

β -Hemoglobinopatias: Doença Falciforme e Talassemia beta

β -Hemoglobinopathies: Sickle Cell Disease and Beta Thalassemia

Gabrielly Contino da Silva¹

RESUMO

A doença falciforme e a talassemia beta pertencem ao grupo de doenças hereditárias causadas por mutações no gene que codifica a subunidade beta, localizado no cromossomo 11. A troca de um aminoácido direciona a síntese da hemoglobina falciforme. Em condições de desoxigenação é capaz de polimerizar e danificar a estrutura das hemácias, o que confere danos ao fluxo sanguíneo. Na talassemia beta, a produção de globina beta é baixa ou ausente e resulta em desequilíbrio entre as cadeias, por isso ocorre uma eritropoiese ineficaz. A hemoglobina fetal, produzida durante o desenvolvimento humano está relacionada com um melhor prognóstico nos casos de β -hemoglobinopatias. O objetivo deste trabalho foi discutir, por meio de revisões de literatura, as mutações que afetam o gene da globina beta, incluindo os mecanismos fisiopatológicos das doenças.

Palavras-chaves: Hemoglobinopatias; doença falciforme; talassemia beta;

ABSTRACT

Sickle cell disease and beta thalassemia belong to the group of hereditary diseases caused by mutations in the gene that encodes the beta subunit, located on chromosome 11. The exchange of an amino acid directs the synthesis of sickle cell hemoglobin. Under deoxygenated conditions, it is capable of polymerizing and damaging the structure of red blood cells, which impairs blood flow. In beta thalassemia, beta globin production is low or absent and results in imbalance between the chains, so ineffective erythropoiesis occurs. Fetal hemoglobin, produced during human development, is related to a better prognosis in cases of β -hemoglobinopathies. The objective of this work was to discuss, through literature reviews, the mutations that affect the beta globin gene, including the pathophysiological mechanisms of the diseases.

Keywords: Hemoglobinopathies; sickle cell disease; beta thalassemia;

¹ Acadêmica do curso de Pós graduação “*Lato sensu*” da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP. E-mail: gabrielly_contini@hotmail.com

Introdução

Durante os estágios de desenvolvimento humano (embrionário, fetal e pós-nascimento) são estabelecidos seis grupos de hemoglobinas, a partir das diferentes combinações de globinas. A hemoglobina A (HbA), o tipo normal mais prevalente na fase adulta, é composta por duas cadeias de globinas do tipo alfa e duas cadeias do tipo beta (1). Os genes que codificam as cadeias alfa e beta estão reunidos nos cromossomos 16 e 11, respectivamente (2). Dessa forma, mutações no gene da globina conferem distúrbios, nos quais podem comprometer a síntese das cadeias, ou mesmo modificar a estrutura e a capacidade da hemoglobina, de modo que atuam nas causas de talassemias e produção de hemoglobina anormal (3).

As β -hemoglobinopatias conferem as mutações no gene da globina beta e originam as doenças monogênicas que atingem milhões de pessoas em todo o mundo (4), com maior relevância na talassemia beta e na doença falciforme (5). Nesse contexto, a talassemia beta exibe um desequilíbrio entre as cadeias e expressa uma diminuição ou ausência na síntese de globina beta (6). Por outro lado, na doença falciforme ocorre uma mutação e substituição de um aminoácido que atua na produção da hemoglobina anormal chamada de hemoglobina S (HbS). A HbS, quando desoxigenada, pode polimerizar, o que prejudica o fluxo sanguíneo, uma vez que causa falcização dos eritrócitos (6,7).

Identificar os mecanismos implicados nas β -hemoglobinopatias contribui para o crescimento de tratamentos específicos e direciona o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (8). Diante disso, o presente artigo teve como objetivo compreender a fisiopatologia da doença falciforme e da talassemia beta, assim como discutir os meios pelos quais as mutações causam esses processos.

Casuística e Método

A pesquisa realizada foi do tipo revisão de literatura, na qual foram utilizados artigos nacionais e internacionais, encontrados nas bases de dados *PubMed* e *Google Acadêmico*, além de livros especializados no tema e publicações disponibilizadas em revistas científicas como *Nature*. Foram selecionados materiais de 1997 a 2023, com o uso dos termos: “Hemoglobinopatias”; “doença falciforme”; “talassemia beta” em português ou inglês. Os critérios de inclusão foram periódicos relacionados com o tema abordado no trabalho, e de exclusão, artigos que não retratavam o assunto de modo significativo.

Discussão

No lócus da globina beta, localizado no cromossomo 11, são codificados os genes de globina: épsilon, gama, delta e beta. Ao passo que, no cromossomo 16 são codificados os genes do tipo alfa, sendo expressos em zeta, alfa1 e alfa2 (9,10). O gene da subunidade β de hemoglobina (HBB) atua nas mutações que causam a doença falciforme e a talassemia beta (Figura 1). De modo que, na talassemia beta ocorre um desequilíbrio entre as cadeias de hemoglobina pela redução ($\beta +$) ou ausência ($\beta 0$) da síntese de β -globina, o que leva a uma eritropoiese ineficiente (4,6). Não obstante, uma mutação específica no gene HBB, resultado da substituição de ácido glutâmico (Glu) por valina (Val), na posição 6, atua na causa da hemoglobina falciforme (HbS) (7).

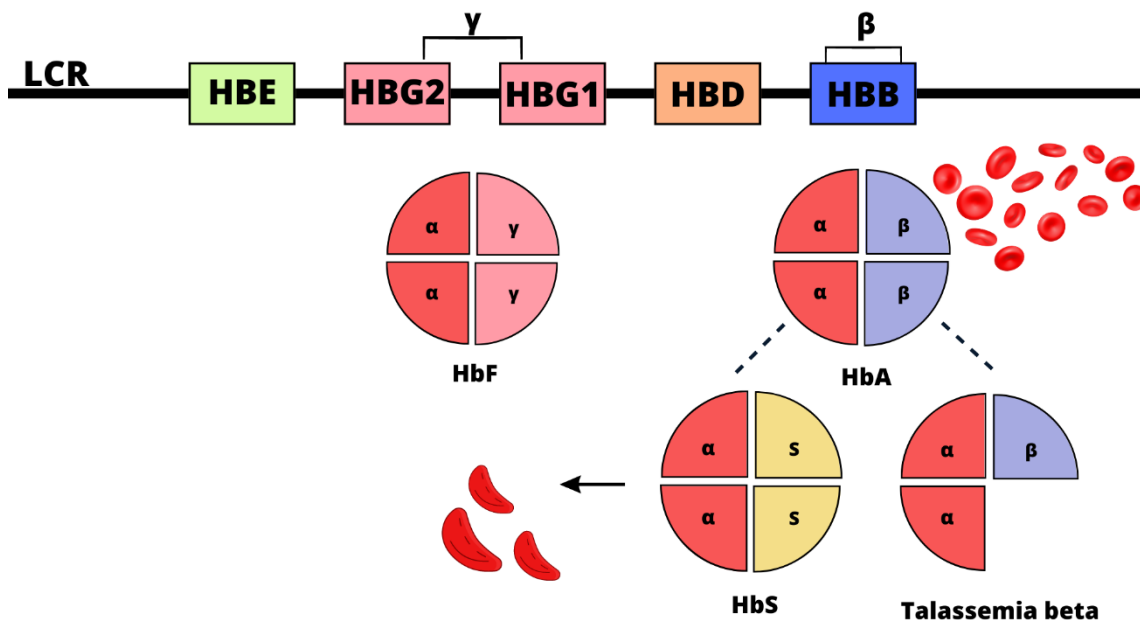


Imagem 1 – Mutações no gene da β -globina. O cromossomo 11 dispõe de genes funcionais (HBE, HBG2, HBG1, HBD e HBB) expressos em função do desenvolvimento humano, na síntese de diferentes hemoglobinas. A Região de Controle do Lócus (LCR) é responsável por regular a expressão de cada gene. As diferentes fases de crescimento são marcadas pela troca de hemoglobinas (embrionária, fetal e adulta), nas quais são sintetizadas de formas gradativas. Cerca de seis meses após o nascimento, a HbF ($\alpha_2 \gamma_2$) é reduzida e ocorre a mudança para HbA, que se torna principal. Nesse momento, as mutações que atingem o gene HBB se manifestam, o que dá origem a talassemia beta e a doença falciforme. As alterações são identificadas pela síntese de HbS e pela redução da β -globina.

O papel da Hemoglobina Fetal

Durante a evolução da fase uterina, a hemoglobina fetal (HbF) é a hemoglobina de maior prevalência sintetizada pelo feto, constituída por duas cadeias de α -globina e duas de γ -globina. Ocorre uma substituição gradativa para HbA após o nascimento, no

qual a HbF deixa de ser produzida (10). As mutações que acometem a doença falciforme e a talassemia beta são manifestadas na mudança de HbF para HbA (11).

A HbF confere um efeito protetor e melhor índice prognóstico à medida que, o seu aumento nas hemoglobinopatias, compensa a deficiência na produção de β -globina. Além disso, desempenha um papel redutor na falcização das hemácias (5,8).

Doença Falciforme

Doença falciforme caracteriza de forma genética as alterações que integram a HbS. A mudança morfológica do eritrócito, de forma bicôncava para forma alongada em foice, é ocasionada pela polimerização da HbS, fato que prejudica a permeabilidade da membrana e ocasiona lesão. A oxigenação celular pode reverter o processo, no entanto, episódios constantes levam a célula falcizar de modo irreversível (1,2,9). Nessas condições, as hemácias passam a ter uma vida reduzida e a destruição celular acontece com maior rapidez (12). Como consequência, pode manifestar-se crises de vaso-oclusão, característico da doença, em razão da facilidade de adesão das células falcizadas ao endotélio vascular (2).

A mutação pode ser classificada de acordo com o genótipo homocigoto como é o caso da anemia falciforme (HbSS), dentre as doenças constitui a forma mais grave. De maneira heterocigótica, a HbS pode ser associada a outras hemoglobinas variantes como é o caso da hemoglobinopatia SC, SD, além da sua combinação com a talassemia alfa (S/Tal. alfa) ou a talassemia beta (S/Tal. beta). O traço falciforme (HbAS) é definido pela heterocigose de apenas um gene, enquanto o outro produz hemoglobina normal, não possui manifestações hematológicas já que o portador é assintomático. Porém, tem importância no planejamento genético familiar (1,13).

Exames Laboratoriais

Alguns exames laboratoriais são essenciais no diagnóstico da doença falciforme, assim como: hemograma, eletroforese de hemoglobinas ou cromatografia HPLC e a dosagem de Hb Fetal (9). Além disso, pode ser feito o teste de falcização, no qual identifica a presença de HbS, porém sem diferenciar o seu genótipo (1).

Na eletroforese de hemoglobinas, as bandas são separadas de acordo com a sua mobilidade (12), no qual o fracionamento identifica os diferentes genótipos de hemoglobinas variantes e talassemias, sendo utilizada na confirmação diagnóstica das hemoglobinopatias. A troca de aminoácido (β 6 Glu \rightarrow Val) que resulta na HbS afeta a

estrutura da hemácia e tem efeito na perda de carga negativa da molécula. Logo, quando submetida a eletroforese alcalina, a HbS apresenta uma mobilidade reduzida quando comparada a HbA (1).

De maneira a contribuir para o diagnóstico e monitoramento da doença, o hemograma oferece aspectos relacionados ao grau de anemia, ao passo que os níveis de volume corpuscular médio (VCM) e Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) auxiliam na diferenciação dos genótipos HbSS e HbS/talassemia (9). Na anemia falciforme (SS), o eritrograma demonstra anemia normocítica e normocrômica de intensidade moderada a acentuada. A contagem de reticulócitos marca o processo de eritropoiese e pode influenciar a disposição macrocítica da amostra. Por outro lado, na combinação entre HbS e talassemia, os pacientes apresentam VCM e HCM diminuídos, de forma proporcional a intensidade da talassemia. De forma periférica, são visualizados eritrócitos falcizados, denominados drepanócitos. É notório também a presença de esquizócitos, dacriócitos, acantócitos e equinócitos na citologia dos pacientes associados a talassemia (14).

Talassemia beta

A talassemia beta é caracterizada por uma anemia hereditária proveniente da diminuição na produção de globinas beta. A mutação pode acontecer por efeito de diversas lesões pontuais que afetam a síntese da globina beta, dificilmente ocorrem por deleções (15,16).

A síntese pode ser prejudicada de forma total (β^0) ou parcial (β^+), dessa maneira, a globina alfa, que permanece com a sua síntese normal, se encontra despareada e precipita nos eritrócitos circulantes. Como consequência, ocorrem alterações morfológicas e destruições celulares que causam anemia (13).

A talassemia beta menor é uma condição heterozigota, os portadores são assintomáticos e no caso de anemia, a intensidade é discreta. De forma homozigota, a talassemia beta maior é identificada por acentuada anemia desde a infância, deformidades ósseas e número elevado de precursores eritroides na medula óssea, na qual representa uma condição dependente de transfusão. A forma clínica decorrente de interações genéticas é denominada de talassemia beta intermediária, os pacientes não dependem da transfusão sanguínea e podem apresentar fenótipo variável entre talassemia menor e talassemia maior (13,14).

Exames laboratoriais

Na talassemia beta maior as alterações laboratoriais são evidenciadas por anemia microcítica e hipocrômica. A morfologia celular demonstra anisopoiquilocitose, presença de células em alvo, pontilhado basófilo e eritroblastos circulantes, cuja quantidade está associada ao grau de anemia. Os pacientes apresentam reticulocitose e a leucometria encontra-se frequentemente elevada com desvio a esquerda. Ocorre um acúmulo de ferro em função da destruição precoce dos eritrócitos, seja por produção aumentada devido a anemia hemolítica ou por numerosas transfusões. Na eletroforese de hemoglobina, o desequilíbrio na cadeia beta reproduz a ausência ou diminuição da HbA. É característico o aumento de Hb Fetal e a HbA₂ pode estar normal ou aumentada (1,14,16).

Em contrapartida, a talassemia beta menor consiste no aumento de HbA₂. A anemia é de baixa intensidade, microcítica, hipocrômica e com a presença de poiquilocitose. Possui resistência osmótica elevada e diminuição do VCM e HCM (1).

Tratamentos

Os tratamentos disponíveis para a doença falciforme são compostos por transfusão de eritrócitos, transplante de células-tronco hematopoiéticas e a hidroxycarbamida (também conhecida como hidroxiuréia). A transfusão de eritrócitos reduz o número de células falciformes circulantes, o que beneficia o fluxo sanguíneo e melhora o estado inflamatório e lesão endotelial. No entanto, esse mecanismo pode resultar em efeitos adversos que limitam a sua eficiência, como sobrecarga de ferro, reações hemolíticas transfusionais e aloimunização (7). A hidroxiuréia é um fármaco que atua no aumento de HbF e limita o processo de polimerização da HbS. Diante disso, demonstra alterações de aspectos laboratoriais como macrocitose, índice de VCM elevado, associado a diminuição terapêutica dos glóbulos brancos, reticulócitos e plaquetas (17,18).

Contudo, as formas graves de talassemia beta necessitam de transfusões frequentes para reparo da anemia e redução da atividade da medula óssea. Os quelantes de ferro também são utilizados para eliminar o seu excesso no organismo (13).

O transplante de células tronco é uma terapia curativa tanto para a anemia falciforme quanto para a talassemia beta, porém é restrita à compatibilidade de doadores com o antígeno leucocitário humano (HLA) (8).

Conclusão

Durante os estágios de desenvolvimento humano, a troca de HbF para HbA indica o processo das manifestações clínicas decorrente das mutações gênicas. Lesões moleculares no gene de codificação beta tem efeito na síntese das cadeias de globinas beta, nas quais podem ser reduzidas ou anuladas, no caso da talassemia beta. Já na doença falciforme, a estrutura molecular é afetada e a troca de aminoácido leva a formação de uma hemoglobina anormal. Ambas as doenças apresentam consequências clínicas que são evidenciadas por meio dos achados hematológicos. De fato, a diferenciação dos genótipos é crucial para definir o desenvolvimento da doença, assim, os casos homozigotos constituem os quadros mais graves, dentre eles a anemia falciforme (SS) e a talassemia beta maior. Logo, a compreensão dos mecanismos de alterações moleculares, relacionados aos aspectos laboratoriais é uma alternativa para novos alvos terapêuticos e estratégias direcionadas para elucidar a patogênese das doenças.

Referências

1. Naoum PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. Editora Sarvier; São Paulo, 1997.
2. Brusson M, Miccio A. Genome editing approaches to β -hemoglobinopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2021;182:153–83.
3. Old J, Harteveld C. Carrier Screening for the Haemoglobinopathies: Past, Present and Future. *OBM Genet.* 2017;01(03):1–1.
4. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen Y-S, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2021;384(3):252–60.
5. Canver MC, Orkin SH. Customizing the genome as therapy for the β -hemoglobinopathies. *Blood.* 2016;127(21):2536–45.
6. Frati G, Miccio A. Genome editing for β -hemoglobinopathies: Advances and challenges. *J Clin Med.* 2021;10(3):1–17.
7. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1–22.
8. Demirci S, Leonard A, Tisdale JF. Genome editing strategies for fetal hemoglobin induction in beta-hemoglobinopathies. *Hum Mol Genet.* 2020.
9. Naoum PC. Hemoglobinopatias - Doença falciforme, talassemia e hemoglobinas intáveis. Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto - SP
10. Segura EER, Ayoub PG, Hart KL, Kohn DB. Gene Therapy for β -

Hemoglobinopathies: From Discovery to Clinical Trials. *Viruses*. 2023;15(3):1–21.

11. Thein SL. Genetic basis and genetic modifiers of β -thalassemia and sickle cell disease. Vol. 1013, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. 27–57 p.
12. Arishi WA, Al-hadrami HA, Zourob M. Techniques for the detection of sickle cell disease: A review. *Micromachines*. 2021;12(5):1–22.
13. Naoum PC. *Eletroforeses: Hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas e DNA*. 1ª ed. São Paulo: Santos: Editora Santos; 2012.
14. Naoum PC. *Doenças que Alteram os Exames Hematológicos*. 3. ed. Atheneu; 2021.
15. RUND D, E R. β -Thalassemia. *Current*. 2003;46(4):1257–66.
16. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010;12(2):61–76.
17. Yahouédéhou SCMA, Adorno EV, da Guarda CC, Ndidi US, Carvalho SP, Santiago RP, et al. Hydroxyurea in the management of sickle cell disease: pharmacogenomics and enzymatic metabolism. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(6):730–9.
18. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2010;115(26):5300–11.