

β 地中海贫血并发风湿病的研究进展

周三华 朱宝生

(昆明理工大学医学院、昆明理工大学附属医院、云南省第一人民医院 医学遗传科, 云南 昆明 650032)

【摘要】 β 地中海贫血是一种常染色体隐性遗传病, 是全球最常见的单基因遗传疾病之一。由于疾病本身的病理生理学特征以及定期输血导致的铁过载, 还有用于治疗铁过载的药物都可能使得 β 地贫会逐步累及多器官系统, 导致各种并发症的发生。若 β 地贫并发风湿病, 则除红细胞慢性溶血性损害之外, 还将对骨骼和肌肉系统产生明显影响, 表现为关节炎、关节积液、骨质疏松症、骨折和结缔组织受累等。对待 β 地贫并发风湿病患者, 应由血液病专家与风湿病专家和遗传咨询医师共同会诊制定多学科治疗方案。当然, 对风湿病家族史的地贫生育高风险孕妇就更需要做好产前诊断, 避免生育重型或中间型地贫合并风湿病的患儿。

【关键词】 β 地中海贫血; 并发症; 风湿病; 炎性关节炎

【中图分类号】 R714.51 **【文献标识码】** A

β 地中海贫血(β -thalassemia, 简称 β 地贫)是由 β 珠蛋白基因突变引起的遗传性血液疾病, 这种疾病会导致血红蛋白的浓度降低而贫血。 β 地贫患者数量极大, 全球接近 30 万例, 影响最大的地区是非洲、南亚、东南亚和中东, 特别是地中海沿岸地区^[1]。目前, 全球 β 地贫已经发现了 889 种突变类型(<http://globin.cse.psu.edu/>), 我国已发现超过 60 种 β 珠蛋白基因突变^[2]。这些突变会使得 β 珠蛋白合成减少(β^+)甚至不产生(β^0), 导致无效红细胞生成, 导致贫血和铁代谢异常^[3]。而且 β 地贫患者生成的无效红细胞扩张可导致骨骼畸形和骨密度降低^[4]。 β 地贫最为严重的临床表现为输血依赖性, 此类患者需要长期输血才能存活, 而且还需要预防因此导致的各类并发症^[5]。由上可知, β 地贫对患者的骨骼肌肉系统影响非常大, 研究表明, 最为常见的临床表现为关节痛和腰痛^[6]。另外 β 地贫还可能会导致骨质疏松、骨性关节炎(扁平椎)、脊柱后凸和生长缓慢等严重表现^[7]。

风湿病是一组以侵犯关节、骨骼、肌肉、血管及

有关软组织或结缔组织为主的疾病。通常我们将风湿病主要分为 3 种: 以关节炎为主的风湿病、与感染相关的以及弥漫性结缔组织疾病。本文已收集到国内外相关的 β 地贫患者并发风湿病的一些临床表现及其相关遗传咨询的材料, 作归类整理介绍如下^[8]。

1 炎性关节炎

1.1 类风湿关节炎 类风湿关节炎(rheumatic arthritis, RA) 是血红蛋白病患者的常见临床问题^[9]。RA 是一种病因不明的自身免疫性疾病, 我国患病率约为 0.32%~0.36%, 主要表现为对称性、慢性、进行性多关节炎^[10]。许多研究报道称, 血红蛋白病会使得 RA 患病率增加, 如 β 地贫, 其关联可归因于遗传因素^[11]。如在少数病例报告中, 镰状细胞贫血患者已经发展为 RA 并伴有严重的破坏性关节炎^[12]。另外杨阔等人^[13]也曾用中医理论做过此类型病例的介绍。类风湿关节炎属中医“痹症”范畴, 多由正气不足, 复感风、寒、湿、热等病邪引起。地中海贫血属于中医“童子劳”、“虚劳”等范畴, 多因先天禀赋不足, 精血不充所致^[13]。由于自身贫血先天正气不足而引起这一痹症, 这也在另一方面说明了类风湿关节炎与 β 地贫的一定关联性。

1.2 骨关节炎 骨关节炎(osteoarthritis, OA) 指由多种因素引起关节软骨纤维化、皴裂、溃疡和脱失而导致的关节疾病^[14]。过去,在发明有效的螯合药物之前,地中海贫血患者中主要提及的便是 OA^[15]。

1.2.1 铁过载相关的关节炎 Camacho 等人^[16]曾报道研究铁代谢的遗传控制基因敲除(Hfe-KO)小鼠在手术后表现出全身铁超负荷和膝关节滑膜中铁积累增加,在手术后 8 周,Hfe-KO 小鼠的组织学 OA 评分显著更高,且胫骨近端的微 CT 研究显示软骨下骨量增加,小梁厚度增加,该研究结果表明滑膜铁的超负荷在 OA 中有明确的促进作用。

1.2.2 去铁酮相关关节病 许多 β 地贫患者依赖输血存活,因此会通过螯合疗法进行去铁治疗。研究报道,铁螯合剂去铁酮片在铁负荷的患者减少组织的铁储备,去铁酮治疗后, β 地贫患者的关节病发病率增加^[17,18]。Kellenberger 等人^[19]研究了 14 例接受去铁酮治疗的 β 地贫患者的膝关节 X 线和 MRI 表现。在治疗过程中,64%(9 名)患者出现膝盖关节痛,影像显示 86%(11 名)的患者出现异常,包括关节积液、软骨下骨不规则和髌骨断裂^[19]。无独有偶,Chand 等人^[20]报道去铁酮治疗的 β 地贫患者髌软骨和软骨下骨的改变。另外 Levin 等人^[21]运用 MRI 检测骨髓中的铁沉积,并得出结论:输血但未进行螯合治疗的患者在整个中轴骨骼和外周肢体骨骼中都有铁沉积,而在进行螯合治疗的患者中铁沉积主要位于中轴骨骼。

1.3 晶体性关节炎 晶体性关节炎 又称为痛风性关节炎。尽管血尿酸中高尿酸血症频繁发生,但临床痛风并不是时常出现。1959 年,Talbott^[22]发表了 21 例继发于血液病的痛风性关节炎的综合性综述,然而,没有任何受试者患有地中海贫血,只提及发现少数地中海贫血患者有痛风表现。在 2010 年,Singh 等人^[23]报告了 1 例 40 岁男性中间型地中海贫血患者,他的手和脚有慢性关节炎病史,实验室血液化学显示为明显的高尿酸血症,活检确诊为痛风。2015 年,Gupta 等^[24]在一项回顾性研究中发现,患有纯合性镰状细胞病表型,高尿酸、低血红蛋白和肾功能差的患者存在痛风的高风险,并且当出现急性单关节疼痛时应引起重视,应要求进行风湿病

咨询。

1.4 关节积液 关节积液常继发于非炎症过程,是由于关节表面的血管阻塞而导致炎症的产生。在 β 地贫患者中,关节积液常与去铁酮相关的关节病有关^[19]。2013 年,Prakash 和 Pandey 报告了 3 例重型 β 地贫患者的贫血病,这三名患者都有接受输血螯合疗法,其中有一例出现右侧髌关节积液^[25]。

1.5 骨质疏松与骨折 β 地贫相关的骨质疏松症是一种多因素和复杂的疾病,不同的获得性和遗传因素参与其发病机制。这些因素通过抑制成骨细胞活性和增加破骨细胞功能而引起骨重塑的不平衡,从而导致骨丢失,增加了的骨折风险^[26]。有研究表明,在 β 地贫患者的破骨细胞中,抗酒石酸酸性磷酸酶的表达与股骨和腰椎骨密度呈负相关^[27]。同样有报道发现 β 地贫综合征中低骨密度的现象,且骨折和骨痛的患病率很高^[28]。在苏弘薇等人对 81 例患者调查结果显示,9.76%(8 人)患者表现出骨质疏松,28.4%(23 人)患者骨量减少。其中这些患者骨质疏松最早发生在 5 岁,骨量减少最早发生在 4 岁^[29]。Vogiatzi 等人^[30]也报道过 31 例 β 地贫患者中骨质疏松症患病率高达 66%,骨量减少症患者为 16.1%。这项研究得出的结论是 β 地贫相关的生理性慢性变化及其治疗是导致骨量不足的原因。Baldini 等人^[31]研究的 124 例 β 地贫患者的骨量与骨质量评估中, β 地贫会对骨的质量和数量产生负面影响,尤其是随着患者年龄的增长影响会加大。

2 脓毒性关节炎

Rao 等报道过 β 地贫患者中出现过脓毒性关节炎,是由于革兰阴性伯克霍尔德菌(*Burkholderia pseudomallei*)引起的类鼻疽病感染所致^[32]。Behera 等人^[33]也曾报道 1 例 7 岁重型 β 地贫患儿创伤后引起的化脓性关节炎,作者推断可能与重型地中海贫血导致免疫功能低下有关,从而促进沙门菌侵袭关节。Konstantopoulos 等人^[34]描述过 1 例 33 岁患有镰刀型细胞贫血症(sickle cell disease, SCD)与地贫的男性病例,其表现为厌氧菌脆弱拟杆菌在其膝部引发了炎症,这是 SCD 与 β 地贫患者首例报告的厌氧菌引发的关节炎病例。Kuo 等人^[35]报道

了一例 9 岁的地贫患者化脓性关节炎。

3 弥漫性结缔组织病

弥漫性结缔组织病(connective tissue diseases, CTD), 以前称为胶原血管疾病, 是一组涉及多个慢性炎症的自身免疫性疾病。有研究证实在 11p15.5 附近的 β 珠蛋白基因座附近, 存在与 β 地贫相关的自身免疫易感性相匹配的特异性免疫基因。此外, 这种 β 地贫的杂合子突变可以改变血红蛋白的表达及其合成比率。所以血红素与抑制炎症的中性粒细胞迁移密切相关, 因此它们的合成减少可能使 β 地贫杂合子更易于发生自身免疫系统疾病^[36]。例如, 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多发于青年女性的累及多脏器的自身免疫性炎症性结缔组织病, 其常见表现为关节炎、关节痛和肌痛。少量报道 β 地贫杂合子中 SLE 的发病率降低。然而, 如果两个现象都存在, 则 SLE 表现更为严重^[36]。

4 β 地贫患者并发风湿病的遗传咨询或孕前咨询

虽然目前没有确切的证据表明 β 地贫患者并发风湿病的产前诊断差异, 但是当怀孕是预期的事件时, 风湿性疾病通常会影响到女性。多年来, 已建议患有潜在严重系统性自身免疫性疾病的女性不要急于怀孕, 在风湿病得到控制之前不应该考虑怀孕。在尝试怀孕之前, 每个女性的风湿性疾病应该在至少 3~6 个月的时间内得到很好的控制。只要药物对胎儿无害, 患者应该继续使用药物以降低疾病发作的风险^[37]。有研究表明: 虽然自身免疫性疾病不会影响生育能力, 但患有自身免疫性疾病的妇女可能会比没有这种疾病的妇女经历更复杂的孕育历程。妊娠合并这些疾病对妊娠和疾病都有很大的影响, 研究发现这些患者不良妊娠结局的发生率很高。因此 β 地贫患者并发风湿病的女性尤其需要进行孕前咨询, 以解释所涉及的风险以及在怀孕前控制疾病的必要性^[38]。

5 β 地贫患者并发风湿病机制研究

虽然文献中很少能确切地描述 β 地贫特征与风湿性疾病之间的关系, 但科学在进步, 研究也在逐渐的深入。有研究证实在 11p15.5 附近的 β 珠蛋白基因座附近, 存在与地中海贫血性状相关的自身免疫

易感性相匹配的特异性免疫基因, 导致了它们之间存在一定的发病关联。并且有结果显示作为 β 地贫患者常用药物的内阿片肽也可能会引发系统性免疫性疾病^[36]。药理学研究提供的证据表明铁螯合剂通过减少破骨细胞活性来消除骨质疏松症这一作用, 虽然铁螯合疗法是否能够恢复人体骨骼健康需要进一步研究, 但是为 β 地贫患者提供了一个治愈有可能出现的并发症的希望和可靠保障^[31]。

6 小结

β 地贫患者有着庞大的数量、极广的分布以及极其繁多的突变种类, 对其诊断和治疗是必不可少的。关于 β 地贫的并发症风湿病, 对并发症的了解有助于医师对患者的准确治疗, 以及患者治疗期间生活质量的提高。对风湿病家族史的地贫生育高风险孕妇就更需要做好产前诊断和多学科诊疗, 避免生育重型或中间型地贫合并风湿病的患儿, 并帮助孕妇减少可能出现的其他并发症。随着研究的深入, β 地贫与风湿病的发病相关性还有待进一步考证, 有望为临床治疗提供更加丰富全面且准确的治疗手段, 给 β 地贫合并风湿病的患者带来福音。

参考文献

- [1] Editorial. Beta-thalassaemia: all roads lead to a cure? [J]. The Lancet Haematology, 2018, 5(10): e430.
- [2] 杨阳, 张杰. 中国南方地区地中海贫血研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(1): 276-280.
- [3] Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia[J]. Blood, 2019, 133(1): 51-58.
- [4] Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(12): a011726.
- [5] Thein SL. Pathophysiology of beta thalassemia—a guide to molecular therapies[J]. Hematology, 2005, 2005(1): 31.
- [6] Atta D, Elsoaud AA, Hesham M, et al. Frequency of musculoskeletal and otorhinolaryngologic manifestations in children with B-thalassemia[J]. Int J Adv Res, 2015, 3: 95969.
- [7] Al-Rawi ZS, Abdul A, Hafed A, et al. Prevalence of Articular Manifestations of Thalassemia Major: A Cross Sectional Single Center Study From Iraq[J]. ResearchGate, 2015, 14: 95-98.
- [8] NoureldineMHA, Taher AT, Haydar AA, et al. Rheumatological complications of beta-thalassaemia: an overview[J]. Rheumatology, 2017, 57(1): 19-27.
- [9] Luis Górriz MD, León CD, Gabriel Herrero-Beaumont MD,

- etal. Arthritis in beta - thalassemia minor[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, 26(10):1292-1293.
- [10] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南(草案)上[J]. *中华风湿病学杂志*, 2003, 17(4):250-254.
- [11] Pliakou XI, Koutsouka FP, Damigos D, et al. Rheumatoid arthritis in patients with hemoglobinopathies[J]. *RheumatolInt*, 2012, 32(9):2889-2892.
- [12] Leung MH, Hughes M, Lane J et al. Severe disability in a patient with rheumatoid arthritis and sickle cell anaemia: an under reported, but yet a potentially treatable combination of diseases? *J ClinRheumatol* 2015;21:4589.
- [13] 杨阔, 刘维. 类风湿关节炎合并地中海贫血 1 例[J]. *长春中医药大学学报*, 2011, 27(3):462-462.
- [14] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J/CD]. *中华关节外科杂志:电子版*, 2007, 1(4):287-291.
- [15] Rees D. Haemoglobinopathies. *Oxford textbook of rheumatology*[M]. Oxford: Oxford University Press, 2013:146670.
- [16] Camacho A, Sim? o M, Ea HK, et al. Iron overload in a murine model of hereditary hemochromatosis is associated with accelerated progression of osteoarthritis under mechanical stress[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(3):494-502.
- [17] Berkovitch M, Laxer RM, Inman R, et al. Arthropathy in thalassaemia patients receiving deferiprone [J]. *Lancet*, 1994, 343(8911):1471-1472.
- [18] Bartlett AN, Hoffbrand AV, Kontoghiorghe GJ. Long-term trial with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1). II. Clinical observations [J]. *Br J Haematol*, 2010, 76(2):301-304.
- [19] Kellenberger CJ, Schmutz M, Saurenmann T, et al. Radiographic and MRI features of deferiprone-related arthropathy of the knees in patients with beta-thalassemia[J]. *Ajr Am J Roentgenol*, 2004, 183(4):989-994.
- [20] Chand G, Chowdhury V, Manchanda A, et al. Deferiprone-induced arthropathy in thalassemia; MRI findings in a case [J]. *Indian J RadiolImaging*, 2009, 19(2):155-157.
- [21] Levin T L, Sheth SS, Ruzal-Shapiro C, et al. MRI marrow observations in thalassemia; The effects of the primary disease, transfusional therapy, and chelation[J]. *PediatrRadiol*, 1995, 25(8):607.
- [22] Talbott JH. Gout and blood dyscrasias. [J]. *Medicine*, 1959, 38(2):173.
- [23] Singh AP, Jatav OP, Sikarwar S, et al. Tophaceous gout in a patient with thalassaemia presenting as multiple soft-tissue masses[J]. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*, 2010, 11(4):306-308.
- [24] Gupta S, Yui JC, Xu D et al. Gout and sickle cell disease: not all pain is sickle cell pain[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171:8725.
- [25] Prakash A, Pandey AK. Joint effusions and purpura in multiply-transfused adult beta-thalassemia- clinical pointers to diagnosis of scurvy[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2013, 11(44):360-362.
- [26] Giusti A, Pinto V, Forni GL, et al. Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis[J]. *Ann N Y AcadSci*, 2016, 1368(1):73-81.
- [27] Francesca R, Silverio P, Giulia B, et al. Iron overload causes osteoporosis in thalassemia major patients through interaction with transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels[J]. *Haematologica*, 2014, 99(12):1876-1884.
- [28] Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, et al. Bone disease in thalassemia; a frequent and still unresolved problem[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 24(3):543-557.
- [29] 苏弘薇. 铁过载对骨代谢的影响[D]. 广西:广西医科大学, 2015.
- [30] Vogiatzi MG, Autio KA, Mait JE, et al. Low bone mineral density in adolescents with beta-thalassemia[J]. *Ann N Y AcadSci*, 2010, 1054(1):462-466.
- [31] Baldini M, Ulivieri FM, Forti S, et al. Spine Bone Texture Assessed by Trabecular Bone Score (TBS) to Evaluate Bone Health in Thalassemia Major[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95(6):540-546.
- [32] Rao S, Acharya KK V, Rao SP, et al. Burkholderiapseudomallei musculoskeletal infections (melioidosis) in India[J]. *Indian J Orthop*, 2010, 44(2):216-220.
- [33] Behera B, Mathur P, Farooque K, et al. Salmonella enterica, enteritidis arthritis following trauma in a child with thalassemia major[J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77(7):807.
- [34] Konstantopoulos K, Avlami A, Demarongona K, et al. Bacteroides fragilis Arthritis in a Sickle Cell-Thalassaemia Patient [J]. *Scand J Infect Dis*, 1994, 26(4):495-497.
- [35] Kuo CH, Dai ZK, Wu JR, et al. Septic arthritis as the initial manifestation of fatal Vibrio vulnificus septicemia in a patient with thalassemia and iron overload[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 53(6):1156-1158.
- [36] AltinozMA, Gedikoglu G, Deniz G. β -Thalassemia trait association with autoimmune diseases: β -globin locus proximity to the immunity genes or role of hemophins? [J]. *ImmunopharmacolImmunotoxicol*, 2012, 34(2):181-190.
- [37] Leavitt R. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis[J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8):1101-1107.
- [38] Gupta S, Gupta N. Sj? gren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review[J]. *Perm J*, 2017, 21:16-47.

(收稿日期:2019-05-15)

编辑:宋文颖