

8. Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH, Forero A, Rosenblatt JD, Leonard JP *et al.* Phase I multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies. *Blood*. 2008;111(4):1848-54.
9. Bartlett NL. Modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(4):408-14.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 23/7/2008

Aceito: 25/7/2008

¹Professor substituto da Disciplina de Hematologia da Universidade Federal de Juiz de Fora

²Professora associada. Disciplina de Hematologia, Universidade de São Paulo

Correspondência: Abrahão Elias Hallack Neto
Av. Rio Branco 2679, Sala 714 – Centro
36010-012 – Juiz de Fora - MG
E-mail: abrahallack@ig.com.br

O futuro da aloimunização eritrocitária

The future of red cell alloimmunization

Lilian Castilho

O efeito indesejável mais grave diretamente associado às transfusões é aquele que resulta em hemólise do sangue transfundido devido a anticorpos pré-formados presentes no plasma do receptor. O significado clínico dos anticorpos antieritrocitários depende da incidência do antígeno (que pode variar em diferentes origens étnicas), da sua imunogenicidade e de situações clínicas específicas. A ocorrência de anticorpos irregulares em pacientes politransfundidos estimulou vários pesquisadores a determinar a frequência da aloimunização em populações distintas, levando em consideração as diferenças étnicas existentes entre elas, diagnóstico, idade e, os fatores de risco que levam à aloimunização.¹⁻⁴ Considerando as frequências gênicas e a incidência destes anticorpos em várias populações, Giblett¹ estimou que a probabilidade de um indivíduo produzir um ou mais anticorpos antieritrocitários é de aproximadamente 1% por unidade de sangue transfundida. A literatura apresenta vários estudos mostrando a frequência da produção de anticorpos irregulares em populações selecionadas de pacientes politransfundidos. Os anticorpos mais implicados na reação transfusional hemolítica tardia são os dirigidos contra os antígenos D, K, E, Fy^a e Jk^a.⁵

Neste fascículo da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Martins PR e colaboradores⁶ avaliaram a frequência de anticorpos antieritrocitários irregulares em pacientes politransfundidos do Hemocentro Regional de Uberaba (HRU), bem como a distribuição dos mesmos quanto à sua especificidade, cor, idade, patologia de base e número de transfusões recebidas. Eles avaliaram 23.220 pacientes transfundidos, com média de 5,7 transfusões, e observaram a ocorrência de aloimunização em 173 (0,75%), sendo que os anticorpos dos sistemas Rh e Kell foram os mais frequentes. O anti-D foi o anticorpo mais encontrado, principalmente no sexo feminino; não houve diferença em relação à etnia e a maioria dos pacientes desenvolveu aloanticorpos até a décima transfusão de concentrado de hemácias. Os pacientes que se aloimunizaram eram portadores de anemias ou doenças oncológicas ou onco-hematológicas.

Os resultados obtidos por Martins PR e colaboradores⁶ estão de acordo com os resultados descritos na literatura, com exceção do baixo índice de aloimunização por eles encontrado. Este fato, segundo os autores, é decorrente da implantação de um protocolo de utilização de sangue fenotipado para todos os pacientes que recebem transfusões crônicas no HRU. Este trabalho é muito interessante em vários aspectos, pois além de avaliar a frequência da aloimunização em pacientes politransfundidos, levando em consideração vários fatores, demonstra claramente a importância da fenotipagem eritrocitária na prevenção da aloimunização. Além disto, considerando que os anticorpos dos sistemas Rh e Kell foram os mais frequentemente encontrados, e diante da controversa ainda existente em relação aos antígenos que devemos fenotipar, fica claro que, pelo menos, a implantação da fenotipagem Rh e Kell devem ser consideradas para pacientes que recebem múltiplas transfusões.

Na prática transfusional atual, devido ao risco associado às transfusões e gestações futuras, tem-se procurado minimizar as chances de um indivíduo formar aloanticorpos antieritrocitários. A transfusão de sangue fenotipicamente compatível com os antígenos eritrocitários mais imunogênicos (D, K1, E, c, Fy^a, Jk^a, S e s) tem sido recomendada. A fenotipagem eritrocitária é essencial também na confirmação de aloanticorpos e facilita a identificação de anticorpos que podem ser formados no futuro. No entanto, os procedimentos de fenotipagem são complexos e dispendiosos e dependem da disponibilidade de anti-soros raros que, associados a outros fatores de ordem técnica, ainda dificultam a sua utilização rotineira.

Uma das grandes limitações dos procedimentos de fenotipagem e que merece a nossa atenção é a presença de hemácias do doador na circulação do paciente com transfusão recente, o que dificulta a correta identificação do perfil antigênico, impossibilitando a seleção adequada do sangue a ser transfundido e, algumas vezes, até expõe os pacientes a um maior risco da aloimunização. Nestas situações, a genotipagem de grupos sanguíneos tem mostrado ser uma excelente alternativa^{7,8} e pode ser uma ferramenta útil e eficiente.

O futuro da aloimunização eritrocitária, ou seja, da redução do índice de aloimunização e das reações hemo-

líticas, sem dúvida alguma envolve a implantação de um programa de hemácias fenotipadas na rotina transfusional. O programa de hemácias fenotipadas e, em especial, a manutenção de um estoque de sangue fenotipado, continua sendo ainda questionado devido ao custo e trabalho que demanda. A decisão da implantação do programa deve levar em consideração o índice de aloimunização nos pacientes transfundidos e a dificuldade na obtenção de sangue fenótipo compatível no momento da transfusão. Vale a pena salientar que a fenotipagem de doadores, quando realizada na rotina utilizando-se microtécnicas, muitas vezes automatizadas, leva a uma redução de custos e maior qualidade no procedimento.

Apesar de existirem ainda algumas questões não respondidas em relação à resposta imune a antígenos eritrocitários, acredito que a implantação de protocolos seguros e eficientes de fenotipagem e/ou genotipagem de grupos sanguíneos pode reduzir drasticamente os riscos de desenvolvimento de aloanticorpos em pacientes que recebem transfusão sanguínea. No futuro, a utilização de plataformas automatizadas e seguras de fenotipagem e/ou genotipagem em larga escala pode representar um grande avanço na segurança transfusional.

Referências Bibliográficas

1. Giblett ER. A critique of theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion*. 1961;1:233-8.
2. Hoeltge GA, Domen RE, Rybicki LA, Schaffer PA. Multiple red cell transfusions and alloimmunization: Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119(1):42-5.
3. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*. 1999;39(7):763-71.
4. Spielmann W, Seidl S. Prevalence of irregular red cell antibodies and their significance in blood transfusion and neonatal care. *Vox Sang*. 1974;26(6):551-9.
5. Issitt PD, Anstee DJ. *Applied blood group serology* (4th ed.). Durham (NC), Montgomery Scientific Publications, 1998
6. Martins PR, Alves VM, Pereira GA, Moraes-Souza H. Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005. *Rev bras hematol hemoter*. 2008;30(4):272-6.
7. Castilho L, Rios M, Bianco C, Pellegrino Jr, Alberto FL, Saad STO, et al. DNA based typing of blood groups for the management of polytransfused sickle cell disease patients. *Transfusion*. 2002; 42:232-8.
8. Castilho L, Pellegrino Jr J. Blood Group Genotyping. *Rev bras hematol hemoter*. 2004;26 (2):135-40.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 21/07/2008

Aceito: 22/07/2008

Correspondência: Lilian Castilho

Hemocentro – Unicamp

Rua Carlos Chagas, 480 – Barão Geraldo - Caixa Postal 6198

13081-970 – Campinas-SP – Brasil

Tel.: (19) 3521-8749; Fax: (19) 3521-8600

E-mail: castilho@unicamp.br

The importance of the detection of MRD at the end of induction chemotherapy in childhood ALL

O valor do estudo da doença residual mínima no fim da indução na LLA da infância

Irene Lorand-Metze

Pediatric ALL is one of the most curable cancers nowadays. Therefore, modern treatment protocols aim to cure the largest number of patients producing the least number of late side effects. Historically, multicentric trials stratified treatment of patients using clinical, laboratory and molecular features at diagnosis that were well-known prognostic factors. Among them, the velocity of peripheral blood and bone marrow clearance of blasts during induction therapy was recognized a long time ago as being very important in the outcome of patients.

The concept of minimal residual disease (MRD) in ALL was established in the 90s^{1,2} based on phenotypic and molecular features of the leukemic cells. The analysis of phenotypic features is based on the knowledge that neoplastic cells have over- or under-expression of antigens, asynchronous expression of maturation markers or expression of cross-lineage antigens.³ Thus it is possible to distinguish normal and neoplastic cells in about 85% of the cases of ALL. This method became well established with the development of multiparameter flow cytometry, where the concepts of "positive" and "negative" as well as "% of positive cells" were abandoned. Multiparametric analysis (using 3 or more colors) allows electronic separation of the several subsets of cells in a sample, including rare populations, by their physical and antigenic characteristics.

The state-of-the-art of flow cytometric analysis in acute leukemias are 3 color whole blood platforms that can be easily performed using a conventional one-laser flow cytometer that is available in most Brazilian centers that treat ALL. Hence, the old panels, usually containing 20-30 antibodies analysed using one or two color platforms were substituted by a few 3 or 4 color combinations thereby drastically decreasing costs and rendering this technique cheap, fast and feasible for a large number of patients in multicentric clinical trials.⁴

The work by Delbuono E *et al.*⁵ published in the current issue demonstrates the feasibility of a simple, although very sensitive, measurement of MRD during the induction treatment of pediatric ALL. The authors use a procedure similar to that developed by the St Jude Children's Hospital and validated by a group in Recife. This technique is able to detect one leukemic cell in 10⁴ peripheral blood or bone marrow cells. The presence or absence of MRD at the end of the first month of treatment of pediatric ALL is currently the most important feature to predict event-free survival of patients, and is an independent prognostic factor across all traditional ALL risk groups.