordy DR, Richards WP, Stormont C: Hereditary neuraxial edema in Hereford calves. *Pathol Vet* **6**: 487-501, 1969
- 3 Gu YC, Bauer TR, Jr., Ackermann MR, Smith CW, Kehrlie ME, Jr., Starost MF, Hickstein DD: The genetic immunodeficiency disease, leukocyte adhesion deficiency, in humans, dogs, cattle, and mice. *Comp Med* **54**: 363-372, 2004
- 4 Jolly RD, Walkley SU: Lysosomal storage diseases of animals: an essay in comparative pathology. *Vet Pathol* **34**: 527-548, 1997
- 5 Jones TC, Hunt RD: Genetically determined disease; cytogenetics. *In: Veterinary Pathology*, 5th ed., pp. 240-285. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983
- 6 Kramer JW, Davis WC, Prieur DJ: The Chediak-Higashi syndrome of cats. *Lab Invest* **36**: 554-562, 1977
- 7 Ogawa H, Tu CH, Kagamizono H, Soki K, Inoue Y, Akatsuka H, Nagata S, Wada T, Ikeya M, Makimura S, Uchida K, Yamaguchi R, Otsuka H: Clinical, morphologic, and biochemical characteristics of Chediak-Higashi syndrome in fifty-six Japanese black cattle. *Am J Vet Res* **58**: 1221-1226, 1997
- 8 Patterson D: The causes of Down syndrome. *Sci Am* **257**: 52-57, 60, 1987
- 9 Pyeritz RE: The Marfan syndrome. *Am Fam Physician* **34**: 83-94, 1986
- 10 Ranke MB, Saenger P: Turner's syndrome. *Lancet* **358**: 309-314, 2001
- 11 Robinson PN, Booms P: The molecular pathogenesis of the Marfan syndrome. *Cell Mol Life Sci* **58**: 1698-1707, 2001
- 12 Schmutz SM, Moker JS, Clark EG, Orr JP: Chromosomal aneuploidy associated with spontaneous abortions and neonatal losses in cattle. *J Vet Diagn Invest* **8**: 91-95, 1996
- 13 Smyth CM, Bremner WJ: Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* **158**: 1309-1314, 1998
- 14 Thompson MW: *Genetics in Medicine*, 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986
- 15 Warren CD, Alroy J: Morphological, biochemical and molecular biology approaches for the diagnosis of lysosomal storage diseases. *J Vet Diagn Invest* **12**: 483-496, 2000
- 16 Wass WM, Hoyt HH: Bovine Congenital Porphyria: Hematologic Studies, Including Porphyrin Analyses. *Am J Vet Res* **26**: 659-667, 1965
- 17 Willard HF: Tales of the Y chromosome. *Nature* **423**: 810-811, 813, 2003