

Editoriais e Comentários / Editorials and Comments

A associação anemia falciforme e hemoglobina fetal

The association: sickle cell disease and fetal hemoglobin

Sandra F. M. Gualandro

A anemia falciforme (AF) foi a primeira doença monogênica humana caracterizada a nível molecular. Resulta de uma mutação no gene da β -globina (HBB) que leva à substituição de ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia da hemoglobina. As manifestações clínicas decorrem da tendência da hemoglobina anormal (HbS) se polimerizar no estado desoxigenado, deformando as células vermelhas, que assumem a característica forma de foice.¹ Os eritrócitos com alta concentração de HbS sofrem perda da deformabilidade, com obstrução vascular e isquemia, levando a crises dolorosas, síndrome torácica aguda, asplenia funcional e AVC; sofrem lesão da membrana com hemólise crônica extravascular e intravascular, esta última contribuindo para a redução da disponibilidade de óxido nítrico, aumento do tônus vascular e hipertensão arterial pulmonar; e, finalmente, sofrem anormalidades da superfície celular com aderência aumentada ao endotélio vascular e lesão endotelial, um processo que aumenta a vaso-oclusão aguda e leva à vasculopatia proliferativa envolvendo leucócitos, plaquetas, células musculares lisas, citocinas, fatores de crescimento e proteínas da coagulação.² A AF tem sido vista, atualmente, no contexto de dois subfenótipos que se superpõem: um relacionado à hemólise, disfunção endotelial e vasculopatia proliferativa e outro relacionado à viscosidade-vaso-oclusão e falcização. No primeiro grupo se encontram a hipertensão pulmonar, o priapismo, a úlcera de perna e o AVC, e no segundo, a crise vaso-oclusiva, a síndrome torácica aguda e a osteonecrose.³

Embora todos os pacientes com anemia falciforme apresentem o mesmo defeito molecular, existe considerável variabilidade fenotípica entre eles, havendo casos de extrema gravidade, com morte precoce na infância e casos com poucas complicações e perspectiva de vida próxima ao normal.¹

A diversidade clínica e a possibilidade de instituir medidas distintas de tratamento a estes pacientes têm levado à busca de fatores preditivos e de possíveis modificadores da evolução clínica da doença. Numerosos fatores, certamente, modulam a gravidade clínica da AF. Entre os moduladores genéticos mais conhecidos estão a coexistência com β -talassemia e a concentração de hemoglobina fetal.

A HbF é considerada o mais potente modificador da doença e tem sido o modulador genético mais amplamente estudado na AF. Excluída do polímero, ela age diminuindo a polimerização da desoxiHbS.⁴

Nesta edição, o artigo de Silva e cols.⁵ ressalta a importância dos níveis de HbF na evolução clínica da AF e estuda um grupo de pacientes residentes em Fortaleza, Ceará, encontrando menor número de crises vaso-oclusivas e menor prevalência de úlceras de perna em pacientes com maior concentração de HbF.

Elucidar a relação entre anemia falciforme e concentração de HbF é um desafio que se iniciou com a observação da sua relação com características clínicas, culminando com estudos genéticos complexos.

A utilidade de usar a frequência de crises vaso-oclusivas como medida de morbidade e indicador de curso mais grave da doença foi demonstrada por Platt e cols em um estudo colaborativo, multicêntrico, prospectivo englobando 3.578 pacientes. Este estudo mostrou que maior frequência de crises dolorosas se relacionava com hematócrito mais alto e com níveis de HbF mais baixos e que o aumento, mesmo pequeno, na taxa de HbF poderia diminuir o número de crises dolorosas. Estes resultados foram encorajadores para os estudos com hidroxiureia e outros indutores da síntese de HbF.⁶ Em um estudo subsequente, Platt e cols mostraram também que níveis mais altos de HbF eram associados com maior sobrevida.⁷

A maioria dos indivíduos normais produz <0,6% de HbF, embora uma pequena proporção de pessoas produza até 5%.¹ Entre os pacientes com AF, a concentração de HbF varia de 0,5% a 30%, com uma média de aproximadamente 8%.⁴ O grau de persistência de HbF varia amplamente entre os adultos e esta variação é geneticamente controlada. Enquanto a persistência de produção de níveis altos de HbF não tem consequências clínicas em indivíduos saudáveis, pode conferir grandes benefícios clínicos a pacientes com doenças falciformes e β -talassemias. As bases moleculares para a persistência de HbF em adultos são extremamente heterogêneas. A identificação dos mecanismos de modulação da HbF envolve não somente a identificação das variantes causais e dos genes cuja expressão elas alteram, mas também das consequências funcionais subsequentes. A definição das variantes funcionalmente implicadas representa um formidável desafio.⁸ No contexto da anemia falciforme, o gene para HbS é encontrado no *background* genético de quatro haplótipos do agrupamento gênico da β -globina, que contém elementos regulatórios que afetam a expressão do gene da γ -globina (HGB). Nestes casos, o SNP (*single nucleotide polymorphism*) $\gamma\gamma$ -158 C-T presente nos haplótipos Senegal e Árabe-Indiano está associado a maior produção de células F, maior quantidade de HbF e quadro clínico mais ameno.⁴ A produção de células F é também regulada por outros *loci*, chamados de QTL (*quantitative trait loci*). Embora os genes chave associados com estes QTL não sejam ainda conhecidos, dois mecanismos de ação parecem plausíveis: efeito direto dos produtos do gene (ativação da transcrição ou inibição da repressão do HGB), aumentando a quantidade de HbF por célula, e alteração da cinética de maturação e diferenciação eritroide, mimetizando a situação da eritropoese de *stress* com liberação acelerada de maior número de progenitores eritroides que produzem predominantemente HbF (células F) e

consequente aumento da HbF.⁸ A compreensão dos mecanismos pelos quais os QTL aumentam a HbF pode propiciar novas abordagens terapêuticas. Outro objetivo muito importante da análise dos QTL é determinar seu valor preditivo na evolução clínica.¹

Um estudo recente realizado por Lettre e cols. envolvendo três coortes de pacientes com doença falciforme, sendo uma delas de pacientes brasileiros, confirmou que os mesmos *loci* que controlam a produção de células F e HbF em indivíduos normais são também importantes determinantes de HbF em pacientes com doença falciforme. Foram identificados cinco polimorfismos nesses *loci*, associados aos níveis de HbF. Estes SNPs se correlacionaram com a frequência de crises dolorosas e, em combinação, pareceram fornecer informação adicional com relação à simples medida de HbF basal.⁹

Embora os níveis basais de HbF se correlacionem com a gravidade clínica das doenças falciformes, esta relação não é simples. Alguns pacientes com níveis elevados de HbF apresentam complicações graves, enquanto outros, com níveis baixos, apresentam curso clínico favorável.¹

A conclusão de Silva e cols. de que a HbF é um fator importante para o prognóstico, mas que não deve ser a única ferramenta diagnóstica para prever o quadro clínico destes pacientes, é muito apropriada, sendo de consenso geral.

É importante lembrar que níveis elevados de HbF diminuem a incidência de alguns subfenótipos da doença falciforme, como osteonecrose, síndrome torácica aguda e crises dolorosas, mas não têm sido associados à proteção contra hipertensão pulmonar, AVC ou priapismo. Os principais benefícios clínicos da HbF são sobre o fenótipo viscosidade-vaso-oclusão, potencialmente devido ao efeito antifalcizante da HbF.³

Em adição, deve-se considerar as interações de muitos outros modificadores genéticos com a HbF, além dos moduladores adicionais da doença. Estudos de associação fenótipo-genótipo, onde SNPs em genes candidatos são ligados a fenótipos particulares, têm fornecido algumas informações. SNPs em vários genes da superfamília TGF-beta/BMP, e alguns outros genes ligados à função endotelial e à biologia do óxido nítrico são associados com os subfenótipos de AVC, osteonecrose, priapismo, úlcera de perna e hipertensão pulmonar.¹⁰ Estudos mais amplos deverão ajudar a confirmar estas observações e também a encontrar moduladores genéticos insuspeitos até agora. Estudos de associação genética, além de ter valor prognóstico imediato, podem ajudar a identificar novas vias fisiopatológicas suscetíveis de modulação, oferecendo novas perspectivas terapêuticas.¹⁰

Por fim, os fatores ambientais, por vezes relacionados ao nível socioeconômico e cultural, também interferem no curso clínico da doença.

Assim, a anemia falciforme que parecia ser apenas um modelo resolvido de doença monogênica mendeliana, tem revelado uma incrível complexidade genética, sendo produto da interação de múltiplos fatores, genéticos e ambientais, todos contribuindo para a sua incrível e amplamente conhecida diversidade clínica. Níveis de HbF mais baixos e que o aumento, mesmo pequeno, na taxa de HbF poderia diminuir o

número de crises dolorosas. Estes resultados foram encorajadores para os estudos com hidroxiureia e outros indutores da síntese de HbF.⁶ Em um estudo subsequente, Platt e cols mostraram também que níveis mais altos de HbF eram associados com maior sobrevida.⁷

A maioria dos indivíduos normais produz <0,6% de HbF, embora uma pequena proporção de pessoas produza até 5%.¹ Entre os pacientes com AF, a concentração de HbF varia de 0,5% a 30%, com uma média de aproximadamente 8%.⁴ O grau

Referências Bibliográficas

- Higgs DR, Wood WG. Genetic complexity in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(33):11595-6
- Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1362-9.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007;21(1):37-47.
- Steinberg MH. Predicting clinical severity. *Br J Haematol*. 2005;129:465-81.
- Silva LB, Gonçalves RP, Martins MF. Estudo da correlação entre os níveis de hemoglobina fetal e o prognóstico dos pacientes com anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2009;31(6):417-20.
- Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*. 1991;325(24):11-6.
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease - Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-44.
- Thein SL, Menzel S. Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults. *Br J Haematol*. 2009;145(4):455-67.
- Lette G, Sankaran VG, Bezerra MAC, Araújo AS, Uda M, Sanna S, et al. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and β -globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:11869-74.
- Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. *Scientific World Journal*. 2009; 9:46-67.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 03/11/2009

Aceito: 04/11/2009

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,
Disciplina de Hematologia e Hemoterapia.

Correspondência: Sandra Fátima Menosi Gualandro
Rua Barão de Boacaina, 112 apto 21 – Higienópolis
01241-02 – São Paulo, SP – Brasil
E-mail: sandrafmg@uol.com.br