

**Sinara Cristiane de Souza Belai**

**FENOTIPAGEM ERITROCITÁRIA DE ANTÍGENOS POUCO USUAIS E  
SUA IMPORTÂNCIA EM TRANSFUSÕES SANGUÍNEAS.**

**SINARA CRISTIANE DE SOUZA BELAI**

**FENOTIPAGEM ERITROCITÁRIA DE ANTÍGENOS POUCO USUAIS E  
SUA IMPORTÂNCIA EM TRANSFUSÕES SANGUÍNEAS.**

Trabalho apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto como forma de avaliação para obtenção do título de especialista em Hematologia e Banco de Sangue.

**Orientador:** Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum

## **RESUMO**

A descoberta dos antígenos eritrocitários foi considerado um dos avanços mais importantes nas pesquisas da área médica, na primeira metade do século XX. Após a descoberta do sistema ABO e Rh, numerosos sistemas antigênicos eritrocitários foram descobertos, dentre estes o sistema MNS, Kell, Duffy, Kidd e Diego. A fenotipagem eritrocitária de doadores e receptores de sangue é um importante procedimento para aumentar a segurança e eficácia da transfusão sanguínea. Assim, o presente trabalho tem como objetivo reforçar a importância da fenotipagem eritrocitária para todos os pacientes dependentes de transfusões bem como a importância da implantação na rotina de todos os serviços de hemoterapia.

**Palavras-chaves:** Fenotipagem eritrocitária; aloimunização, transfusão sanguínea.

**ABSTRACT:**

The discovery of red cell antigens was considered one of the most important advances in medical research, in the first half of the twentieth century. After the discovery of the ABO and Rh, numerous red cell antigen systems were discovered, among them the system MNS, Kell, Duffy, Kidd and Diego. The erythrocyte phenotyping of donors and recipients of blood is an important procedure to increase the safety and efficacy of blood transfusion. Thus, this study aims to reinforce the importance of erythrocyte phenotyping for all transfusion-dependent patients and the importance of the routine deployment of all services hemotherapy.

**Keywords:** erythrocyte phenotyping, alloimmunization, blood transfusion.

## 1. INTRODUÇÃO

A descoberta dos antígenos eritrocitários foi considerada um dos avanços mais importantes nas pesquisas da área médica, na primeira metade do século XX.

O sistema ABO, foi o primeiro sistema de grupos sanguíneos descoberto, a partir de experimentos de Karl Landsteiner, em 1900, que definiu os grupos A, B e O. Em 1902, Alfredo Castello e Adriano Sturli descobriram o grupo AB. Em 1930, Landsteiner recebeu o prêmio Nobel por suas descobertas e até hoje o sistema ABO é o mais importante na prática transfusional.

Em 1939, Philip Levine e Rufus Stetson descobriram que a causa de eritroblastose fetal era a atividade de anticorpos maternos contra antígenos das hemácias fetais. Posteriormente, Levine e Eugenet Katzin descreveram esse anticorpo como o mesmo que Karl Landsteiner e Alexander Wiener produziram por meio da imunização de coelhos com hemácias de macacos Rhesus. O antígeno gerador da resposta imunitária foi então chamado de fator Rh. Esse foi o primeiro marco para ao conhecimento do sistema Rh, seguido da descoberta de outros antígenos relacionados ao sistema, como C, E, c, e. Hoje já se conhece mais de 45 antígenos pertencentes a esse sistema, porém os mais antigênicos são D, E, e, C, c, sendo o RhD o mais importante do sistema Rh devido ao seu envolvimento na doença hemolítica perinatal e nas reações transfusionais hemolíticas.

Numerosos sistemas antigênicos eritrocitários foram descobertos, após as descobertas dos sistemas ABO e Rh. De acordo com a ISBT (*international Society for Blood TRansfusion*) atualmente, já foram descritos 30 sistemas de grupos sanguíneos.

Neste artigo iremos revisar os sistemas de grupos sanguíneos pouco usuais, mas com grande importância em transfusões sanguíneas. Para tanto, temos como objetivo geral do trabalho elucidar a importância da fenotipagem eritrocitária estendida para todos os pacientes receptores de sangue. Quanto aos objetivos específicos, temos:

- Mostrar a antigenicidade destes antígenos pouco usuais;

- Mostrar a importância da fenotipagem estendida de doadores e receptores;
- Mostrar as consequências da aloimunização;

O presente trabalho justificasse, pois ao discorreremos sobre a fenotipagem eritrocitária estendida, vimos que, quando não realizada, os pacientes receptores de sangue acabam formando aloanticorpos eritrocitários e desenvolvendo reações transfusionais hemolíticas.

## 2. OUTROS SISTEMAS ANTIGÊNICOS

Os sistemas antigênicos, na sua maioria apresentam antígenos comuns à maioria dos seres humanos e ou de baixa imunogenicidade, portanto não representam risco importante em hemoterapia nos casos rotineiros. Entretanto, alguns desses podem determinar reação hemolítica transfusional ou Doença Hemolítica do Recém Nascido (DHRN) como os sistemas MNS, Kell, Duffy, Kidd e Diego.

O **sistema MNS** foi descoberto por Landsteiner e Levine em 1920, complementado por Walsh e Montgomery em 1967. Após o sistema Rh, é o segundo mais complexo, contendo 40 antígenos associados. Todavia, os antígenos mais importantes são: M,N e S, s. anticorpos anti-M e anti-N costumam ser naturais (IgM) e raramente reativos a 37°C. A sua presença em crianças não é incomum, embora sem importância clínica.

O **Sistema Kell** foi descoberto em 1946 após uma mulher, Senhora. Kell ter dado à luz uma criança com DHRN. Este sistema compõe 22 antígenos descritos dos quais três conjuntos antitéticos de antígenos são os mais importantes. São estes os K,k; Kp<sup>a</sup>,Kp<sup>b</sup>; Js<sup>a</sup>, Js<sup>b</sup>.O sistema Kell é muito importante do ponto de vista transfusional, visto que os anticorpos são geralmente imunes, de classe IgG e muitos fixam complemento, causando reações transfusionais ou DHPN.

O **sistema Duffy** foi descoberto em 1950, por Cutbush et al, que detectaram uma aglutinação no soro de um paciente hemofílico politransfundido ainda não reconhecido como antígeno de grupo sanguíneo. Esse anticorpo foi chamado de anti-Fy<sup>a</sup> em homenagem ao paciente em questão Senhor Duffy. No ano seguinte, Ikin et al descreveram o anti- Fy<sup>b</sup>. Este sistema é composto por seis antígenos sendo que os mais importantes são Fy<sup>a</sup> e Fy<sup>b</sup>. Este sistema tem importância pelo fato de produzir aloimunização freqüente e por estar envolvido no mecanismo de entrada do *plasmodium vivax* nas hemácias. Seus anticorpos são imunes e podem fixar complemento, causando reações transfusionais e DPHN.

O primeiro antígeno do **sistema Kidd** foi descoberto por Allen et al, em 1951, foi encontrado na Senhora. Kidd, após dar à luz a uma criança com DHRN. Palut et

al em 1953 encontraram, em uma mulher que apresentou reação de incompatibilidade sanguínea, um segundo antígeno o Jk<sup>b</sup>. Os antígenos mais importantes deste sistema são o jk<sup>a</sup> e o Jk<sup>b</sup>, estes antígenos são clinicamente significantes, implicando em reações hemolíticas transfusionais graves em politransfundidos.

O **sistema Diego** foi descoberto em 1955 por Layrisse et al em um estudo de uma família venezuelana com ascendência indígena, a família Diego. Este sistema compreende os antígenos Diego e Wright, que se localizam na maior proteína da membrana eritrocitária denominada banda 3 ou canal de anions. A sua função está ligada ao transporte de Ânions de bicarbonato em troca de cloreto através da membrana eritrocitária, revertendo o acúmulo de bicarbonato nas hemácias e facilitando seu transporte. Os anticorpos anti-Diego, apesar de raros, são clinicamente significantes, podendo levar à doença hemolítica neonatal e a reação transfusional hemolítica.

## 2.1. Antígenos e Anticorpos

Segundo Vitorini et al, 2008, os antígenos mais antigênicos são: Sistema Rh (D>c>E>C>e), Kell (K1), Kidd( Jka e Jkb) e Duffy( Fya e Fyb), sendo os antígenos do sistema Rh responsáveis por quase 99% dos problemas pós-transfusionais.

Os antígenos D,C,c,E,e, quando transfundidos em indivíduos que não os apresentam podem levar a formação dos correspondentes anticorpos. Por isso a fenotipagem CDE em doadores de sangue tornou-se uma prática comum e de extrema importância nos bancos de sangue e centros de hemoterapia.

O antígeno K é depois do D, o mais imunogênico, sendo comum a detecção de anticorpos anti-K. Quando pessoas K- recebem transfusão de uma unidade de sangue K+, a probabilidade de desenvolverem anti-K+ pode chegar a 10%. Devido a baixa frequência de célula K, não se tem grandes problemas na identificação de unidades compatíveis. O mesmo ocorre no caso de anticorpos contra os outros antígenos de baixa frequência (Kp<sup>a</sup> e Js<sup>a</sup>). O maior problema está nos raros indivíduos portadores de anticorpos contra antígenos de alta frequência (k, Kp<sup>b</sup>, Js<sup>b</sup>), devendo-se às vezes localizar unidades compatíveis apenas com familiares ou em grupos raciais distintos, visto que o Js<sup>b</sup> é encontrado em negros.

Anticorpos anti-Duffy são clinicamente significantes na prática transfusional. O anti-Fy<sup>a</sup> é mais frequentemente produzido a partir de sensibilização por transfusão sanguínea que por gestação. Sua frequência é aproximadamente três vezes menor que o anti-K. Cerca de 50% dos anti-Fy<sup>a</sup> ativam complemento acima do estágio C3. O anti-Fy<sup>b</sup> é cerca de vinte vezes menos comum que o anti-Fy<sup>a</sup> e geralmente é encontrado em associação com outros anticorpos. -Estes anticorpos são de ocorrência mundial, o que se torna potencialmente importante sua determinação em doadores e receptores de transfusões sanguíneas.

O sistema Kidd compreende antígenos frequentemente envolvidos em aloimunizações decorrentes de transfusões. Os antígenos mais importantes deste sistema são o jk<sup>a</sup> e o Jk<sup>b</sup> sendo observado com maior frequência o Jk<sup>a</sup>. Os anticorpos anti Jk<sup>a</sup> e anti Jk<sup>b</sup> apesar de serem de difícil detecção pelo efeito de dose e rápida queda de título, são de grande importância transfusional, capazes de fixar

complemento e freqüentemente determina reação transfusional hemolítica retardada com hemólise intravascular e insuficiência renal aguda.

Pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise com reutilização de dialisadores formolizados produzem com freqüência anti-N. Anticorpos anti-S, anti-s e anti-U são usualmente imunes (IgG), com importância clínica e capazes de causar reações hemolíticas ou DHPN. O anti-U apresenta um problema sério no que concerne à localização de unidades compatíveis, pois doadores U negativos não são encontrados na raça branca e em apenas 1% dos negros.

O sistema Diego apresenta um antígeno polimórfico em pessoas de origem mongólica e de alta freqüência em índios. Anticorpos formados contra estes antígenos são raros, geralmente da classe IgG e com capacidade variável de determinar reação transfusional hemolítica e doença hemolítica do recém nascido.

## 2.2. ALOIMUNIZAÇÃO

A aloimunização eritrocitária é uma importante complicação da terapia transfusional, por isso a fenotipagem eritrocitária dos principais antígenos de grupos sanguíneos antes da primeira transfusão ou em um intervalo de três meses entre as transfusões em pacientes oncohematológicos, renais crônicos e hepatopatas é de suma importância.

Em um estudo realizado por Martins et al, 2009, dos pacientes politransfundidos analisados, 55% destes pacientes apresentaram anticorpos irregulares. Estes pacientes não haviam sido submetidos à fenotipagem estendida, ou seja, além do ABO e antígeno D.

Segundo Lisboa et al, 2008, é de grande importância conhecer a frequência antigênica dos doadores devido o grande perfil miscigenado da população brasileira, onde sabidamente a grande variação fenotípica é fator complicador na prática hemoterápica.

Estudos americanos e europeus sugerem que pacientes cronicamente transfundidos com concentrado de hemácias devem receber transfusão de hemácias com fenotipagem eritrocitária ampliada, para prevenir a formação de aloanticorpos eritrocitários e reações transfusionais hemolíticas.

Podemos comprovar a eficácia da fenotipagem eritrocitária estendida em rotina de banco de sangue através do estudo realizado por Martins et al, 2005. Que encontrou apenas 0,75% de aloimunização em seus pacientes politransfundidos.

Contudo, a fenotipagem eritrocitária estendida, tem grande importância na prática transfusional para que se obtenham bolsas de sangue fenotipadas em estoque para protocolo de profilaxia de aloimunizações em pacientes politransfundidos e com doenças hemolíticas.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A determinação do fenótipo dos doadores e receptores de sangue é uma prática que torna a transfusão mais eficaz e segura, diminuindo a possibilidade de aloimunização dos pacientes, principalmente os portadores de hemoglobinopatias e outras patologias que fazem uso rotineiro de sangue. Assim, apesar de não ser obrigatório a fenotipagem estendida de doadores e receptores de sangue, orienta-se que todos os Centros de Hemoterapia implantem em sua rotina a fenotipagem eritrocitária, garantindo uma transfusão mais compatível e minimizando as reações transfusionais e aloimunizações.

#### 4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ANGSTMAM, T. G. C.; FILHO, M. A. B.; FERREIRA, E. S.; FERNANDES, A. C. ; UBIALI, E. M. A.; COVAS, D. T. **Relato de caso: Detecção de anticorpo anti Jk<sup>b</sup> na fase IgM.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

BARROS, Clayton. OTTA, Márcia. WAKIM, Valéria L. ZAQUERONI, Márcia. BALEOTTI JR, Wilson. CASTILHO, Lilian. **Avaliação dos reagentes anti-D na detecção dos antígenos D fraco e D parcial.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2006; 28(4): 269-274.

BEZERRA, L. R. M.; SOUZA, M. D. S. A.; RODRIGUES, S. M. F.; MACEDO, C. C. G.; CAVALCANTI JR., G. B.; **Fenótipo Kidd nulo em paciente com mastocitose sistêmica: Relato de caso.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009; 31(5): 271-414.

CABESTRÉ, C. W.; GARCIA, P. C.; FRANCISCO, D. H.; GARCIA, A. S.; PICELLI, S. M.; ZANINI, J. M.; PARAVANI, M. I.; SECCO, V. N. D. P. **Estudo da freqüência dos antígenos do sistema Rh (D, C, E, c, e) e Kell (K1) em doadores de sangue do Hemocentro de Botucatu – Unesp.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

CASTRO, B. S.; CHIBA, A. K. ; FIGUEIREDO, M. S.; BRAGA, J. A. P.; BORDIN, J. O. **Expressão fenotípica de antígenos eritrocitários em doadores de sangue e pacientes com doença falciforme.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

FEDELI, C. E. C.; SANTOS, J. V.; MASSOTTI, A.P.; TOKUHO, R.; AHMED, M. BINELLI, J. P. B.; YOSHISAKI, M.M; PAGLIARINI, T.; JENS, E.; DORLHIAC-LIACER, P.E; CHAMONE, D. A. F. **Fenótipo RhD<sup>HK</sup> / DAU-4: Relato de caso.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

FERREIRA, M. R. M. N. ; SVERSUTI, C. S.; SCHILLER. S. S.; SALINEIRO, P. H. B.; ANDÓ, M. H.; HASHIMOTO, M. N. **Freqüência da fenotipagem eritrocitária em pacientes politransfundidos atendidos no Ambulatório de Hematologia e Hemoterapia do Hemocentro Regional de Maringá.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

FISCHER, Gustavo Brandão; SCROFERNEKER, Maria Lúcia. **Imunologia: Básica e Aplicada.** Editora Segmento Farma, 2ª edição, São Paulo, 2007.

G. Daniels, L. Castilho. W. A. Flegel, A. Fletcher G. Garratty, C. Levene, C. Lomas-Francis, J. M. Moulds, J. J. Moulds, M. L. Olsson, M. Overbeeke, J. Poole, M. E. Reid, P. Rouger, E. van der Schoot, M. Scott, P. Sistonen, E. Smart, J. R. Storry, Y. Tani, L.-C. Yu, S. Wendel, C. Westhoff, V. Yahalom & T. Zelinski. **International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Blood Cell Surface Antigens: Macao report.** Vox Sanguinis, 2009; 96(2): 153-156.

GIRELLO, A.L.; KÜHN, T. I. B. B. **Imuno-hematologia eritrocitária.** Editora Senac, 2ª edição, São Paulo, 2008.

GONCALVES JR., J. A.; MARGARIDA, P. E.; CAVALCANTE, T. A.; FROTA, P. Q.; LISBOA, A. M.; FARIA, M.; DOURADO, R. **Freqüência da fenotipagem eritrocitária dos pacientes atendidos pelo STS, Salvador – BA.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

JENS, Eduardo; PAGLIARINI, Thiago; NOVARETTI, Márcia C. Z. **Sistema de grupo sanguíneo Duffy: Biologia e prática transfusional.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2005; 27(2): 110-119.

LEWIS, Mitchell S.; BAIN, Barbara J.; Bates, Imelda. **Hematologia Prática de Dacie e Lewis.** Tradução de Renato Failace. Editora Artmed, 9ª edição, Porto Alegre, 2006.

LISBOA, A. M.; MARGARIDA, P. E.; CAVALCANTE, T. A.; FROTA, P. Q.; FARIA, M GONCALVES JR., J. A.; **Frequencia de antígenos eritrocitários em doadores de sangue do STS, Salvador – BA.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

LORENZI, Therezinha F. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica.** Colaboração de Elbio D'Amico, Mauro Miguel Daniel, Paulo Augusto A. Silveira, Valéria Buccheri. Editora Guanabara Koogan, 3ª edição, Rio de Janeiro, 2003.

MARTINS, Marina L.; CRUZ, Karina V.D.; SILVA, Maria Clara F. ; Zilma M. Vieira. **Uso da Genotipagem de grupos sanguíneos na elucidação de casos inconclusivos na fenotipagem eritrocitária de pacientes atendidos na Fundação Hemominas.** Disponível em: <[http:// www.scielo.br](http://www.scielo.br)>. Acesso em: 24/06/2011.

MARTINS, Paulo Roberto J. ALVES, Vitor M. PEREIRA, Gilberto A. SOUZA, Helio Moraes. **Freqüência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 272-276.

MATTOS, C. Luiz. **Duffy: um sistema de grupos sangüíneos com considerável complexidade**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2005; 27(2): 79-82.

MEDEIROS, R. D.; MUNIZ, J. G.; MOREIRA, C. A.; GONÇALVES, F. A. P.; CASSOLINO, M. A.; UENAKA, C. C. A.; RIBEIRO, J. J. P.R; PARES, M. M.; CARVALHO, F. O.; BARRETO, J. A. **Freqüência de antígenos Duffy em doadores de sangue da Colsan / Unifesp**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

NOVARETTI, M. C. Z.; RUIZ, A. S.; BONIFÁCIO, S. L.; CHARMONE, D. A. F.; DORLHACLIACER, P. E. **Rápida genotipagem Diego, utilizando PCR em análise de curva de “melting”**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

OLIVEIRA, M.; GÓES, S.; NUNES, M.; SILVA, J.; LUZ, H. ;BARBOSA, T. ; SILVA, F.; BARBOSA, G.; ARAUJO, F. **Anti-Di<sup>b</sup>: Problema para determinação da especificidade e seleção do sangue para transfusão. Relato de caso**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

SANT'ANNA, L. M.; POMILIO, M. H.; ALCANTARA, A. M. L. B.; NORCIA, A. M. M. I. **Importância da fenotipagem eritrocitária em pacientes politransfundidos no auxílio da investigação da aloimunização. Relato de caso no Hemonúcleo de Presidente Prudente**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

SILVA, Wilmar Dias; MOTA, Ivan. **Imunologia Básica e Aplicada**. Editora Guanabara Koogan, 5ª edição, Rio de Janeiro, 2003.

VERRASTRO, Therezinha. **Hematologia E Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. Colaboração de Therezinha F. Lorenzi e Silvano Wendel Neto. Editora Atheneu, 1ª edição, São Paulo, 2005.

VITORINI, E. Y. T. ; SILVA, P. A. O.; ABREU, B. M.; VIEIRA, S.D.; DOURADO, D. A.; BORSOI, C. S. R.; DEEKE, C. D. G.; OLIVEIRA, M. V.; ALMEIDA, T. F. **Incidência de aloanticorpos em pacientes atendidos pelo Banco de Sangue de São Paulo**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30(4): 261-407.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia: Fundamentos e Práticas**. Editora Atheneu, Edição revista e atualizada, São Paulo, 2004.