

Artigo / Article

Diversidade clínica e laboratorial no haplótipo bantu da anemia falciforme**Clinical and laboratorial diversity in the bantu haplotype of sickle cell anemia**Paulo J. M. S. Costa¹Rosana Q. B. Vilela²Rosana Cipolotti³Maria S. Figueiredo⁴

Muitos fatores são responsáveis pela diversidade de sintomas nos pacientes de anemia falciforme, entre eles: sexo, idade, haplótipos e nível de hemoglobina fetal. O objetivo deste estudo foi verificar a diversidade clínica e laboratorial dentro do haplótipo bantu. Realizou-se um estudo descritivo onde foram avaliados 18 crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme e homocigóticos para o haplótipo bantu, relacionando sexo e idade com as características clínicas e laboratoriais, além de relacioná-las diretamente entre si. As amostras foram do tipo casuais simples. O tamanho da amostra teve uma variação de frequência para o evento de 30% a 65% e nível de confiança de 99,9%. As análises estatísticas foram realizadas através do programa EPIINFO, versão 6.04b, com erro α de 5%. A faixa etária de 01 a 11 anos teve um maior número de infecções que a faixa de 12 a 19, além de níveis mais altos de hemoglobina fetal. Os valores do hematócrito foram maiores no sexo feminino. Níveis mais elevados de hemoglobina A₂ foram relacionados com maior número de infecções, enquanto níveis mais elevados de hemoglobina fetal foram relacionados com maiores valores de hematócrito e menor número de crises algicas/ano de acompanhamento. O número de transfusões/ano teve correlação positiva com o número de crises algicas, de infecções e de internamentos. Este estudo sugere que há uma diversidade clínica e laboratorial dentro do haplótipo bantu e possivelmente está relacionado com o sexo, a idade e os níveis de hemoglobina fetal e A₂ dos pacientes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(1):40-44.

Palavras-chave: Haplótipo; anemia; falciforme; bantu; clínica.

Introdução

A doença falciforme se apresenta clinicamente por anemia crônica, crises vaso-oclusivas recorrentes (crises dolorosas), aumento da susceptibilidade a infecções causadas por microorganismos encapsulados, além de outras manifestações clínicas, como: crise aplástica, crise de seqüestração esplênica, acidente vascular cerebral, lesões oftálmicas, cardíacas, pulmonares e renais, colelitíase, necrose asséptica da cabeça do fêmur, priapismo, úlcera de perna e alterações no crescimento e desenvolvimento.¹ Existe grande hetero-

geneidade individual quanto à gravidade de cada uma destas alterações, especialmente para complicações vaso-oclusivas.² A crise vaso-oclusiva é a mais comum e dramática manifestação da anemia falciforme,³ sendo a maior causa de internamento, seguida por infecção.⁴ A frequência e a severidade das crises dolorosas de repetição são extremamente variáveis. Alguns relatam um estado permanente de dor, requerendo repetidas hospitalizações, enquanto outros raramente necessitam internamentos, podendo estar relacionados a diferenças genéticas.⁵ Os métodos atuais da biologia molecular têm permitido identificar as diferentes muta-

¹Mestre em saúde da criança, Professor assistente do Departamento de Pediatria da Fundação Universitária de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal).

²Doutora em Hematologia, Professora adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Alagoas (Ufal).

³Doutora em Pediatria, Professora adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

⁴Doutora em Hematologia, Professora adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Instituições: Universidade Federal de Alagoas; Universidade Federal de Sergipe; Hemocentro de Alagoas.

Correspondência para: Paulo José Medeiros de Souza Costa

Rua Nova Brasília, nº 259 - Bairro Cruz das Almas

57038-380 - Maceió - Alagoas

Tel.: 82-3355-9184 (res.); 82-9306-8796 (celular); 82-3221-6884 (cons.); 82-3326-2028 (Depto. de Pediatria (Uncisal)); Fax: 82-3315-2104.

E-mail: paulojmsc@yahoo.com - paulojmsc@hotmail.com

ções dos genes da globina β , definindo vários grupamentos genéticos gerados por enzimas de restrição, que são os chamados haplótipos.^{6,7} Têm-se utilizado os haplótipos da globina beta para estudos de origem genética das populações,^{8,9} sabendo-se, contudo, que esses genes são altamente dinâmicos e estão em constante rearrumação.¹⁰

As diferenças hematológicas, originalmente notadas entre populações africanas com variados haplótipos, sugeriram a possibilidade de serem, estes, marcadores para a heterogeneidade fenotípica da anemia falciforme.¹¹ Os haplótipos associados com níveis mais altos de hemoglobina (Hb) F seriam acompanhados de doença menos grave.¹² Há evidências de que a presença do haplótipo senegal, que tem maior nível de Hb F, estaria relacionada com diminuição de crises dolorosas, de infartos ósseos e de insuficiência de órgãos,¹³ enquanto pacientes portadores do haplótipo bantu e com baixos níveis de Hb F apresentam manifestações clínicas mais severas e iniciam crises vaso-oclusivas mais precocemente que a maioria.¹⁴

Considerando a grande variedade da expressão clínica dos pacientes portadores de anemia falciforme; a estreita relação dos níveis elevados de Hb F com maior suavidade dos sintomas; a relação do haplótipo bantu com maior intensidade do quadro clínico e o fato de não existir uma classificação de severidade clínica definida para a doença, propomos um estudo, do tipo descritivo, entre crianças e adolescentes portadores apenas do haplótipo bantu em homozigose (CAR/CAR) do gene β^s , tentando estabelecer a diversidade clínica e laboratorial destes indivíduos, relacionando os dados de identificação (sexo e faixa etária) com características clínicas (crises álgicas, infecções, necessidades transfusionais e número de internamentos) e laboratoriais (hematócrito, leucometria, Hb A₂ e Hb F).

Material e Métodos

Foram analisadas as características clínicas e laboratoriais de 18 pacientes portadores do genótipo SS e homozigóticos para o haplótipo bantu do gene da globina β^s , com idade entre 01 e 19 anos, sendo nove meninos e nove meninas, atendidos no Hemocentro de Alagoas (Hemoal) e no Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas (HU/Ufal). O diagnóstico da hemoglobinopatia foi feito por eletroforese de hemoglobina realizada nos laboratórios dos referidos serviços. A determinação dos haplótipos foi realizada no laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo, entre janeiro de 1997 e junho de 1998. Apesar do trabalho ter seguido rigorosamente as normas atualmente existentes no comitê de ética da instituição, sendo autorizado por cada paciente e/ou familiares a sua inclusão no estudo, resguardando o referido sigilo, na época da coleta de dados tal comitê ainda não estava constituído.

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, crises álgicas, episódios infecciosos, número de transfusões e de

internações. O número de eventos foi dividido pelo número de anos de acompanhamento, e os dados laboratoriais (hematócrito, número de leucócitos, hemoglobinas A e F) foram obtidos pela média dos resultados dos exames realizados nos períodos estáveis da doença.

As análises dos resultados foram realizadas através do programa EPIINFO versão 6.04b. Foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas, as características da amostra e as inferências sobre as mesmas. Fixou-se em 0,05 ou 5% (alfa menor ou igual a 0,05) o nível de rejeição da hipótese de nulidade. Foram aplicados os seguintes testes: "t" de Student, para comparação entre duas médias; coeficiente de correlação de Pearson, para verificar o grau de relação entre a idade e as variáveis laboratoriais e clínicas; e o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, para amostras não-homogêneas. Na análise das correlações foi utilizada a seguinte escala de valores: 0,0 (correlação nula); 0,00 a 0,30 (fraca); 0,30 a 0,60 (média); 0,60 a 0,90 (forte); 0,90 a 0,99 (fortíssima) e 1,00 (correlação perfeita).¹⁵

Resultados

Os resultados deste estudo evidenciaram que a faixa etária de 01 a 11 anos teve maior número de infecções ($p=0,04$) e níveis mais altos de Hb F ($p=0,01$) que a faixa de 12 a 19 anos. A média dos valores do hematócrito foi maior no sexo feminino ($p=0,03$). Os pacientes com nível de Hb F maior que a média do grupo têm valores de hematócrito mais elevados ($p=0,01$), enquanto os que possuem níveis de Hb F menores que a média têm maior número de crises álgicas por ano ($p=0,01$). Houve um maior número de infecções entre os pacientes que tiveram níveis de Hb A₂ maiores que a média do grupo ($p=0,02$). Quando os dados foram analisados através do coeficiente de correlação de Pearson foi observado que há correlação linear forte entre os valores do hematócrito e Hb F ($r=0,61$), o número de transfusões por ano de acompanhamento dos pacientes está correlacionado com o número de crises álgicas ($r=0,84$), com o número de infecções ($r=0,60$) e com o número de internamentos ($r=0,61$), e o número de infecções também apresenta correlação com o número de internamentos ($r=0,47$) (Tabela 1).

Discussão

Há uma grande heterogeneidade fenotípica da moléstia falciforme, na qual existem vários fatores que podem estar envolvidos, como os genéticos e os ambientais, apesar de não satisfatoriamente esclarecidos.¹⁶ Entre estes fatores, os haplótipos têm um papel relevante, porém contraditório;^{17,18} a maioria desses estudos descreve as diferenças existentes entre as condições clínicas e/ou laboratoriais dos pacientes entre um e outro haplótipo. Neste

Tabela 1
Distribuição dos valores resultantes do estudo da correlação simples entre as variáveis clínicas e laboratoriais

Variáveis	Idade	Hto	Leuco	Hb A2	Hb F	Álgica	Infec	Transf	Intern
Idade	1,00	-0,28	0,07	0,02	-0,36	-0,01	-0,47	-0,17	-0,37
Hematócrito	-0,27	1,00	0,11	-0,21	*0,61	0,03	-0,14	-0,11	0,10
Leucócitos	0,07	0,11	1,00	0,23	0,28	-0,01	0,19	0,00	-0,09
Hb A2	0,02	-0,21	0,23	1,00	-0,06	0,23	0,36	0,14	0,11
Hb F	-0,36	*0,61	0,28	-0,06	1,00	-0,42	-0,14	-0,32	0,06
Crise Álgica	-0,01	0,03	-0,01	0,23	-0,42	1,00	0,44	*0,84	0,38
Infecções	-0,47	-0,14	0,19	0,36	-0,14	0,44	1,00	*0,60	*0,47
Transfusões	-0,17	-0,11	0,00	0,14	-0,32	*0,84	*0,60	1,00	*0,51
Internamento	-0,37	0,10	-0,09	0,11	0,06	0,38	*0,47	*0,51	1,00

* Correlação significativa (p<0,05)

estudo, tentamos identificar a diversidade clínica e laboratorial dentro de um mesmo haplótipo, o bantu, que representa cerca de 61% da população de falcêmicos do estado de Alagoas.¹⁹

Entre as variáveis estudadas foi utilizada a idade, por ter uma significativa relação com as outras variáveis, e ser geralmente responsável pela maior fração da diversidade total da doença.²⁰ Foi estratificada apenas em duas faixas etárias: de 01 a 11 anos (crianças) e de 12 a 19 anos (adolescentes). Uma faixa de interesse para ser estudada, em virtude da ocorrência de maior número de infecções,²¹ seria de 0 a 05 anos de idade, porém não foi possível, devido ao reduzido número dos nossos pacientes nesta faixa etária. Ainda assim, as crianças tiveram um maior número de infecções por ano de acompanhamento do que os adolescentes, estando de acordo com a literatura, por ser a infecção a causa mais comum de morte em lactentes e pré-escolares com doença falciforme.²² Há relatos de que o aumento da frequência de crises álgicas ocorre principalmente entre os 15 e 25 anos de idade, diminuindo em frequência e intensidade após os 30 anos, e praticamente desaparecendo após os 40 anos em muitos pacientes.²³ Quanto aos internamentos, um estudo realizado na Califórnia mostra um maior número em crianças menores de 05 anos de idade, com a frequência de hospitalização caindo sensivelmente entre os 06 e 15 anos, e novamente aumentando após os 15 anos.²⁴

A faixa etária de 12 a 19 anos apresentou a média dos níveis de Hb F mais baixa do que a faixa de 01 a 11 anos (p=0,01). Isto pode ser explicado, pois, embora os níveis de Hb F sejam semelhantes em recém-nascidos com hemoglobina AA e SS, há um declínio mais lento da Hb F nos pacientes falcêmicos. A queda dos níveis dessa hemoglobina ocorre até os 12 anos de idade, quando tende a se estabilizar.²⁵

Quando foram distribuídas as variáveis clínicas em relação ao sexo, não se encontrou diferença significativa

entre as médias de crises álgicas, infecções, transfusões e internamentos. No entanto, o sexo feminino apresentou a média dos valores do hematócrito significativamente maior que o masculino (p=0,03). Achado semelhante foi encontrado por alguns autores, levando-se em consideração a faixa etária menor que 15 anos de idade.²⁶ Não foi encontrada nenhuma diferença, estatisticamente significativa, quanto aos valores da Hb A₂, Hb F e ao número de leucócitos em relação ao sexo.

Fazendo-se a análise comparativa do número de crises álgicas, de infecções, de transfusões e de internamentos em relação aos valores do hematócrito e do número de leucócitos estratificados pela média, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas. No entanto, quando estas variáveis foram relacionadas aos níveis de Hb A₂, houve maior número de infecções nos pacientes que tinham os valores desta Hb maiores que a média do grupo (p=0,02). Os níveis elevados de Hb A₂ nos pacientes falcêmicos geralmente estão associados à presença de talassemia.²⁷ Estes dados são concordantes com outro estudo realizado na Bahia e em São Paulo, em que se evidenciou maior frequência de infecções e internações em pacientes que tinham Hb S/talassemia.²⁸ Porém, não encontramos diferenças nas relações da Hb A₂ com o número de internamentos, nem com o número de crises álgicas ou de transfusões.

Com relação à Hb F, verificou-se que indivíduos com valores desta hemoglobina menores que a média do grupo estudado tinham um número maior de crises álgicas, por ano de acompanhamento. Achados semelhantes foram descritos em um outro estudo, realizado em crianças portadoras de anemia falciforme, na faixa etária de 06 meses a 02 anos de idade, evidenciando que os que tinham níveis mais baixos de Hb F manifestavam mais dactilite, além de esplenomegalia, crises de seqüestração esplênica e até mesmo aumento da mortalidade.²⁹ Com base em uma investigação que envolveu mais de 3 mil indivíduos com Hb SS, que demonstrou uma relação inversa entre os níveis de Hb F e as crises de dor, foi sugerido que a Hb F seria um marcador para a severidade da doença.³⁰ A maneira pela qual os níveis aumentados de Hb F estariam relacionados com a melhora das crises álgicas nos pacientes falcêmicos e, conseqüentemente, com sua melhor evolução clínica é atribuída ao fato de que a Hb F dilui a Hb S nos eritócitos e inibe a polimerização da desoxi-Hb S.³¹

Utilizando-se tanto as técnicas estatísticas de com-

paração entre duas médias, quanto o estudo de correlação entre duas variáveis, encontrou-se uma associação positiva, estatisticamente significativa ($p=0,01$), entre os valores do hematócrito e da Hb F nos pacientes estudados. Recentemente foi demonstrado que os níveis de Hb F poderiam ser determinados pela interação dos haplótipos da globina β^s com o locus de produção de célula F ligados ao cromossomo X.³²

Na análise das correlações, o número de transfusões por ano de acompanhamento dos pacientes teve correlação significativa ($p<0,05$) com o número de crises álgicas, de infecções e de internamentos. Isto, possivelmente, deve-se ao fato de que no período de acompanhamento destes pacientes não havia um protocolo de transfusão consensual para os portadores de anemia falciforme, o que levou a muitos pacientes serem transfundidos, quando estas transfusões poderiam ter sido evitadas. No momento atual, os critérios de transfusão para o paciente falcêmico estão mais bem definidos.

Outras duas variáveis clínicas que também se mostraram correlacionadas foram o número de infecções com o número de internamentos. A infecção, além de ser a causa mais comum de morte em crianças falcêmicas abaixo de 5 anos de idade é uma significante causa de morbidade em pacientes de outras faixas etárias. Embora o número de mortes causadas por infecção tenha diminuído, como resultado do melhor entendimento da fisiopatologia da doença, da prevenção e do diagnóstico e tratamentos mais precoces, infecções graves permanecem como uma freqüente complicação da doença. Além do mais, a suspeita de infecção, baseada sobretudo na presença de febre e/ou infiltrados pulmonares, é a razão mais comum para admissão hospitalar.²²

Concluindo, os resultados deste estudo sugerem haver uma diversidade clínica e laboratorial dentro do haplótipo bantu em homozigose. A idade, o sexo e os níveis de Hb A₂ e de Hb F foram as variáveis que, provavelmente, seriam as responsáveis por esta diversidade; todavia, asseguram uma necessidade evidente de outros estudos clínicos sobre o assunto.

Abstract

Several factors have been identified as possibly being responsible for the diversity of sickle cell anemia patients' symptoms, including gender, age, haplotypes and hemoglobin F levels. The aim of this paper is to verify the clinical and laboratorial diversity of the Bantu haplotype. A descriptive study was performed of eighteen children and adolescents with sickle cell anemia and homozygous for the Bantu haplotype. Gender and age were assessed in respect to clinical and laboratorial features. Statistical analysis of the results was achieved using the EPIINFO program version 6.04. Children from 1 to 11 years old had more infections than adolescents from 12 to 19 and higher levels of hemoglobin F. The hematocrit was higher in girls. Higher levels of hemoglobin A2 were related to more infections, and higher levels of hemoglobin

F were related to hematocrit values and lower numbers of infections and periods in hospital. This study suggests that there is diversity within the Bantu haplotype, which is possibly related to gender, age and hemoglobin A2 and hemoglobin F levels of patients. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(1):40-44.

Key words: Haplotype; anemia; sickle cell; Bantu; clinical.

Agradecimentos

À Dra. Maria Nazaré Soares da Silva, bióloga do Hemocentro de Alagoas, pela realização dos exames no laboratório de hemoglobinopatias.

Referências Bibliográficas

- Moore CM, Ehlayel M, Leiva LE et al. New concepts in the immunology of sickle cell disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76(5):385-400.
- Lane PA. Doença Falciforme. In: Buchanan GR, editor. *Clínicas Pediátricas da América do Norte: Hematologia Pediátrica*. Rio de Janeiro: Interlivros; 1996. p.625-39.
- Serjeant GR, Ceulaer CDE, Lethbridge R et al. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. *Br J Haematol* 1994;87:586-91.
- Adekile AD, Haider MZ. Morbidity, β^s haplotype and α -globin gene patterns among sickle cell anemia patients in Kuwait. *Acta Haematol* 1996;95:150-4.
- Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais Pet al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. *Eur J Haematol* 2000;65(3):155-64.
- Noguchi CT, Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell disease pathophysiology. In: Higgs DR & Weatherall DJ, editors. *Clinical Haematology: The Haemoglobinopathies*. Oxford: Bailliere's; 1993. p.57-91.
- Peñazola R, Salamanca F. La anemia de células falciformes y la genética de la población mexicana. *Gac Méd Méx*; 1996;132(3):337-8.
- Tomás G, Seco L, Seixas S et al. The peopling of São Tomé (Gulf of Guinea): origins of slave setters and admixture with the Portuguese. *Hum Biol* 2002;74(3):397-411.
- Vivenes De Lugo M, Rodríguez-Larralde A, Castro De Guerra D. Beta-globin gene cluster haplotypes as evidence of African gene flow to the northeastern coast of Venezuela. *Am J Human Biol* 2003;15(1):29-37.
- Zago MA, Silva WA, Gualandro S et al. Rearrangements of the beta-globin gene cluster in apparently typical beta S haplotypes. *Haematologica* 2001;86(2):142-5.
- Embury SH, Steinberg MH. Genetic modulators of disease. In: Embury SH, Hebbel R, Mohandas N & Steinberg MH, editors. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. New York: Raven Press; 1994. p. 279-98.
- Steinberg MH. Sickle Cell Anemia and Fetal Hemoglobin. *Am J Med Sci* 1994;308(5): 259-65.
- Powars DR, Chan L, Schoreder WA. β^s gene cluster haplotypes in sickle cell anemia: clinical implications. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12(3):367-74.
- Nagel RL, Rao SK, Dunda-Belkhdja O, et al. The hematological characteristics of sickle cell anemia bearing the Bantu haplotype: the relationship between G_v and Hb F level. *Blood* 1987;69:1026-38.
- Silva RBC. *Estatística para Concursos*. Porto Alegre: Sagra-BC Luzzato; 1991.
- Serjeant GR. *Sickle Cell Disease*. 2nd. ed. Oxford: Oxford University Press; 1992.

17. Costa FF, Gesteira F, Saad SOT et al. B^s-gene-cluster haplotypes in sickle cell anemia from two regions of Brazil. *Am J Hematol* 1993;46:96-7.
18. Figueiredo MS. Efeitos da talassemia alfa e dos haplótipos do complexo do gene da globina beta nas alterações clínicas e laboratoriais da anemia falciforme no Brasil. Tese de doutorado. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina;1993.
19. Vilela RQB, Almeida LS, Figueiredo MS (1998). Indo além do escravismo. Anais do Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia; 1998, 23 de outubro; São Paulo, Brasil. São Paulo: SBHH, 1998:98.
20. Odenheimer DJ, Whitten CF, Rucknagel DL et al. Heterogeneity of sickle cell anemia based on a profile of hematological variables. *Am J Hum Genet* 1983;35:1.224-40.
21. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR et al. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics* 1989;84(3):500-8.
22. Buchanan GR. Infection. In: Embury SH, Heibel R, Mohandas N, Steinberg MH editors. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. New York: Raven Press; 1994. p.567-87.
23. Baum FK, Dunn DT, Maude GH et al. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: A study of the risk factors. *Arch Intern Med* 1987; 147:1.231-4.
24. Powars DR, Chan L, Schoreder WA. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Semin Hematol* 1990;27:1-18.
25. Lessin L, Muenz L, Markris N et al. Intracellular sickle polymer fraction and SS disease severity: an analysis of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease database. *Blood* 1991;78:368-70.
26. Singhal A, Morris J, Thomas P et al. Factors affecting prepubertal growth in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1996;74:502-6.
27. Steinberg MH, Mohandas N. Laboratory Values. In: Embury SH, Heibel R, Mohandas N & Steinberg MH editors. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. New York: Raven Press; 1994. p.469-83.
28. Queiroz IMLP. Características clínicas, hematológicas e genéticas em pacientes homozigotos para a hemoglobinopatia S da Bahia e de São Paulo. dissertação de mestrado. São Paulo(SP): Universidade Federal de São Paulo; 1996.
29. Stevens MCG, Hayes RJ, Vaidya S et al. Fetal hemoglobin and clinical severity of homozygous sickle cell disease in early childhood. *J Pediatr* 1981;98:37-41.
30. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11-6.
31. Goldberg MA, Husson MA, Bunn HF. Participation of hemoglobin A and F in polymerization of sickle hemoglobin. *J Biol Chem* 1977; 252:3414-21.
32. Chang YPC, Redelsperger MM, Smith KD et al. The relative importance of the X-linked FPC locus and β -globin haplotypes in determining haemoglobin F levels: a study of SS patients homozygous for s haplotypes. *Br J Haematol* 1997;96:806-14.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 15/10/2005

Aceito após modificações: 06/12/2005