

MOLECULAR BASIS DETERMINATION OF D VARIANTS: NARRATIVE REVIEW

ACS Castro ^a, MOO Nascimento ^b,
MMP Luciano ^b, JNV Silva ^c, EJS Freitas ^{a,b},
IPC Tavares ^a, SRL Albuquerque ^{a,c}, RS Leal ^d,
MS Gonçalves ^e, JPM Neto ^{b,c,d,f}

^a Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

^b Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

^c Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (UEA/HEMOAM), Manaus, AM, Brazil

^d Pós-Graduação em Farmácia (PPGFAR), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

^e Instituto Oswaldo Cruz Salvador (CPqGM), Salvador, BA, Brazil

^f Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Campus Governador Valadares, Governador Valadares, MG, Brazil

Objective: The Rh blood group is one of the most complex blood groups known in humans, being is clinically relevant mainly due to the fact that antigens are highly immunogenic, responsible for a hemolytic transfusion reaction or on fetal RBCs. The RH system (ISBT004) is the most complex, polymorphic and immunogenic of the blood groups due to the presence of 55 antigens carried by the RhD and RhCE proteins, encoded by two homologous genes, RHD and RHCE, located on chromosome 1. The proximity and opposite orientation of these genes allow the occurrence in a hybrid gene, with several variant phenotypes and possibility of generating alloimmunization. The RHD gene, consisting of 10 exons, has 57295pb and encodes a polypeptide of 417 amino acids. The objective of this study was to conduct a reviewer of the main molecular aspects of the D antigen. **Materials and methods:** This is a narrative review study, using the *Pubmed* and *Web of Science* databases, without a specific time period determined. The descriptors and their synonyms “Rh-Hr Blood-Group System”, “Blood Donors”, “Patients” and “Gene Frequency” were used, associated with each other using the Boolean operators AND/OR. **Results:** A total of 285 articles were found, of which only 52 were selected after reading the abstract and then reading them in full. Duplicate articles or those that did not specifically address the topic to be discussed were excluded. **Discussion:** Mutations and polymorphisms in the RHD gene can result in structural alterations of the D protein, producing variant D phenotypes: the weak D phenotype results from a single point mutation with reduced antigenicity and a rare risk of alloimmunization, with the exception of weak D types 6, 7, 11, 15, and 4.2 (DAR); the partial D phenotype has immunogenic D epitopes and a tendency to develop Anti-D; the DEL phenotype, occurs in 10 to 33% of Japanese and Chinese people, commonly referred to as DEL “Asian-type”, and is only

identified on the red cell membrane after adsorption with anti-D followed by elution. The distribution of D alleles varies considerably among ethnicities, and regional data is needed to implement an efficient genotyping strategy to prevent alloimmunization and minimize problems related to discordant D serological typing results. **Conclusion:** Studies involving molecular techniques of the Rh system allowed the expansion of better and advanced techniques in the determination of variants in different populations. The molecular genetics of RHD and the global distribution of RH variants in Caucasians, Black Africans, and East Asians are now well established. Determining these variant phenotypes through genetic and molecular studies is important in guiding transfusion practices and the administration of Anti-D prophylaxis to avoid complications and reactions after transfusions. Added to this, in the field of obstetrics, it has been increasingly helping in the phenotypic, genotypic correlation and Rh alloimmunization, especially avoiding inappropriate anti-D immunoprophylaxis with the specific weak D type.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1488>

FREQUÊNCIA FENOTÍPICA DO GRUPO SANGUÍNEO KELL EM DOADORES DE SANGUE DO BANCO DE SANGUE DE SÃO PAULO (GRUPO GSH)

AP Sessin, RA Bento, JAD Santos, DE Rossetto,
E Pereira, APC Rodrigues, ACA Pitol

Grupo GSH, Brasil

Objetivo: Estudo retrospectivo para determinar o perfil fenotípico do grupo sanguíneo Kell em doadores do Banco de Sangue São Paulo (Grupo GSH) no período de janeiro a dezembro de 2022. **Material e métodos:** Foram avaliadas as frequências do grupo sanguíneo Kell em doadores de sangue imunofenotipados pelo Laboratório de Referência de São Paulo. Os doadores foram considerados aptos, após triagem clínica e hematológica, de acordo com os requisitos estabelecidos pela legislação atual. A imunofenotipagem eritrocitária é realizada pelo Laboratório de Referência de rotina para os antígenos dos grupos sanguíneos ABO, Rh (D, C, c, E, e), Kell (K), neste trabalho foram analisados somente os antígenos do grupo sanguíneo Kell. Os testes são executados pela metodologia da microplaca e os dados são liberados pelo equipamento Immucor Fresenius Kabi (NEO). Caso ocorra alguma falha no equipamento o resultado não é liberado, portanto a imunofenotipagem, é realizada por outras metodologias como a aglutinação em coluna gel teste (cartão) ou em tubo. Após a liberação dos testes os resultados são enviados e armazenados em um sistema informatizado de banco de dados utilizado pelo Banco de Sangue (Grupo GSH). **Resultados:** No ano de 2022 houve, no Banco de Sangue São Paulo, 72.431 doações, sendo realizado fenotipagem para o antígeno Kell em 100% das unidades coletadas, tendo encontrado a presença do antígeno Kell em 747 doações, o que corresponde a 1% das unidades coletadas. Foi realizada uma avaliação quanto a prevalência da presença do antígeno Kell em relação ao gênero dos doadores, e foi obtido um resultado de 380

amostras (51%) positivas para a pesquisa do antígeno Kell para pessoas do sexo feminino e 367 amostras (49%) em pessoas do sexo masculino (49%). Em relação à presença do antígeno Kell quanto à tipagem ABO, foi encontrado 287 amostras (38,6%) para doações com a tipagem A, 26 para doações (3,4%) com a tipagem AB, 90 para doações (12%) com a tipagem B e 344 amostras (46%) para a tipagem O. Quando realizada avaliação de positividade do antígeno Kell em relação à tipagem Rh(D) foram obtidos os seguintes resultados: 656 amostras (88%) tinham Kell em doações Rh(D) positivo e 91 amostras (12%) contendo antígeno Kell em doações Rh(D) negativo. **Conclusão:** Acreditamos que os resultados possam ser úteis, pois o antígeno Kell possui importância transfusional, e pode causar reação hemolítica tardia e doença hemolítica perinatal, sua identificação prévia se faz necessária nos doadores de sangue, evitando a transfusão e sensibilização em pacientes K negativos. De acordo com a legislação atual a imunofenotipagem para Kell, não é obrigatória, mas é indicado que os serviços de Hemoterapia tornem prioritário em pacientes em transfusão crônica (politransfundidos), em bebês e crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil para que a ocorra a seleção correta de bolsas K positivas, prevenindo a aloimunização e aperfeiçoando e agregando segurança a prática da medicina transfusional no Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1489>

DESAFIOS NA DISTINÇÃO ENTRE DOENÇA DA CRIOAGLUTININA (CAD) E SÍNDROME DA CRIOAGLUTININA (CAS): RELATO DE DOIS CASOS

ALBR Soares^{a,b}, LST Papinutto^{a,b}, K Vicenzi^{a,b}, JM Santos^{a,b}, RL Almeida^{a,b}, BB Wigderowitz^{a,b}, RDA Sgro^{a,b}, ASD Anjos^{a,b}, TA Barros^{a,b}

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A doença da crioaglutinina é um distúrbio hemolítico mediado por auto anticorpos referidos como crioaglutininas, devido a sua habilidade de reagir com os eritrócitos levando a aglutinação em temperaturas abaixo da corporal. Corresponde a aproximadamente 15% de todas as anemias hemolíticas autoimunes. **Objetivo:** Relatar dois casos de CAD/CAS de um hospital universitário no Rio de Janeiro. **Caso 1:** Mulher, 78 anos, portadora de carcinoma infiltrante de mama há 6 anos, em progressão de doença, com anemia macrocítica e plaquetopenia. Solicitada hemotransfusão e avaliação da hematologia quanto a possibilidade de infiltração medular. Hemograma com anemia macrocítica (VCM 109 fl) e trombocitopenia grave. Nos testes pré-transfusionais, a tipagem ABO mostrou grupo O, fenótipo RhD -, C-, c+, E-, e+. Teste de aglutinina direta (TAD) positivo: Poliespecífico 3+, IgG 2+, C3d 2+; pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) fracamente

positiva, com intensificação da reação a 4°C. Hematoscopia com sangue leucoeritoblástico, sendo realizada biópsia de medula óssea que mostrou infiltração por carcinoma. Submetida a novo esquema quimioterápico, apresentando melhora dos parâmetros hematimétricos e da trombocitopenia. **Caso 2:** AGB, 86 anos, em investigação de anemia, com piora progressiva, sem exteriorização de sangramento. Relato de perda ponderal de 6kg. Nega sintomas respiratórios, gastrointestinais ou geniturinários. Exames laboratoriais: anemia macrocítica (VCM 115 fl), reticulocitose com alteração dos parâmetros de hemólise e painel de anemia carencial normal. Nos testes pré transfusionais, grupo sanguíneo O, RhD-, TAD positivo poliespecífico 4+, IgG +, C3d 3+, subclasse IgG não fixadora de complemento. PAI panreativo a frio e painel a quente negativo, com amplitude térmica > 28 °C. Identificado baixo título de IgM (1:4) e especificidade pelo antígeno I. Seguiu investigação, onde tomografias evidenciaram múltiplas lesões vesicais, com cistoscopia confirmando diagnóstico de carcinoma urotelial invasor de alto grau. **Discussão:** A CAD, ou CAD primária é uma doença linfoproliferativa B monoclonal, uma entidade bem definida. Quando a presença de crioaglutininas complica um distúrbio secundário, como infecções ou neoplasias, utiliza-se o termo síndrome da crioaglutinina (CAS). Para a correta caracterização da crioaglutinina, busca-se identificar a classe do anticorpo envolvido, sendo IgM, a amplitude térmica da reação (mais importante quanto maior a amplitude, até temperaturas acima de 28°C) e a titulação, que quando igual ou maior a 1:64 sugere CAD. Existem outros testes menos disponíveis que podem diferenciar a CAD da CAS, como a eletroforese e imunofixação de proteína mostrando padrão monoclonal IgM kappa e a especificidade pelo antígeno I na membrana dos eritrócitos, características da CAD. No relato ambos pacientes possuíam neoplasia subjacente cujo tratamento resolveu a anemia hemolítica a frio, reforçando a importância de buscar causas secundárias ao identificar a presença de crioaglutininas. Na CAD, pode-se utilizar imunoterapia envolvendo rituximab, com ou sem bendamustina objetivando controlar a linfoproliferação clonal que é a base da doença, assim como inibidores da via do complemento, como o eculizumab, para inibir a hemólise intravascular. **Conclusão:** É importante a distinção entre CAD e CAS, que possuem diferentes tratamentos, além de a CAS poder ser a primeira apresentação de doença neoplásica subjacente, que pode ter elevada mortalidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1490>

ANÁLISE DO PERFIL FENOTÍPICO ERITROCITÁRIO RH E KELL DE PACIENTES ATENDIDOS PELO HEMOCENTRO REGIONAL DE LAGES, SANTA CATARINA

KV Borges^a, JRD Santos^a, EJ Schorner^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Regional Lages, SC, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil