

HEMOGLOBINA - S - uma revisão

C. R. B. Domingos; P. C. Nadum; L. M. S. Viana *
L. C. Matos **; F. Alvares Filho ***; H. W. Moreira ****

RESUMO

A população brasileira caracteriza-se por intensa miscigenação racial, com grande influência na dispersão dos genes anormais, notadamente entre as hemoglobinas, estando as hemoglobinas AS e AC entre as variantes mais freqüentes na nossa população seguida das talassemias heterozigotas.

As anemias hereditárias são, das doenças geneticamente determinadas, as mais comuns e compreendem um grupo de condições de considerável complexidade. Alguns tipos são raros e não apresentam importância do ponto de vista da saúde pública, entretanto dois grupos se destacam: as doenças hereditárias das hemoglobinas e a deficiência de Glicose 6 Fosfato desidrogenase (G6PD). Aproximadamente, 12 a 15% da população humana é portadora assintomática de uma ou mais formas de anemias hereditárias, notadamente falcemias, talassemias e deficiências de G6PD, e estima-se que estas três alterações causem a mortalidade de 3 a 4 mil recém-nascidos em todo o mundo, induzindo também significativa morbidade crônica.

A população brasileira caracteriza-se por intensa miscigenação racial, com grande influência na dispersão dos genes anormais, notadamente entre as hemoglobinas, estando as hemoglobinas AS e AC entre as variantes mais freqüentes na nossa população seguida das talassemias heterozigotas.

Com o intuito de informar e atualizar conhecimentos sobre as hemoglobinas anormais, decidimos formular textos de revisão sobre o assunto para profissionais da área de saúde. O primeiro deles, sobre hemoglobina S.

Hemoglobinas variantes

As hemoglobinas anormais apresentam fundamentalmente alterações envolvendo genes estruturais que promovem a formação de moléculas de hemoglobina com caracte-

* 1. Doutora, 2. Professor Titular, 3. Mestranda, Centro de Referência de Hemoglobinas, Departamento de Biologia, UNESP - São José do Rio Preto/SP.

** Professor, Departamento de Ciências Básicas, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/SP.

*** Professor Doutor, Departamento de Biologia, UNESP, Assis/SP.

**** Professor Doutor, Departamento de Análises Clínicas, UNESP, Araraquara/SP.

terísticas bioquímicas diferentes das hemoglobinas normais. São também denominadas hemoglobinas variantes. Mutações, afetando os genes reguladores, promovem desequilíbrio do conteúdo quantitativo das cadeias e conseqüentemente dos tipos normais de hemoglobinas, causando as talassemias. Dessa forma, as hemoglobinas variantes e as talassemias são classificadas como hemoglobinas anormais hereditárias.

A maioria das variantes estruturais é originada por simples substituições de aminoácidos, resultantes de mudanças nas seqüências dos nucleotídeos. As alterações estruturais, com conseqüências nas atividades físico-químicas da molécula, estão na dependência da extensão do processo mutacional e dos locais em que esses ocorrem. Dessa forma, as hemoglobinas anormais podem originar-se por:

- a) substituição de um aminoácido por outro de características diferentes, na porção externa da molécula. Pode ocorrer também a substituição de dois aminoácidos em uma mesma cadeia, sendo, entretanto, condição muito rara. As substituições de aminoácidos na superfície externa, com exceção feita à hemoglobina S, não produzem alterações significativas no comportamento funcional da molécula;
- b) substituição de aminoácidos na porção interna da molécula, envolvendo resíduos polares e não polares, especialmente nos locais invariantes da molécula - incluindo aqueles que fazem parte do "pacote hidrofóbico" em torno do grupo heme, cuja principal função é protegê-lo da entrada de água - e aqueles que participam dos contatos alfa 1 beta 1. Qualquer substituição na região interna da molécula causa instabilidade, geralmente iniciada pela oxidação do grupo heme, com formação de hemoglobinas instáveis;
- c) substituição de aminoácidos que participam dos contatos alfa 1 beta 1, das ligações químicas com o 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) e do resíduo histidina C-terminal da cadeia beta, provocam a formação de hemoglobinas com alterações na afinidade pelo oxigênio;
- d) substituição dos resíduos de histidina distal ou proximal, que estão ligados ao grupo heme, ou de outros resíduos, que têm importância fundamental na constituição do "pacote" de aminoácidos que protege o grupo heme contra oxidação, causam anormalidades na molécula, provocando excessiva formação de metemoglobina por hemoglobina M;
- e) adição de aminoácidos ao C-terminal das cadeias alfa e beta. A hemoglobina Constant Spring apresenta 31 resíduos a mais na cadeia alfa, e a hemoglobina Tak é uma molécula anormal com 10 resíduos a mais na cadeia beta.

Outra causa de variantes estruturais ocorre por deleção de aminoácidos. Esse processo produz profundas alterações na molécula de hemoglobina, tornando-a instável. A fusão entre duas cadeias polipeptídicas diferentes também origina hemoglobinas variantes. A fusão de cadeias delta e beta resulta na formação de um tipo anormal de hemoglobina, a hemoglobina Lepore. Dependendo do local onde ocorre a fusão, formam-se diferentes tipos dessa variante: Hb Lepore Holanda, com fusão de cadeia beta no resíduo 22 da cadeia delta; Hb Lepore Baltimore, fusão no resíduo 50 da cadeia delta; Hb Lepore Boston, fusão no resíduo 87 da cadeia delta. A fusão de cadeias beta e delta, ou anti-Lepore, foi descrita em dois tipos de hemoglobinas anormais: Hb Miyada, com fusão de cadeia delta no resíduo 12 da cadeia beta, e Hb Nilotic com fusão no resíduo 22. A fusão de cadeias gama e beta foi descrita na hemoglobi-

na Kenya, no resíduo 81 da cadeia gama, e na Hb Steinheim, no resíduo 121.

A perda espontânea de aminoácidos, resultando em hemoglobina variante, foi relatada na Hb Koellicker, onde o resíduo C-terminal da cadeia alfa, a arginina, separa-se do resto da cadeia e pode ser detectada na urina.³

Em 1992, o IHIC¹ (International Hemoglobin Informatin Center) publicou uma lista atualizada das mais de 500 variantes de hemoglobinas já descritas. A grande maioria origina-se por substituição de um único aminoácido da cadeia polipeptídica. Poucas dessas variantes encontram-se associadas a manifestações clínicas e/ou hematológicas que, quando presentes, têm seu grau de expressão intimamente relacionado ao local e extensão da mutação; assim as hemoglobinas variantes podem ser classificadas baseadas em suas características funcionais, em cinco grupos:

Grupo 1 - Hemoglobinas sem alterações fisiológicas: Esse grupo é constituído pela maioria das variantes e, embora essas hemoglobinas sejam de interesse bioquímico, genético e antropológico, não produzem efeitos clínicos significativos nem alterações hematológicas.

Grupo 2 - Hemoglobinas de agregação: As hemoglobinas S e C apresentam, respectivamente, a formação de tactóides e cristais, com repercussões clínicas e hematológicas variáveis.

Grupo 3 - Hemoglobinas instáveis: As hemoglobinas instáveis apresentam graus variáveis de manifestações clínicas e hematológicas, expressando-se laboratorialmente por meio de intensa instabilidade molecular quando submetidas ao calor ou agentes químicos, e pela presença de corpos de inclusão nos eritrócitos.

Grupo 4 - Hemoglobinas com alterações funcionais: Esse grupo inclui as hemoglobinas que causam metemoglobinemias por Hb M e alterações na afinidade pelo oxigênio.

Grupo 5 - Hemoglobinas variantes com fenótipo talassêmico: As hemoglobinas Lepore e Constant Spring são duas formas variantes e que apresentam fenótipos de talassemias beta e alfa, respectivamente.

Hemoglobina - S - alteração molecular

A hemoglobina S é causada por uma mutação no gene beta da globina, produzindo uma alteração estrutural na molécula. Por ser uma anomalia da cadeia beta, as características clínicas do estado homozigoto só serão percebidas após a estabilização da produção dessas cadeias, o que ocorre por volta dos 4 a 6 meses de idade. No gene da globina beta S, há a substituição de um condon (GTG para GAG), resultando na substituição do ácido glutâmico (GLU), na posição 6 da cadeia, por valina (VAL). A valina é um aminoácido neutro enquanto que o ácido glutâmico é carregado negativamente. Essa troca resulta em uma mobilidade mais lenta da Hb S quando comparada com a Hb A em eletroforese de pH alcalino. Por outro lado, a carga negativa do ácido glutâmico auxilia no afastamento das moléculas de hemoglobina, enquanto que a valina, neutra, favorece a polimerização sob condições de baixo teor de oxigênio. No estado oxigenado, a molécula de Hb S está "relaxada". Nessa conformação, as globinas beta estão próximas. No estado desoxigenado ou "tenso", as cadeias beta ficam mais separadas. Essa mudança de estado favorece o contato entre as regiões da desoxiemoglobina, o que não é possível no estado oxigenado. As regiões de contato são tanto laterais (VAL-6 em relação à PHE-85 e LEU-88 da globina beta),

quanto axiais (GLU-22 e GLE-121 da cadeia beta), e estão envolvidas na formação do polímero de hemoglobina. Existem algumas teorias que sugerem um período de atraso na polimerização que envolve a formação de um núcleo. Quando esse núcleo atinge o tamanho crítico, a formação dos polímeros é energeticamente favorecida.⁵

Uma vez formado o polímero, a célula passa da forma discóide, flexível, para a forma alongada e mais rígida, característica da Hb S. Contudo, o tempo que a célula leva para atravessar os capilares sanguíneos é menor do que o período utilizado para a formação do polímero e produção da célula falciforme, não ocorrendo, portanto, a vaso oclusão contínua. A irreversibilidade da célula falciforme é dada pela formação de citoesqueleto oriundo de proteínas da membrana celular.

A polimerização da hemoglobina e a falcização da célula são dependentes da concentração de Hb S e podem ser mediadas pela perda de oxigênio e desidratação das células, fatos que as tornariam mais densas e facilitariam o processo de falcização.^{7,8}

A membrana do eritrócito é uma bicamada lipídica com assimetria de fosfolipídeos. No eritrócito normal, o lado externo é composto por fosfatidil-colina e esfingomielina, o lado interno contém serina e fosfatidil-etanolamina. Nas células falciformes, essa assimetria é perdida, pois a fosfatidil serina está localizada no lado externo, o que pode estar relacionado ao aumento de aderência das células e sua contribuição para o processo vaso oclusivo.⁹

Alteração celular

A polimerização da Hb S deforma o glóbulo vermelho, fazendo com que a célula perca seu aspecto discóide, tornando-se alongada, com filamentos nas suas extremidades. Essas mudanças alteram a estabilidade da bomba de sódio e potássio com conseqüente perda de potássio e água, e aumento da concentração de Hb S, fato que favorece a polimerização. Ocorre também aumento da concentração intracelular de cálcio pela falência da bomba de cálcio/ATPase, e aumento da permeabilidade da membrana a esse íon.⁹

As alterações de membrana resultantes da polimerização podem ser revestidas com a reoxigenação celular. Quando o processo de falcização é repetitivo, as alterações funcionais aumentam e a célula torna-se irreversivelmente falcizada. O tempo para ocorrência do processo de falcização varia de 2 a 4 minutos, enquanto o tempo que as hemácias permanecem na circulação venosa é de 10 a 15 segundos. Dessa forma, em área de estase, a vulnerabilidade à falcização é maior. A circulação venosa tem maior número de hemácias falciformes irreversíveis do que a arterial, porque o pré-requisito seria o aumento da CHCM (concentração de Hb corpuscular média), causado pela desidratação celular, estabilizando o esqueleto celular. A vasoconstrição da circulação capilar leva à estase e ao aumento do tempo de contato da hemácia com áreas com baixo teor de oxigênio.

A desidratação do organismo também favorece a desidratação celular, bem como o aumento da concentração da Hb S. Os homozigotos (HbSS) possuem de 4 a 44% de hemácias falciformes irreversíveis na circulação periférica¹⁰. As hemácias falciformes irreversíveis formam-se logo após sua liberação da medula óssea e são retiradas rapidamente da circulação: um terço por hemólise intravascular e dois terços por fagocitose, e causam sobrecarga do sistema retículo-endotelial (SRE).

Dentre as alterações de membrana, vale destacar os seguintes eventos: a) rearranjo das proteínas espectrina-actina; b) diminuição de glicoproteínas; c) geração de radicais oxidantes; d) orientação anormal de fosfolípidos. A instabilidade da molécula de hemoglobina também leva à formação de hemicromos, produzindo auto-oxidação. A deficiência de vitamina E no plasma e nas hemácias facilita a auto-oxidação. 9,11

Alteração do fluxo sanguíneo

A alteração celular causada pelo processo de falcização influencia intensamente o fluxo sanguíneo, aumentando sua viscosidade. As hemácias falciformes irreversíveis têm capacidade aumentada de adesão ao endotélio vascular, principalmente devido à alta viscosidade do sangue e também elevação dos níveis de fibrinogênio, que ocorre como resposta natural a infecções. A adesividade pode ser devida a forças eletrostáticas.

A deposição de grande número de eritrócitos na superfície endotelial reduz a luz dos capilares e a estase é inevitável, podendo ainda ser aumentada pela diminuição da temperatura ambiente. Como consequência da estase, ocorre a hipóxia tecidual, que levaria mais moléculas de Hb S ao estado desoxi, exacerbando uma situação circulatória já desfavorável e lesando os tecidos perfundidos por esses capilares. Eventualmente ocorre oclusão total dos capilares com trombozes, formação de fibrina com a contribuição das plaquetas ativadas pela orientação anormal dos fosfolípidos da membrana celular, e também ativação do mecanismo de coagulação.¹² Os tecidos com deficiência de irrigação sofrem infartos com necrose e formação de fibrose, principalmente no baço, medula óssea e placenta. Todos esses eventos levam a lesões teciduais agudas (crises) e crônicas da anemia falciforme.

Doença falciforme

Doença falciforme é um termo genérico usado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio de Hb S. Essas alterações incluem a anemia falciforme, que é a forma homozigota da Hb S (HbSS), as interações de síndromes talassêmicas com Hb S, e a associação de outras hemoglobinas anormais com a Hb S. As doenças falciformes são encontradas com maior frequência em habitantes da África, Mediterrâneo e Índia. Nos Estados Unidos, são mais prevalentes em negros e hispânicos oriundos do Caribe, América Central e partes da América do Sul.¹

O gene da Hb S apresenta alta prevalência em várias regiões da África e outras partes do mundo onde a malária por *Plasmodium falciparum* é endêmica, ou onde existam grupos de imigrantes portadores do gene S. Pode ser explicada por dois mecanismos: seleção de heterozigotos em área altamente malarígenas e imigração espontânea ou forçada dos portadores do gene alterado.

Outras síndromes genéticas que associam a Hb S a diferentes hemoglobinas anormais e/ou talassemias produzem um quadro clínico que varia de moderada a acentuada, semelhante à desenvolvida por anemia falciforme.

Dentre as doenças falciformes com quadro clínico mais grave, destacam-se as resultantes de dupla heterozigose (Hb S/O; Hb S/C; Hb D), onde a formação de cristais é facilitada pela

presença das hemoglobinas anormais, promovendo a transformação da hemácia.

A associação da Hb S com talassemias promove uma melhora do quadro clínico ao seu portador, quando comparada com a anemia falciforme, devido ao fato de a concentração de Hb S nessas associações ser menor que do estado homozigoto (HbSS). O portador de Hb S/Talassemia beta apresenta hemoglobinas S, Fetal e A₂ - no caso de ser do tipo beta zero talassemia/Hb S, e verificam-se as presenças de hemoglobinas A, S, Fetal e A₂ no tipo beta mais talassemia/Hb S. Assim, a diminuição da concentração de HbS minimiza o curso clínico da doença com episódios de crises mais espaçados.^{13, 14}

As doenças falciformes são melhor classificadas pelo genótipo conforme ilustra a tabela 1, sendo que a mais prevalente e com maior gravidade sob o ponto de vista clínico é a anemia falciforme.

Homozigotos para o gene beta S associados a talassemia alfa (Hb SS/Talassemia alfa) apresentam curso clínico benigno, com expectativa de vida aumentada, o mesmo sendo verificado naqueles portadores de doenças falciformes com presença significativa de hemoglobina Fetal¹⁵. A herança de outras alterações da hemoglobina com a Hb S, diminui a tendência de polimerização da HbS, contribuindo para a melhora da sobrevida e curso clínico do paciente. Especificamente no caso da talassemia alfa associada à Hb S, existem compensações para o paciente pelo fato de ocorrer um aumento do nível de hemoglobina e hematócrito e diminuição da quantidade de reticulócitos, sugerindo que o grau de hemólise está reduzido, provavelmente pela presença da talassemia alfa. A frequência de acidentes vasculares cerebrais, comuns na anemia falciforme, estão diminuídos nos duplos heterozigotos.^{7, 11, 16}

Tais observações incentivaram estudos aprofundados nos genes responsáveis pela hemoglobina Fetal (gama alanina e gama glicina), sendo que sua presença altera o processo de polimerização da Hb S, e pode também afetar a expressão do gene beta S; o mesmo ocorrendo com o locus para os genes alfa. Diante desses fatos, alguns estudos têm sido realizados na tentativa de ativar os genes gama, pouco funcionantes em indivíduos adultos.

Essa ativação tem o objetivo de aumentar a produção de Hb Fetal e, assim, minimizar as conseqüências clínicas das alterações ligadas à Hb S.^{17, 18, 19, 20}

Há duas características fisiopatológicas importantes nas doenças falciformes: anemia hemolítica crônica e vaso oclusão, resultando em danos teciduais. A anemia hemolítica é causada por propriedades anormais da Hb S e/ou por crises sucessivas de falcização que levam a uma irreversibilidade da membrana da hemácia e destruição eritrocitária.

A lesão tecidual é principalmente produzida por hipóxia resultante da obstrução dos vasos sangüíneos pelo acúmulo de hemácias falcizadas. Órgãos que sofrem maiores riscos são aqueles com "sinus" venoso por onde a circulação do sangue é lenta e a tensão de oxigênio e o pH são baixos (por exemplo: rim, fígado e medula), ou aqueles com limitada suplementação de sangue arterial (por exemplo: olhos e cabeça do fêmur)²¹.

Os sintomas da hipóxia também podem ser agudos com crises dolorosas, ou insidiosas, caracterizadas por necrose asséptica de quadris e retinopatia por célula falciforme. Os efeitos dos danos teciduais agudos ou crônicos podem, em último caso, resultar na falência do órgão, principalmente em pacientes com idade avançada.

Um problema adicional e menos reconhecido nos pacientes falciformes é sua vida sob condições de estresse psicossocial. Esses pacientes possuem não somente o es-

três advindo do fato de serem portadores de uma doença crônica, mas também convivem com o problema da natureza de sua doença, cuja repetição das crises afeta sua atuação tanto na escola quanto no trabalho e reduz potencialmente seu senso de auto-estima.²²

A detecção efetiva de diversas formas de síndromes falcêmicas requer diagnóstico preciso. Esse diagnóstico é baseado principalmente em técnicas eletroforéticas, hemogramas e dosagem de Hb Fetal. Nos casos de Hb SC, a associação de eletroforeses alcalina e ácida é decisiva para o correto diagnóstico. Entretanto, há casos em que o padrão eletroforético da anemia falciforme é similar aos de associações entre Hb S/ talassemia beta, Hb S/talassemia delta-beta e Hb S/PHHF. Nessas situações, as análises laboratoriais devem ser muito precisas, já que o quadro clínico do paciente pouco difere em cada uma delas.

TABELA 1. Síndrome falcêmicas e seu significado clínico.
Modificada de HONIG E ADAMS III, 1986.

Doença Falciforme	Hemoglobinas Presentes	Nível de Hb A2	VCM	Gravidade Clínica	Características Clínicas
Hb SS	HbS: 80-95% HbF: 2-20%	Normal	Normal	++ a ++++	Anemia grave com crises de falcização
HbS/Beta ^h talassemia	HbS: 75-90% HbF: 5-25%	Aumentada	Diminuindo	++ a ++++	Semelhante a SS
Hb S/Beta + talassemia	HbS: 55-85% HbF: 5-10% HbA: 10-30%	Aumentada	Diminuindo	+ a +++	Geralmente menos que HbSS
HbS/alfa talassemia**	HbS: 80-90% HbF: 10-20%	Normal	Diminuindo	++ a ++++	Menos que HbSS
Hb SC	HbS: 45-50% HbF: 2-5% HbC: 45-50%	Normal	Normal	+ a +++	Menos que HbSS
HbS/PHHF*	HbS: 65-80% HbF: 15-30%	Normal	Normal	0 a +	Geralmente Assintomático
HbAS*	HbS: 32-45%	Normal	Normal	0 a +	Assintomático

* Estas condições não provocam doença falciforme e foram colocadas a título de comparação

** Pode ser detectada a presença de Hb H (2 a 5%) por eletroforese, ou agregados de Hb H intraeritrocitários em eritrócitos incubados com azul-cresil-brilhante.

Por exemplo, os sintomas dos pacientes com Hb S/beta zero talassemia são parecidos aos dos pacientes com Hb SS, enquanto que aqueles que apresentam Hb S/delta-beta talassemia possuem poucos sintomas e os portadores de Hb S/PHHF são assintomáticos, apesar da similaridade no padrão eletroforético de todos eles.²²

Quantificações de HbA2 e HbF podem ajudar a distinguir essas alterações. Em geral, a HbA2 está aumentada, acima de 3,5% nos casos de associações com talassemia beta zero e baixa em pacientes com Hb S/delta beta talassemias e Hb S/PHHF. A Hb Fetal está mais alta em portadores de Hb S/beta talassemia do que em pacientes com Hb SS. Entretanto, os valores dos índices de VCM são geralmente fundamentais na conclusão dos resultados, conforme mostra a tabela 1. Nos casos em que se suspeita de HbS/PHHF, a pesquisa de distribuição intraeritrocitária de HbF nos pais deverá ser realizada.²³

Traço falciforme

O traço falciforme caracteriza o portador assintomático, heterozigoto da HbS, sendo representado por Hb AS; não padece de doença nem possui anormalidades no número de hemácias. Os processos vaso oclusivos sob condições fisiológicas inexistem, e portanto, não têm influência na expectativa de vida de seu portador. Nessa condição heterozigota, ocorre a herança de um gene anormal (beta S) e outro normal (beta A), resultando na produção de cadeias betas normais (HbA) e beta anormais (HbS), sempre com predomínio de Hb A. O diagnóstico laboratorial é feito por técnicas eletroforéticas, e indivíduos que apresentam mais Hb S do que Hb A podem ser portadores de Hb S/beta mais talassemia.

O traço falciforme pode estar associado ocasionalmente a condições clínicas graves que incluem hipostenúria, hematúria, aumento no risco a infecções do trato urinário durante a gravidez e retardo constituicional da puberdade.²⁴ Os portadores de Hb AS quando iniciam quadro de hipóxia, raramente desenvolvem sintomas relacionadas a vaso oclusão. No entanto, existem relatos de morte súbita e complicações clínicas em portadores de Hb AS expostos a condições de baixa tensão de oxigênio, como anestésias prolongadas, esforços físicos extenuantes e trabalho sob condições adversas.^{25, 26, 27}

Biologia molecular da HB S

Todos os indivíduos são geneticamente diferentes, e essas características são transmitidas. Grande parte das diferenças individuais representam variações patológicas de DNA, enquanto outras tantas representam variações silenciosas. Essas variações silenciosas ou neutras são designadas polimorfismos e podem ser detectadas por duas vias: a) diferenças na seqüência de DNA podem ser identificadas pela análise seqüencial de fragmentos de DNA clonados. Com as atuais técnicas de biologia molecular, é possível hoje

isolar determinado gene do restante do genoma humano; b) muitas vezes substituições de nucleotídeos neutros poderiam também introduzir ou remover sítios clivados por endonucleases de restrição. Uma centena de enzimas desse tipo são hoje comercializados, tornando possível a análise de um pequeno fragmento de DNA com diferentes sítios de clivagem para a análise de polimorfismos.²⁸

O primeiro polimorfismo do gene globínico beta foi detectado em um estudo inicial de fragmentos clonados para essa região do genoma. Na observação de dois fragmentos que continham os genes gama e beta da globina de um indivíduo normal, foi notada a diferença entre eles, sob a ação de uma enzima, a Pst I, que localizou uma sequência variante no segundo intron do gene gama, indicando que variações silenciosas poderiam ocorrer e ser identificadas. KAM e DOZZY, 1978, descreveram o polimorfismo de DNA para o gene beta globínico, através da localização de um sítio de clivagem pela enzima Hpa I, localizado em 5Kb3, e a freqüente associação de sua ausência com o alelo da Hb S foi utilizado pelos autores como ferramenta para o diagnóstico pré-natal. Após esses achados, um grande número de outros sítios polimórficos no gene beta foram identificados.

Grupos gênicos ligados a tais polimorfismos, designados haplóticos, são úteis marcadores para análises genéticas, relacionando os segmentos específicos do cromossomo à população que está sendo avaliada.¹⁴

As características clínicas da anemia falciforme são marcadas por grande variabilidade entre seus portadores, principalmente relacionados com o grau de anemia, quantidade e composição de Hb Fetal, e outras características hematológicas. Fatores ecológicos estão envolvidos e não devem ser desprezados na análise global, dos quais podemos citar o clima, condições sócio-econômicas e desenvolvimento médico. Entretanto, a grande maioria das diferenças clínicas e hematológicas deve-se a fatores genéticos relacionados a outros genes que podem estar ligados ou não ao gene da Hb S e que são capazes de modificar a expressão da doença. Dentre esses fatores, dois merecem destaque: associação de Hb S com talassemia alfa e a presença de Hb Fetal (relacionando-se sua composição - se formada por cadeias gama glicina ou gama alanina). Portanto, o curso clínico e a gravidade da anemia falciforme estão relacionados ao haplótipo herdado. Até o presente, foram identificados quatro tipos diferentes de mutações para Hb S, e provavelmente todas originaram-se separadamente. São elas: Benin, República da África Central (RAC), Senegal e Arábia Saudita-Índia. Essas quatro variantes podem ser identificadas por análises de endonucleases de restrição. Os haplótipos Benin e RAC estão associados ao aumento da gravidade da doença facilmente e são também os mais freqüentes.^{14, 29, 30, 31}

Os portadores dos haplótipos Senegal e Arábia Saudita apresentam níveis de Hb F significativamente elevados, o que favorece sua clínica. O nível de Hb F varia de uma população para outra. Por ser geneticamente determinado, fornece boa evidência de que a alta expressão de cadeias gama glicina, estaria relacionada a mudanças de C para T na posição 158bp5, do sítio "cap" do gene gama glicina, indicando que o aumento na expressão da Hb F referia-se a um sub-haplótipo específico do gene gama.^{29, 31}

Na África, os indivíduos portadores de anemia falciforme são haplotipicamente homocigotos. Nas Américas, devido ao alto grau de miscigenação, os indivíduos com ane-

mia facilforme são haplotipicamente heterozigotos.^{29, 30, 31}

Recente estudo realizado com negros brasileiros portadores de hemoglobina S, provenientes de Ribeirão Preto, São Paulo e Uberaba, mostraram que a frequência do tipo de mutação de Hb S nestas regiões do Brasil é proveniente especialmente do tipo Benin, seguido de RAC.³²

ABSTRACT

The population of Brazil is known by its intense racial mixture with great influence in the dispersion of abnormal genes mainly among the haemoglobin, being the haemoglobin AS and AC among the most important variants in our population followed by the talassimia heterozygote. With the urge of informing and updating the knowledge about the abnormal haemoglobins the authors decided to create texts of vision about the subject for professionals in the health area.

BIBLIOGRAFIA

- 1- ABBES, S. et al. Sickle cell anemia in the Tunisian population > haplotyping and Hb F expression. **Hemoglobin**, v.15, n. 1/2, 1991, p.1-9.
- 2- ANTONARAKIS, S. E.; KAZAZIAN JR., H. H. & ORKIN, S. H. DNA polymorphism and molecular pathology of the human globin gene cluster. **Human Genetics**, v. 69, 1985, p.1-14.
- 3- BALLAS, S.K. et al. The XMNI site (-158, C→T)5' to the GamaG globin gene: correlation with the senegalense haplotyp and gama G globin gene expression. **Hemoglobin**, v.15, n. 5, 1991, p. 393-405.
- 4- BEUTLER, E. The sickle cell disease and related disorders. In: WILLIAMS, W. L. et al. **Hematology**. 3.ed. New York: Mc Graw Hill, 1993, p.583-609.
- 5- BLUMENFELD, D.N. et al. Trans membrane mobility of phospholipids in sickle cell erythrocytes effect of deoxygenation on diffusion and asymmetry. **Blood**, v. 77, n. 4, 1991, p. 849-854.
- 6- CHARACHE, S.; LUBIN, B. y REID, C. D. **Management and therapy of sickle cell disease**. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Service, 1991.
- 7- CHARACHE, S. Sudden death in sickle trait. **Amer. J. Med.**, v. 84, 1988, p. 459-461.
- 8- COSTA, F. F.; TAVELA, M. H. y ZAGO, M. A. Deletion type alpha thalassemia among brazilian patients with sickle cell anemia. **Rev. Bras. Genética**, v. 12, n. 3, 1989, p. 605-11.
- 9- DOMINGOS, C. R. B. **Hemoglobinopatias no Brasil: Variabilidade genética e metodologia laboratorial**. São José do Rio Preto, SP: UNESP, 1993. Tese de Doutorado, Ciências, Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da UNESP, Set. 1993.

- 10- ELION, J. et al. DNA sequences variation in a negative control regions 5' to the beta globin gene correlates with the phenotypic expression of the beta S mutation. **Blood**, v. 79, n. 3, 1992, p. 787-92.
- 11- FABRY, M.E. et al. Demonstration of endothelial adhesion of sickle cell in vivo: a distinct role for deformable cell discocytes. **Blood**, v. 79, n.6, 1992, p. 1602-
- 12- _____. Rapid increase in red blood cell density driven by K:Cl cotransport in a subset of sickle cell anemia reticulocytes and discocytes. **Blood**, v. 78, n. 1, 1991, p. 217-225.
- 13- FRANCIS Jr., R. B. y JOHNSON, C. S. Vascular occlusion in Sickle cell Disease: currente concepts and unanswered questions. **Blood**, v. 77, n. 7, 1991, p. 1405-14.
- 14- GONÇALVES, M. S. y RAMALHO, A. S. Frequency and glomerular or post-glomerular origin of hematuria in brazilian patients with sickle cell syndromes. **Rev. Bras. Genética**, v. 13, n. 4, 1990, p. 841-8.
- 15- HEBBEL, R. Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell mambrane and sickle disease pathophysiology. **Blood**, v. 77, n. 2, 1991, p. 214-37.
- 16- HONIG, G. R. y ADAMS III, J. G. **Human hemoglobin genetics**. New York: Springer Verlag, 1986.
- 17- HUTZ, M. H. y SALZANO, F. M. Sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil: demographic, clinical and laboratorial data. **Braz. J. of Med. Biol. Res.**, v. 16, 1983, p. 219-26.
- 18- IHIC. INTERNATIONAL HEMOGLOBIN INFORMATION CENTER. Variants list. **Hemoglobin**, v. 16, n. 3, 1992, p. 127-217.
- 19- KULOZIC, A. E. et al. Sickle cell/beta+ thalassemia in Orissa State, India. **Brit. J. Haematology**, v. 77, 1991, p. 215-20.

- 20- LANCOS, K. D. et al. Sequence variations in the 5'flanking and IVS-II regions of the gama G and gama A globin genes of the beta S chromosomes with five different haplotypes. **Blood**, v. 77, n. 11, 1991, p. 2488-96.
- 21- LAWRENCE, C.; FABRY, M. E. y NAGEL, R. L. The unique red cell heterogeneity of SC disease: crystal formation dense reticulocytes, and unusual morphology. **Blood**, v. 78, n. 8, 1991, p. 2104-12.
- 22- LEHMANN, H. y HUNTSMAN, R.G. **Man's hemoglobin**. Amsterdam: North Holland, 1974, p.478.
- 23- NAGEL, R. L. et al. The senegal DNA haplotype is associated with the amelioration of anemia in African American sickle cell anemia patients. **Blood**, v. 77, n. 6, 1991, p. 1371-75.
- 24- ONER, C. et al. Sequence variations in the 5' hypersensitive site 2 for the locus control region of beta S chromosome are associated with different levels of fetal globin in hemoglobin S homozygotes. **Blood**, v. 79, n. 3, 1992, p. 813-9.
- 25- PADMOS, M.A. et al. Two different forms of homozygous sickle cell disease occur in Saudi Arabia. **Brit. J. Haematology**, v. 79, 1991, p. 93-98.
- 26- POWARS, D. R. Sickle cell anemia and major organ failure. **Hemoglobin**, v. 14, n. 6, 1990, p. 573-98.
- 27- RIEDER, R. F. et al. Effect of beta globin gene cluster haplotype on the hematological and clinical features of sickle cell anemia. **Am. J. Hematology**, v. 36, 1991, p. 184-9.
- 28- SCHRIER, S. L. y MOHANDAS, N. Globin chain specificity of oxidation induced changes in red blood cell membrane properties. **Blood**, v. 79, n. 6, 1992, p. 1586-92.
- 29- STEINBERG, M. H. The interaction of alpha thalassemia with hemoglobinopathies. **Hematol./Oncol.Clin. of North America**, v. 5, n. 3, 1991, p. 453-473.

- 30- SULLIVAN, L. W. The risks of Sickle cell trait. **New England J. Med.**, n. 24, 1987, p. 830-831.
- 31- WORLD HEALTH ORGANIZATION WORKING GROUP. Hereditary anaemias: genetic basis, clinical feures, diagnosis and treatment. **Bull. W.H.O.**, v. 60, n. 5, 1982, p. 643-661.
- 32- ZAGO, M. A. et al. Hereditary hemoglobins disorders in a brazilian population. **Human Hereditariety**, v. 33, 1992, p. 125-9.