

Editoriais / Editorials

## Aloimunização após transfusão de concentrado de hemácias em pacientes atendidos em um serviço de emergência

### *Post-transfusion red cell alloimmunisation in patients with acute disorders and medical emergencies*

José Orlando Bordin

A aloimunização após exposição a aloantígenos eritrocitários depende de fatores genéticos e adquiridos do paciente, dose e via de administração, e da imunogenicidade do antígeno, porém a cinética exata desta complicação transfusional ainda não está completamente elucidada. A taxa de aloimunização eritrocitária em pacientes transfundidos cronicamente pode atingir 50%, entretanto a incidência de anticorpos clinicamente relevantes em pacientes transfundidos, ocasionalmente, não é perfeitamente conhecida. Estima-se que cerca de 1% dos pacientes são sensibilizados a cada unidade de hemácias transfundida.

O artigo de Santos *et al.*,<sup>1</sup> publicado neste fascículo da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, descreve resultados sobre aloimunização eritrocitária em pacientes com condições clínicas agudas que foram transfundidos com concentrados de hemácias. Após exclusão de 501 pacientes que apresentavam aloimunização prévia, ou que estavam com tempo de internação inferior a uma semana, os autores analisaram 5.690 receptores (4.025 homens e 1.665 mulheres). Utilizando a técnica de gel centrifugação, os investigadores detectaram aloanticorpos eritrocitários em 120 indivíduos (taxa de aloimunização = 2,1%), correspondendo a 60 homens (taxa de aloimunização = 1,5%) e 60 mulheres (taxa de aloimunização = 3,6%). O número médio de unidades transfundidas foi de 2,87 unidades/paciente levando a um risco de aloimunização de 0,83% por unidade transfundida, sendo 0,59% para os homens, e 1,44% para as mulheres. O tempo médio de detecção dos aloanticorpos eritrocitários foi de 20,1 dias, e os anticorpos detectados com maior frequência foram anti-E (18%) e anti-D (16%).<sup>1</sup> Esses achados devem ser comparados com os descritos na literatura internacional.

Recentemente, um estudo retrospectivo multicêntrico internacional analisou os fatores que podem influenciar a taxa e a especificidade de aloanticorpos eritrocitários, enfatizando especialmente o tempo de intervalo entre a transfusão e a detecção do anticorpo. Foram estudados aloanticorpos clinicamente significantes dirigidos contra antígenos dos grupos sanguíneos Rhesus, Kell, Duffy, Kidd, e MNSs. A análise multivariada envolvendo 1.710 pacientes imunizados revelou que o tempo entre a transfusão e a detecção do anticorpo estava fortemente associado com a especificidade do anticorpo.

Anti-Jk<sup>a</sup> e anti-Jk<sup>b</sup> foram encontrados durante vários meses, enquanto anti-K e anti-Fy<sup>a</sup> foram os anticorpos mais observados após cinco anos da transfusão. Entre todos os pacientes sensibilizados, novos anticorpos foram detectados dentro de 14 dias após transfusão em 299 indivíduos (16,8%), e após 14 dias em 1.479 pacientes (8,2%). Um subgrupo (50%) dos receptores de transfusão foi novamente testado para aloimunização devido à nova indicação transfusional, e 11 entre os 2.932 pacientes (0,4%) retestados até três dias após a transfusão desenvolveram novos anticorpos.<sup>2</sup>

Considerando que com expectativas de vida mais longa a probabilidade de novas transfusões aumenta, um estudo retrospectivo multicêntrico de 20 anos foi realizado com pacientes aloimunizados, sem doença oncohematológica, e não transfundidos cronicamente, para analisar a formação adicional de aloanticorpos dirigidos contra antígenos dos sistemas de grupos sanguíneos Rhesus, Kell, Duffy, Kidd, e MNSs após novos eventos transfusionais. Foi observado que 21,4% de 653 pacientes produziram 157 novos anticorpos, e que, ao final do estudo, 33,4% dos pacientes possuíam múltiplos anticorpos. Entre 140 pacientes que formaram novos anticorpos, 80 (57%) foram sensibilizados após receberem um número mediano de duas unidades de hemácias.<sup>3</sup>

É importante lembrar que a taxa de aloimunização eritrocitária pode diferir entre determinadas regiões ou países, devido a diferenças entre o padrão fenotípico eritrocitário da população de doadores e dos receptores.<sup>4,5</sup> A identificação das características dos pacientes com maior risco para aloimunização eritrocitária pode facilitar a decisão de limitar o uso de unidades com fenotipagem compatível ampliada (além de ABO e Rh) para os pacientes com maior risco. Como foi descrito anteriormente, o risco de aloimunização aumenta com maior frequência o volume transfusional, e a imunização depende da antigenicidade e da via de administração. Assim, pacientes com hemoglobinopatias devem possuir taxas mais elevadas de aloimunização quando comparados a pacientes transfundidos devido à condição clínica aguda.<sup>6</sup> Entretanto, alguns estudos demonstram que a taxa de aloimunização eritrocitária de pacientes com doença falciforme no Brasil não é tão elevada como aquela descrita por estudos norte-americanos e europeus, provavelmente devido ao maior grau de miscigenação e compatibilidade entre a expressão antigênica de doadores e de pacientes com hemoglobinopatia.<sup>4,5,7</sup>

Recentemente, um estudo de caso-controle examinou fatores clínicos potencialmente associados a maior risco de aloimunização em 87 pacientes e 101 indivíduos controles. Alguns fatores aparentes para aumento do risco de aloimunização foram identificados: presença de tumor maligno sólido, transplante alogênico de células hematopoéticas e história de *diabetes mellitus*. Por outro lado, a presença de doença linfoproliferativa ou doença aterosclerótica sintomática parece representar fatores de proteção contra produção de aloanticorpos após transfusão.<sup>8</sup> É possível que esses fatores de risco estejam relacionados a um estado de inflamação crônica, como o aumento da ativação imune descrito na síndrome metabólica caracterizada por obesidade, inflamação, diabetes e doença cardíaca. Nesse contexto, estudos

experimentais com modelo murino de aloimunização a antígenos eritrocitários que utilizaram camundongos mHEL, que expressam lisozima de ovo, como doadores de sangue, revelaram que a presença de inflamação nos animais transfundidos aumentou significativamente a aloimunização.<sup>9</sup>

Em conclusão, o artigo de Santos *et al.*<sup>1</sup> fornece novas informações sobre aloimunização eritrocitária em pacientes que recebem transfusões ocasionais devido a condições clínicas agudas e pode ser útil para a elaboração de novos estudos que facilitem o entendimento dos fatores de risco envolvidos nessa complicação transfusional.

### Referências Bibliográficas

1. Santos FWR, Magalhães SMM, Mota RMS, Pitombeira MH. Post-transfusion red cell alloimmunization in patients with acute disorders and medical emergencies. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(4):369-372.
2. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion.* 2006;46:250-6.
3. Schonewille H, van de Watering LM, Brand. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion.* 2006;46:630-5.
4. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med.* 1990;322:1617-21.
5. Moreira Jr G, Bordin JO, Kuroda A, Kerbauy J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: The influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. *Am J Hematol.* 1996;52:197-200.
6. Campbell-Lee SA. The future of red cell alloimmunization. *Transfusion.* 2007;47:1959-60.
7. Fabron Jr A, Baleotti Jr W, Mello AB, Chiba AK, Kuwano S, Figueiredo MS, Bordin JO. Application of noninvasive phagocytic cellular assays using autologous monocytes to assess red cell alloantibodies in sickle cell patients. *Transfus Apher Sci.* 2004;31:29-35.
8. Bauer MP, Wiersum-Osselton J, Schipperus M, Vandenbroucke JP, Briet E. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2007;47:2066-71.
9. Hendrickson JE, Desmares M, Deshpande SS, Chadwick TE, Hyller CD, Roback JD, Zimring JC. Recipient inflammation affects the frequency and magnitude of immunization to transfused red blood cells. *Transfusion.* 2006;46:1526-36.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor  
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 05/12/2007  
Aceito: 05/12/2007

Professor titular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da  
Universidade Federal de São Paulo

**Correspondência:** José Orlando Bordin  
Universidade Federal de São Paulo  
Disciplina de Hematologia e Hemoterapia  
Rua Botucatu, 740  
04023-900 - São Paulo-SP - Brasil  
Tel.: (11)5579-1550; Fax: (11)5571-8806  
E-mail: jobordin@hemato.epm.br

## Polimorfismo genético da glutathione S-transferase mu1 e theta 1 em pacientes com anemia aplástica adquirida: uma experiência brasileira

### *Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase mu1 and theta1 in patients with acquired aplastic anemia: A Brazilian experience*

Vaneuza A. M. Funke

Depois que Paul Erlich descreveu o primeiro caso de anemia aplástica severa (AAS) em uma mulher grávida em 1888, a etiologia desta doença foi investigada continuamente, inicialmente na história clínica destes pacientes e, mais recentemente, em aspectos laboratoriais dos mesmos. Muitos trabalhos do início do século 20 descreveram a relação possível entre esta doença e a exposição a agentes químicos ou drogas, estimulados por observações do efeito do benzeno sobre os leucócitos e de drogas como dipirona (relacionada à agranulocitose) e pelo desenvolvimento idiossincrático de aplasia após o uso de cloranfenicol.<sup>1</sup> Um estudo epidemiológico brasileiro avaliou casos de anemia aplástica no Paraná.<sup>2</sup> Este estudo não encontrou associação entre o uso de cloranfenicol e AAS, porém identificou um maior risco de AAS após uso de inseticidas com organofosforados (OR 2,7) e solventes (OR 3,0). No entanto, após vários anos e a evidência clínica bem consolidada da resposta da maioria destes pacientes à imunossupressão, o entendimento da fisiopatologia desta doença levou a uma hipótese de um distúrbio auto-imune.<sup>3</sup> Além disto, nas séries mais modernas, poucos pacientes apresentam história de exposição a estes agentes. No entanto, há ainda o dilema relacionado àqueles que não respondem à imunossupressão. Haveria nestes pacientes um dano de microambiente da medula óssea ou defeitos irreversíveis na célula-tronco hematopoética? Cinco a dez por cento dos casos de AAS são ainda precedidos de hepatite, levando ainda à hipótese de uma etiologia viral, que, no entanto, a despeito de todos os esforços, não foi confirmada.<sup>4</sup>

O grande avanço da biologia celular e molecular, da citometria de fluxo, da imunologia e da genética, especialmente quanto às técnicas de identificação de mutações genéticas, trouxe, através de achados recentes, a fisiopatologia da anemia aplástica de volta à pauta de discussões. Em 2006, Yamagushi H, Calado R e colaboradores descreveram a presença de mutações no gene TERT, o gene da enzima telomerase, em pacientes com anemia aplástica aparentemente adquirida.<sup>5</sup> Em cultura de leucócitos de pacientes com esta mutação, os autores concluíram que o mecanismo de redução da telomerase era a haploinsuficiência, ou seja, o alelo normal seria insuficiente para produzir quantidade apropriada da enzima. A presença desta mutação, levando à substancial redução dos telômeros, levaria a uma maior suscetibilidade dos pacientes a síndromes de falência medular, como anemia