

Incidência de Hemoglobina C (HbC) na Seção de Hematologia do Instituto Adolfo Lutz

Simone Francisca Coelho DIONÍSIO¹, Daniele de Amorim RODRIGUES¹, Fabiana Mahylowski RINALDI¹, Bruno Audi HEREDIA¹, Karen MIGUITA¹, Marilena OSHIRO¹

¹Instituto Adolfo Lutz, Divisão de Patologia, Seção de Hematologia

A molécula de hemoglobina (Hb) tem um importante papel de carregar gases suprindo a oxigenação dos tecidos. A Hb é um tetrâmero composto por dois pares de cadeias polipeptídicas, unidas através de ligações covalentes, por um anel tetrapirrólico contendo ferro (o grupo heme)¹.

A hemoglobina C (Hb C) é uma variante originada pela substituição do ácido glutâmico pela lisina na posição 6 da β -globina, descrita em 1950 por Itano e Neel. Portadores desta mutação genética podem ser homocigotos (Hb CC), apresentando quadros hemolíticos de intensidade variável, ou heterocigotos (Hb AC), casos geralmente assintomáticos. A Hb C possui prevalência entre 15% a 30% nos povos de origem africana, e sua frequência é bastante variável na população brasileira, dependendo da região analisada^{1,2}.

Considerando que os heterocigotos para Hb C possam ser expostos a situações que desencadeiem quadros clínicos transitórios, ainda há a possibilidade de transmissão hereditária desses genes anormais, originando genótipos com condições clínicas mais graves, podendo associar-se a outras hemoglobinas variantes como hemoglobina S (Hb S) e β -talassemia^{1,3}.

A teoria de Haldane (“hipótese da malária”), descrita em 1949, relaciona a resistência à malária em portadores de hemoglobinas variantes, observada por uma série de polimorfismos genéticos. Portadores de Hb C ou Hb S têm menor propensão a desenvolver malária, pois apresentam membrana eritrocitária com maior resistência osmótica à hemólise, característica que confere a incapacidade do *Plasmodium* completar o seu ciclo de vida³.

De um modo geral acredita-se que tenha ocorrido um processo de seleção natural por parte da malária em relação aos indivíduos portadores de Hb C e Hb S, o que

poderia justificar a alta incidência dessas hemoglobinas nas regiões endêmicas para malária. Evidências semelhantes foram observadas em outras anomalias hematológicas, como talassemias, deficiência de glicose-6- fosfato desidrogenase (G6PD) e alterações da membrana eritrocitária⁴. Também já foi descrito que a ausência do antígeno eritrocitário Duffy (Fy) proporciona resistência à malária, pois este antígeno funciona como receptor para a invasão das espécies *Plasmodium vivax* e *Plasmodium knowlesi*¹.

A fisiopatologia da doença da Hb C, tanto em homocigotos quanto na associação com a Hb S, está associada à viscosidade sanguínea, aumento de adesão e encurtamento da vida média dos eritrócitos, bem como na ativação de mecanismos inflamatórios e hemostáticos, provocados por inúmeras alterações que ocorrem nestas células, como o efluxo de potássio, aumento do cálcio intracelular e exposição de proteínas de membrana. Daí o comprometimento da permeabilidade e elasticidade dos eritrócitos^{1,5}.

Com o objetivo de verificar a incidência da Hb C na rotina da Seção de Hematologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL), fez-se um levantamento das amostras analisadas no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008.

Foram analisadas 5099 amostras de diferentes faixas etárias (recém-nascidos, crianças, adultos e indivíduos de idade desconhecida), onde a Hb C foi detectada através de eletroforese de hemoglobina em pH alcalino e confirmada em pH ácido. A incidência de Hb C encontrada está representada na Figura 1.

Das amostras recebidas, 191 apresentaram Hb C, sendo: 139 Hb AC (72,8%), 10 Hb CC (5,2%), 42 Hb SC (22%). Dentro deste grupo, 5 eram de recém-natos (2,60%), 76 de crianças (39,8%), 91 de adultos (47,6%) e 19 de idade desconhecida (10%).

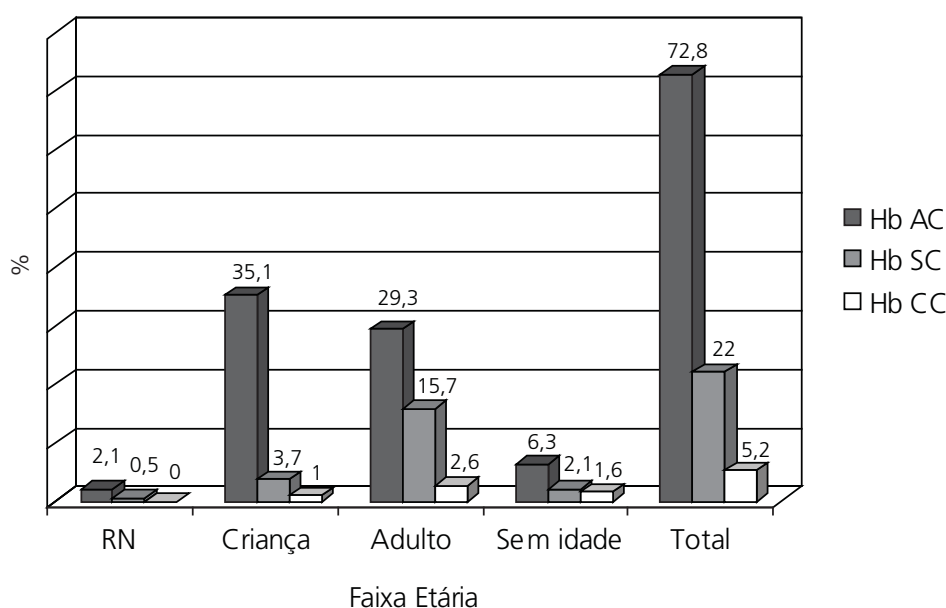


Figura 1. Percentual de amostras com hemoglobina C.

A troca de aminoácidos confere características estruturais e funcionais próprias à molécula da Hb C, facilitando a sua identificação por metodologias de rotina diagnóstica², sendo diferenciada da hemoglobina A (normal) e de outras variantes (anômalas), através da mobilidade eletroforética em pH ácido e por focalização isoelétrica¹. A Hb C também é caracterizada por metodologias mais sensíveis, como a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC)².

A concentração da Hb C em heterozigotos (Hb AC) está entre 30 e 40%, e no esfregaço sanguíneo observa-se quantidade significativa de células em alvo². Homozigotos (Hb CC) apresentam reticulócitos levemente elevados, a concentração de Hb C é de quase 100%, e a resistência globular osmótica dos eritrócitos aumentada, o teste em NaCl a 0,36% é quase sempre positivo¹. A Hb C é menos solúvel que a Hb A, por isso quando é realizada incubação em NaCl a 3%, observa-se a formação de cristais. A função esplênica muitas vezes é incapaz de retirar todas as células com cristais da circulação, daí a possibilidade de serem vistas em esfregaço sanguíneo. A deposição de cristais com o tempo causa danos ao baço⁶.

A partir do levantamento realizado, foi observado que das amostras recebidas com suspeita de hemoglobinopatia, depois da Hb S, a Hb C é a segunda alteração mais frequente na rotina da Seção de Hematologia do IAL, sendo detectada mais frequentemente em heterozigose, tanto associada à Hb S quanto a Hb A.

Os heterozigotos para Hb C apesar de assintomáticos podem contribuir para a transmissão hereditária de seus genes originando genótipos diferentes e mais graves. Já foi destacado na literatura, o papel protetor da Hb C contra as manifestações clínicas da malária, fato que torna importante a detecção e o estudo desta variante, para auxílio em novas descobertas sobre a origem e características da mesma, no tratamento da hemoglobinopatia e até mesmo no combate aos sintomas clínicos da malária, exercendo grande impacto em nível de saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Naoum PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: Sarvier; 1997.
2. Domingos CRB, Domingos ACB, Chinelato AR, Zamaro P J A, Canderan, PHO. Interação entre Hb C [$\beta 6(A3)Glu>Lys$] e IVS II-654 (C>T) beta-talassemia no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2003; 25(2):118-21.
3. Torres FR, Domingos CRB. Hemoglobinas humanas: hipótese malária ou efeito materno?. Rev Bras Hematol Hemoter. 2005; 27(1):53-60.
4. Oshiro M, Oliveira RAG. Correlação entre as alterações dos glóbulos vermelhos e a resistência a malária. Bol Inst Adolfo Lutz. 2003;13(1/2):26.
5. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007; 29(3):207-14.
6. Araújo JT, Batissoco AC, Bodemeier L. "In vivo" and "in vitro" demonstration of hemoglobin C crystals in non-splenectomized patients. Rev Inst Med Trop. 1999; 41(4):235-8.