

彰化基督教醫院 原力醫學院 / 罕見疾病照護委員會

電子報

(N20190410) 2019/04/10 出刊

發行人：陳穆寬 院長 \ 郭守仁 協同總院長 \ 劉青山 副院長 \ 陳明 研發長 \ 魏耀揮 院長

執行秘書：蔡玲貞、馬國欽、馬逸興、邱重閔、楊宗翰

行政秘書：林寶靜、鐘純真、鄭文玲、李美慧、李涵薇、江惠琴、賴佐君、張惠茹

1.重要會議

日期	時間	講題	講者	主持人	地點
4/26	下午 1:40-2:50	重型海洋性貧血	王士忠醫師	劉青山副院長	兒童醫院九樓醫研室

2.罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：D56.0

Thalassemia major 重型海洋性貧血 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

重型海洋性貧血是一種經由父母的基因遺傳給小孩的先天性血液疾病，也就是身體不能製造足夠的血紅蛋白。血紅蛋白是紅血細胞重要的成份，當身體不能產生足夠的血紅蛋白，紅色細胞就不能正常運作，紅色細胞不能正常運作就沒有足夠的氧氣輸送到身體的細胞，將使人們感到疲倦、虛弱或呼吸短促，這是一種貧血的病症。患有重型海洋貧血的人，可能有輕度或嚴重的貧血症，例如，受輕度重型海洋性貧血症的人，可能會出現輕度貧血，或者根本沒有症狀。中度重型海洋性貧血可能出現如生長緩慢、青春期延遲、骨骼問題或脾臟腫大。除了在中度重型海洋性貧血症中出現的體徵和症狀之外，嚴重的重型海洋性貧血患者還可能出現嚴重的貧血、食慾不振、蒼白、尿色深、皮膚黃色變色（黃疸）、肝臟或心臟擴大，嚴重的貧血會損害器官並導致死亡[1]。

流行病學

重型海洋性貧血是世界上最常見的常染色體隱性遺傳疾病之一，普遍存在於地中海地區、中東、外高加索、中亞、印度和遠東地區。據估計，全世界每年有 900 萬名帶原者懷孕，133 萬例懷孕患有重型地中海貧血症 [3]。

基因醫學

重型海洋性貧血是一種遺傳性血液疾病，減低功能性血紅蛋白的產生。在血液中紅細胞和氧的短缺，導致各種健康問題。重型海洋性貧血有兩種主要類型， α 重型海洋性貧血和 β 重型海洋性貧血，症狀不相同，但都有輕度至重度貧血、蒼白、疲勞、皮膚黃疸（黃疸）和骨骼問題。 β 重型海洋性貧血是由 HBB 基因的變化（突變）引起的，而 α 重型海洋性貧血是由 HBA1 和/或 HBA2 基因突變引起的[2]。

遺傳類型

一般來說，重型海洋性貧血是以常染色體隱性遺傳方式遺傳的；然而，遺傳可能相當複雜，因為多個基因會影響血紅蛋白的產生。大部份受 β 重型海洋性貧血影響的人，他們細胞中的兩副 HBB 基因都有突變。受影響的人的父母通常都是基因突變的帶原者。攜帶者不會出現症狀；雖然一些 β 重度貧血的攜帶者會出現輕度貧血。當兩個患有常染色體隱性遺傳病的帶原者有小孩時，每個小

孩有 25% 的風險患有這種疾病，50%（1 比 2）的風險成為每個父母的帶原者，25% 沒有機會成為帶原者[2]。

參考文獻：

1. What is Thalassemia?,Centers for Disease control and Prevention(CDC), Available at <https://www.cdc.gov/ncbddd/thalassemia/facts.html>.
2. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)
3. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Feb; 3(2): a011775. doi: 10.1101/cshperspect.a011775

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=ma0gtTStZVc>

3.彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：

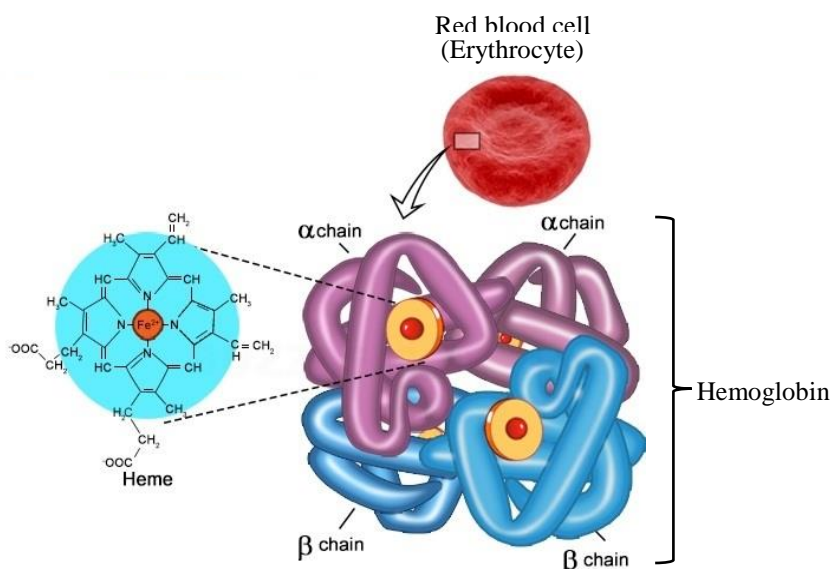
兒童醫院 – 王士忠 醫師

4.遺傳診斷現況與發展：

基因醫學部研究員/學術副主任 馬國欽 博士

海洋性貧血(Thalassemia)是一群遺傳性血液疾病的總稱，因早期重型病患多發現自地中海沿岸區域，所以過去常習慣稱為地中海型貧血，但實際上，這類疾病在非洲、中東、中國、台灣及東南亞等許多國家，都十分常見。

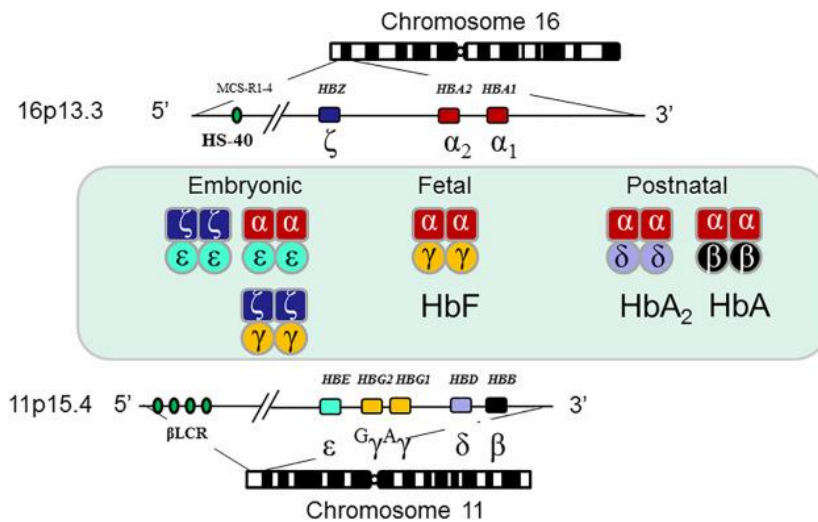
海洋性貧血主要是因為紅血球中負責攜帶氧氣的血紅素(Hemoglobin, Hb)發生問題，因而影響紅血球的正常功能與壽命，致使身體細胞無法獲得足夠的氧氣，而造成頭暈、疲倦、體力差、容易喘等貧血症狀。血紅素是由血紅蛋白鏈(Globin chain)及血色質(Heme)所構成(圖一)，血紅蛋白鏈的合成量不足會造成血紅素短缺，導致海洋性貧血的發生，依據血紅蛋白鏈的表現量多寡，患者臨床表現會有相當大的差異性，輕型病人幾乎沒有明顯症狀，而重型病人則會危及性命。



圖一、血紅素(Hemoglobin, Hb)是紅血球內用以攜帶氧氣的一種四合體(Tetramer)蛋白，由2條甲型血紅蛋白鏈(α -globin chain)與2條乙型血紅蛋白鏈(β -globin chain)所組成，每條血紅蛋白鏈中間的袋狀構造內含有一個血色質(Heme)，可與氧分子進行結合(圖片來源：<https://bodytomy.com/structure->

of-hemoglobin)。

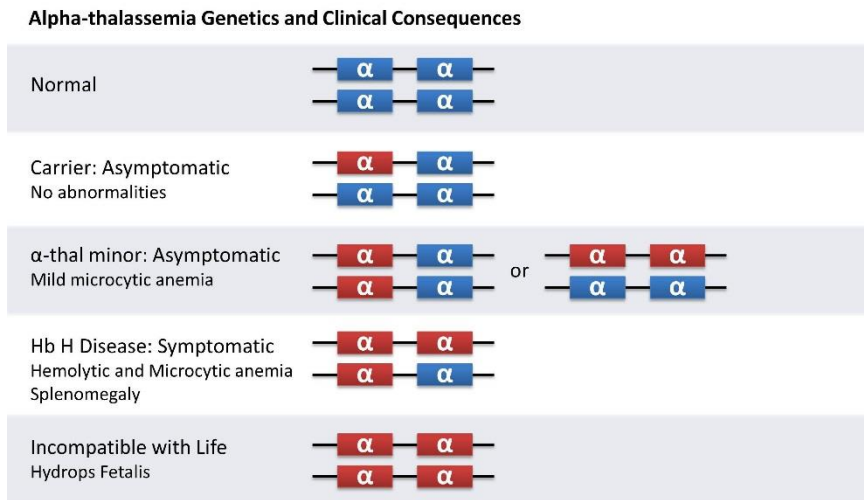
海洋性貧血主要可分為甲型(即 α 型)與乙型(即 β 型)兩大類，甲型海洋性貧血是由於位於16號染色體短臂上負責製造甲型血紅蛋白鏈的基因發生缺陷所導致(圖二)，每條16號染色體上具有2個甲型血紅蛋白鏈基因($\alpha 1$ 與 $\alpha 2$ 基因，或稱HBA1與HBA2基因)，正常人每個細胞具有成對16號染色體，因此一般正常會有2個 $\alpha 1$ 與2個 $\alpha 2$ 基因， $\alpha 1$ 與 $\alpha 2$ 基因產生蛋白的能力有一些差別，但一般可以看成同等的4個 α 基因，以 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 表示，當 α 基因發生缺失或突變，會導致甲型血紅蛋白鏈的製造發生問題，因而引起甲型海洋性貧血；乙型海洋性貧血則是因為位於11號染色體短臂上負責製造乙型血紅蛋白鏈的基因發生缺陷所引起(圖二)，正常人每個細胞一般會有2個乙型血紅蛋白鏈基因(β 基因，或稱HBB基因)，當 β 基因發生突變或缺失，會導致乙型血紅蛋白鏈的製造產生問題，因而引起乙型海洋性貧血。不論甲型或乙型海洋性貧血都屬於體染色體隱性遺傳疾病，在台灣甲型帶因者約占總人口的5%，而乙型帶因者約占總人口的2%。



圖二、甲型血紅蛋白鏈基因($\alpha 1$ 與 $\alpha 2$ 基因)與乙型血紅蛋白鏈基因(β 基因)分別位於 16 號染色體與 11 號染色體上。16 號與 11 號染色體上還有其他不同的血紅蛋白鏈基因(ζ 、 ϵ 、 γ 、 δ 基因)，正常情況下，這些非 α 及非 β 基因多只在胚胎或胎兒時期進行表現(ζ 、 ϵ 、 γ 基因)，僅 δ 基因在出生後仍會有少量表現(圖片來源：Farashi and Harteveld, 2018)。

甲型血紅蛋白鏈基因的 $\alpha 1$ 與 $\alpha 2$ 基因序列十分相近，基因附近的序列也有類似結構，因此當DNA進行複製時，容易因為配對錯誤而產生大片段缺失(Deletion)， α 基因的缺失型態可以是少了一個、兩個、三個，甚至是四個基因全掉了(圖三)。少了一個 α 基因($\alpha\alpha/\alpha-$)幾乎不會有臨床症狀，因此可視為潛伏性帶原者(Silent carrier)；少了兩個($\alpha-/ \alpha-$ 或 $\alpha\alpha/--$)及三個 α 基因($\alpha-/--$)則分別為輕型及中型患者，某些中型患者症狀較嚴重，須終身輸血；而少了四個 α 基因($--/--$)則為重型患者，這類患者在胎兒時期即會產生很嚴重的溶血，貧血以及組織缺氧，並出現胎兒水腫(Hydrops fetalis)，因為重型胎兒本身無法造甲型血紅蛋白鏈，所以 γ 血紅蛋白鏈會傾向結合為異常 $\gamma 4$ 四聚體的血紅素(Tetramer)，稱之巴氏血紅素(Hb Bart's)，因此又名巴氏胎兒水腫。

重型海洋性貧血多導致胎死腹中。



圖三、甲型海洋性貧血基因型及其對應之臨床表現(圖片來源：<http://www.pathwaymedicine.org/alpha-thalassemia>)。

相較於甲型血紅蛋白鏈基因的遺傳變異多以大片段缺失為主，乙型血紅蛋白鏈基因的遺傳變異則常見是少數幾個或單一核苷酸的點突變，依據突變對於基因產物的影響，基因型大致可分為兩類，第一類是乙型血紅蛋白鏈仍可少部分表現，稱為 β^+ ，而第二類則會導致乙型血紅蛋白鏈完全無法合成，稱為 β^0 。基因型組合為 β^+/β^+ 或 β^0/β^+ ，為輕型患者， β^+/β^+ 或 β^0/β^+ 多為中型患者，而 β^0/β^0 則為重型患者，重型乙型海洋性貧血也稱為庫利氏貧血(Cooley's anemia)。由於 β 基因在出生後才會開始表現，因此乙型海洋性貧血重型患者在出生時並無明顯異狀，多半是在出生後六個月才開始出現症狀，發病後須接受定期輸血或進行骨髓移植以維持生命。

甲型與乙型海洋性貧血除了常見的突變類型不盡相同外，兩型海洋性貧血之下又各自具有許多不同種類的基因型，其中，甲型血紅蛋白鏈的缺失基因型為大宗，已知有超過 50 種，有些缺失僅涵蓋單一 α 基因，也些則橫跨 $\alpha 1$ 與 $\alpha 2$ 基因，另有些是位於 $\alpha 1$ 與 $\alpha 2$ 基因上游調控區域，此外，還有數十種的有非缺失型的基因型(Harteveld and Higgs, 2010)；而乙型血紅蛋白鏈的突變基因型目前已知的種類就超過 200 種，且除了小區域變異與點突變外，也包含大片段缺失型的基因型，因此甲、乙型海洋性貧血在進行遺傳診斷時，各自所優先採取的策略及方式不盡相同。在甲型海洋性貧血的遺傳診斷上，一般會先針對國內曾被報導過疾病亞型的有關缺失或非缺失基因型進行檢測，本院基因醫學部現已採用多重聚合酶連鎖反應(Multiplex polymerase chain reaction; multiplex PCR)，提供 10 合一的臨床遺傳檢測服務，可同時檢查正常 $\alpha 2$ 基因、3.7 缺失亞型、4.2 缺失亞型、東南亞(SEA)亞型、菲律賓(FIL)亞型、MED1 亞型、泰國(THAI)亞型、20.5 缺失亞型、QS 亞型、CS 亞型與 G-Taichung 亞型的點突變；而在乙型海洋性貧血的遺傳診斷上，目前則優先採取全基因定序分析，若需針對可能發生的大片段缺失基因型(He et al., 2018)進行檢測，則可再採用多重聚合酶連鎖反應進行後續分析。

絕大多數的甲型與乙型海洋性貧血都是遺傳而來，因此若個人確診帶因，則極有可能是遺傳自雙親之一，而自己的手足，也有 50% 機率會自雙親遺傳到有問題的基因而帶因。若夫妻兩人都已確診為甲或乙同型帶因，則小孩會有 1/4 機會，會因遺傳而罹病，目前，國內海洋性貧血遺傳檢測服務已經相當普及，接受產前遺傳檢測或胚胎植入前遺傳檢測將可有效降低下一代罹病的機會。

參考文獻：

1. Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of α -thalassemia. Blood Cells Mol Dis. 2018;70:43-53.
2. Hartevelde CL, Higgs DR. α -thalassaemia. Hartevelde and Higgs Orphanet Journal of Rare Diseases 2010;5:13.
3. He S, et al. The prevalence and molecular characterization of $(\delta\beta)0$ -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in the Chinese Zhuang population. J Clin Lab Anal. 2018;32:e22304.
4. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)。

5. 營養團隊之建議：

血管醫學防治中心 蔡玲貞 主任
血管醫學防治中心 麥庭瑜 營養師

海洋性貧血是一種自體隱性遺傳的血液疾病，因血紅素中胾肽鏈合成有缺陷，使血紅素含量降低，連帶紅血球體積變小，使血球容易破裂且紅血球壽命變短。海洋性貧血主要分為 α 型與 β 型， α 型胎兒在子宮內時即產生嚴重溶血、貧血與組織缺氧，可能於妊娠期即死亡或出生後肺部與器官組織發展不全而死亡。 β 型有貧血、體內鐵質沉積與生長遲緩之症狀，需長期輸血治療。針對 β 型貧血患者營養建議注重於預防體內鐵質沉積，避免心臟相關疾病、肺積水、肝硬化、骨質疏鬆等疾病發生。

➤ 飲食建議：

1. 選擇豆魚蛋肉類食物，建議食用非血基質鐵的植物性蛋白質為主，以減少血鐵質增加：
 - 血基質鐵：來源為豬肉、雞肉、魚肉等，二價鐵離子可直接被腸道吸收，較不受其他營養素影響，吸收率約15%。
 - 非血基質鐵：來源為黃豆類及製品、雞蛋、穀物豆類、蔬菜、水果等，三價鐵離子通過腸道時需與維生素作用才可被吸收，且易受其他營養素干擾，吸收率3-8%。以上建議進食富含血基質鐵的動物性蛋白質如紅肉類，豬、牛、羊肉等，務必與營養師討論，依監控血鐵值如鐵蛋白、血色素等做攝取量的調整。
2. 補充乳製品：乳製品中的鈣質會抑制鐵質吸收，而鈣質又可防止骨質疏鬆，所以建議適量補充鮮奶、起士與優格。
3. 全穀雜糧類之攝取：以全穀雜糧類包含大麥、小麥、燕麥、黑麥與糙米等取代精製穀類。
4. 維他命C：富含維他命C之蔬果包含芭樂、鳳梨、木瓜、花椰菜、青椒等，維他命C可促進鐵質吸收，但蔬菜水果富含其他維生素與抗氧化物質，故建議水果於餐後1-2小時再食用，
5. 維他命E：血鐵質沉積容易傷害正常細胞功能，而維他命E具抗氧化效果，可減少細胞損傷，富含維他命E之食品包含堅果、南瓜、秋刀魚、橄欖、小麥胚芽等。

➤ 運動建議：

1. 根據個人運動耐受性調整，可減少鐵質對於心臟之負擔，且規律運動可降低腸道對於鐵質再吸收
2. 盡量每天可走路30分鐘，讓身體產生習慣性，避免半途而廢，另外可再依照個人體力增加運動強度
3. 運動前請先做伸展運動至少5-10分鐘，減少運動傷害
4. 避免在寒冷、炎熱、潮濕下做訓練
5. 運動前後記得補充水分
6. 熟知心臟相關症狀，例如胸痛、噁心、頭痛、心悸、呼吸急促，如有以上之相關症狀，立即停止運動，盡快就醫。

β 型重型海洋性貧血孩童如有定期回診，並適當攝取均衡飲食，可以和一般孩童一樣健康快樂的長大，如有其他飲食相關問題可諮詢專業人員。

參考文獻：

1. 莊詩慧, 郭建宏, & 沈俊佑. 海洋性貧血. *家庭醫學與基層醫療*, 27(5), 152-160.
2. 財團法人罕見疾病基金會-重型海洋性貧血 (Thalassemia Major)
3. Molazem, Z., Noormohammadi, R., Dokouhaki, R., Zakerinia, M., & Bagheri, Z. (2016). The effects of nutrition, exercise, and a praying program on reducing iron overload in patients with beta-thalassemia major: A randomized clinical trial. *Iranian journal of pediatrics*, 26(5).

6. 中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

地中海貧血由於是基因遺傳性疾病，中醫的介入治療無法完全改善血紅素的異常數值，但是對於貧血產生的相關症狀有部分程度的緩解作用。比如貧血引起的皮膚顏色暗沉偏黃，可以用活血補血補氣的方法改善；比如貧血引起的容易疲勞頭暈、食欲不振、容易中暑、容易怕冷等對於溫差敏感的體質，可以用補氣補腎強心的方法改善。有些病人在經過中藥介入之後可能血色素會有稍微上升的現象，但是無法回復正常數值。中藥介入重症海洋性貧血是階段性的，不是吃一輩子的藥，重點在於改善患者因為貧血產生的不舒服症狀，症狀消失或者是減輕之後，不需要一直服藥，其餘配合西醫醫師治療輸血等等，必須隨時持續追蹤。因為輸血導致鐵質沉積產生的副作用，也有一部分程度可以經由中醫治療改善。另外一個部分，就是病人生活保養工作很重要，不能熬夜（會損肝腎之陰血）、不能過度使用眼睛（因為中醫認為「久視傷血」）、避免過度疲勞（耗氣亦會傷血）、減少刺激辛辣食物（會傷陰耗液），最後也最重要的是保持腸胃功能正常，讓吃進去的食物能夠正常的在體內化生為血液，否則經過西醫或是中醫的治療之後，自己無法維持好自己的身體狀態，就會增加進出看醫師的頻率。

7. 粒線體科學分享：

粒線體醫學暨自由基研究院 研究員 馬逸興 博士 / 魏耀揮 院長

檢測地中海型貧血症患者的血球細胞粒線體 DNA 損傷可應用於預測鐵過量導致組織損傷的風險

溶血與造血不足是地中海型貧血的兩個主要病理因素，不成對的血紅素蛋白鏈和過高的鐵離子濃度是造成紅血球細胞長期受到氧化損傷並導致溶血的重要因素[1]，輸血治療可增加輸血依賴型地中海型貧血症的存活率，但鐵質過度累積會導致白血球的死亡[2]與心血管疾病和肝功能異常等風險[3]。過量的鐵在實驗條件下會導致粒線體功能缺損[4]，但在病人中是否造成粒線體損傷仍不清楚。

2016年Calloway等人發表在JCI Insight的論文[5]中提到輸血依賴型地中海型貧血症患者其白血球細胞具有較高的粒線體DNA 4977bp斷損突變(Δ mtDNA4977, common deletion)，且此變化與脾臟切除、鐵質不正常累積、葡萄糖代謝異常有重要的關聯性。38位接受輸血治療的地中海型貧血病人全血DNA檢體以即時定量PCR檢測粒線體DNA的拷貝數和4977bp斷損突變，結果顯示病人的粒線體DNA拷貝數和4977bp斷損突變的比例皆顯著高於正常人(分別為 $P=0.038$ 和 $P<0.001$)。肝組織鐵濃度高於15 mg/g(乾重)或接受脾臟切除的病人中， Δ mtDNA4977的比例顯著增加，同時具有這兩個危險因子的病人則具有最高的 Δ mtDNA4977($P=0.003$)。病人中出現心肌鐵累積(MRI T2* < 20 ms)的比例於 Δ mtDNA4977低於20、介於20-40和高於40個拷貝數(每107 mtDNA拷貝數)的組別

中分別為0%、22%和46% (P = 0.025)。粒線體DNA拷貝數低於群組中位數的病人，其松田胰島素敏感指數(Matsuda insulin sensitivity index)顯著低於高粒線體DNA拷貝數的病人(5.76 ± 0.53 vs 9.11 ± 0.95 , P = 0.008)。

Δ mtDNA4977 是最早發現與粒線體疾病相關的致病粒線體 DNA 突變之一 (<https://www.mitomap.org>)，同時也是老化[6, 7]、粒線體功能異常、氧化壓力相關的粒線體DNA損傷指標，細胞暴露在低劑量的游離輻射下會誘導產生common deletion，粒線體DNA鏈的斷裂再加上粒線體DNA特有的修補機制可能是形成common deletion的原因[8]。

參考文獻

1. Schrier SL, Centis F, Verneris M, Ma L, Angelucci E: The role of oxidant injury in the pathophysiology of human thalassemias. *Redox Rep* 2003, 8:241-245.
2. Walter PB, Porter J, Evans P, Kwiatkowski JL, Neufeld EJ, Coates T, Giardina PJ, Grady RW, Vichinsky E, Olivieri N, et al: Increased leucocyte apoptosis in transfused beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2013, 160:399-403.
3. Hershko C: Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1202:1-9.
4. Walter PB, Knutson MD, Paler-Martinez A, Lee S, Xu Y, Viteri FE, Ames BN: Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99:2264-2269.
5. Lal A, Gomez E, Calloway C: Increased mitochondrial DNA deletions and copy number in transfusion-dependent thalassemia. *JCI Insight* 2016, 1:e88150.
6. Yang JH, Lee HC, Lin KJ, Wei YH: A specific 4977-bp deletion of mitochondrial DNA in human ageing skin. *Arch Dermatol Res* 1994, 286:386-390.
7. Fahn HJ, Wang LS, Hsieh RH, Chang SC, Kao SH, Huang MH, Wei YH: Age-related 4,977 bp deletion in human lung mitochondrial DNA. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:1141-1145.
8. Phillips AF, Millet AR, Tigano M, Dubois SM, Crimmins H, Babin L, Charpentier M, Piganeau M, Brunet E, Sfeir A: Single-Molecule Analysis of mtDNA Replication Uncovers the Basis of the Common Deletion. *Mol Cell* 2017, 65:527-538 e526.