

Avaliação do perfil fenotípico eritrocitário e demanda transfusional dos pacientes portadores de neoplasias mielodisplásicas

Evaluation of the erythrocyte phenotypic profile and transfusion requirement of patients with myelodysplastic neoplasms

Rayane Deyse Alves Conserva, Alexandre Szulman, Cesar Emílio Fernandes Gonçalves, Inara Lúcia Arce, Fabio Lima Lino
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: As síndromes mielodisplásicas (SMD) ou neoplasias mielodisplásicas são doenças malignas heterogêneas das células-tronco mieloides caracterizadas por hematopoiese ineficaz e citopenias no sangue periférico. Na maioria dos casos, o suporte transfusional é parte fundamental da terapêutica, não sendo infrequentes os casos de complicações relacionadas, tendo a aloimunização eritrocitária como uma das principais e mais mórbidas. **Métodos e Objetivos:** Trata-se de estudo retrospectivo, longitudinal e observacional, visando avaliar o perfil fenotípico eritrocitário de pacientes portadores de SMD, entre os anos de 2017 a 2024, que são (ou foram) acompanhados no banco de sangue de nossa instituição; determinar a frequência de aloimunização eritrocitária e demanda transfusional ambulatorial de acordo com o subtipo de SMD e estimar sobrevida global a partir destes dados. **Resultados:** Foram elencados 91 pacientes, com mediana de 78 anos e predominio do sexo feminino. O fenótipo ABO/Rh mais comum foi A RhD+ e a fenotipagem eritrocitária mais prevalente foi R1r (classificações de Wiener). Com relação a frequência de aloimunizações, 16 pacientes apresentaram pesquisa de anticorpos irregulares e teste da antiglobulina direto positivos, sendo que o aloanticorpo mais comum foi o Anti-E. Na análise de demanda transfusional, os pacientes com excesso de blastos apresentaram maior demanda de concentrados de hemácias ($p = 0.04$) e, na sobrevida global, aqueles com maior demanda de plaquetas randômicas (20 ou mais) tiveram sobrevida menor (13 meses), com $p = 0.01$. **Conclusão:** Trazendo dados de vida real e analisando novas variáveis (por exemplo, análise de sobrevida a partir da quantidade de plaquetas recebidas), o presente trabalho procurou trazer informações que reforcem as políticas de prevenção a aloimunização (fenotipagem eritrocitária inicial RhCDE, Kell e estendida, melhora nos registros oficiais), numa tentativa de melhorar os resultados para pacientes transfundidos com SMD.

Descritores: Síndrome mielodisplásica; Transfusão de Sangue.

ABSTRACT

Introduction: Myelodysplastic syndromes (MDS) or myelodysplastic neoplasms are heterogeneous malignant diseases of myeloid stem cells characterized by ineffective hematopoiesis and peripheral blood cytopenias. In most cases, transfusion support is a fundamental part of therapy, and cases of related complications are not infrequent, with erythrocyte alloimmunization being one of the main and most morbid. **Methodology and Objectives:** This is a retrospective, longitudinal, and observational study, aiming to evaluate the erythrocyte phenotypic profile of patients with MDS, between the years 2017 to 2024, who are (or were) followed up at the blood bank of our institution; to determine the frequency of erythrocyte alloimmunization and outpatient transfusion demand according to the MDS subtype and to estimate overall survival from these data. **Results:** Ninety-one patients were included, with a median age of 78 years and a predominance of females. The most common ABO/Rh phenotype was A RhD+ positive and the most prevalent erythrocyte phenotyping was R1r (Wiener classification). Regarding the frequency of alloimmunizations, 16 patients had positive Irregular Antibody Test (IAT) and Direct Antiglobulin Test (DAT), the most common alloantibody being Anti-E. In the analysis of transfusion demand, patients with excess blasts had a higher demand for packed red blood cells ($p = 0.04$) and, in overall survival, those with a higher demand for random platelets (20 or more) had a shorter survival (13 months), with $p = 0.01$. **Conclusion:** By bringing real-life data and analyzing new variables (e.g., survival analysis based on the number of platelets received), our work sought to provide information that reinforces alloimmunization prevention policies (initial RhCDE, Kell and extended erythrocyte phenotyping, improvement in official records), in an attempt to improve the results for transfused patients with MDS.

Keywords: Myelodysplastic syndrome; Blood transfusion.

Correspondência:

Rayane Deyse Alves Conserva
E-mail: rayaneconserva@gmail.com
Data de submissão: 26/11/2024
Data de aceite: 15/04/2025

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual
“Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil

INTRODUÇÃO

A síndrome mielodisplásica (SMD) é um distúrbio hematológico clonal heterogêneo caracterizado por hematopoiese ineficaz, citopenia, displasia morfológica e predisposição à leucemia mieloide aguda (LMA). A idade média no momento do diagnóstico é de aproximadamente 70 anos e a taxa de incidência anual aumenta para 25 por 100.000 em pessoas com 65 anos ou mais¹⁻².

A maioria dos pacientes com SMD depende do suporte de transfusão de glóbulos vermelhos em decorrência da anemia, e a independência da transfusão é um resultado eficaz para novos tratamentos³. Embora as transfusões na SMD não prolonguem a vida, elas podem melhorar a qualidade de vida e evitar sintomas relacionados à anemia⁴, porém a intensidade e a duração da dependência transfusional podem trazer complicações inerentes ao procedimento, sendo a aloimunização eritrocitária uma das principais. Para o serviço de transfusão, identificar e caracterizar aloanticorpos pode ser moroso, trabalhoso e caro, causando atraso na localização de unidades compatíveis⁵.

OBJETIVOS

- Avaliar o perfil fenotípico eritrocitário de pacientes portadores da síndrome mielodisplásica, através de dados dos prontuários médicos datados de janeiro de 2017 a fevereiro de 2024, acompanhados (ou que acompanharam) no ambulatório de transfusão do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO, e a demanda transfusional ambulatorial;
- Avaliar frequência de aloimunização eritrocitária e qual aloanticorpo mais prevalente;
- Analisar sobrevida global por demanda transfusional.

MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo, longitudinal e observacional, no qual foram analisados: sexo, idade, subtipos de SMD, tipagem ABO, fenotipagem eritrocitária (Rh e Kell), aloanticorpo mais frequente, positividade para teste da antiglobulina direto (TAD) e pesquisa de anticorpos irregulares (PAI), demanda transfusional ambulatorial (hemácias e de plaquetas) e sobrevida global (considerando data do diagnóstico e data de óbito ou última consulta).

As variáveis categóricas foram descritas em porcentagem e a estatística descritiva realizada através de imagens (gráficos) e tabelas. Quando pertinente, foram estudadas com teste de chi quadrado. As variáveis numéricas escalares foram submetidas a testes de normalidade e descritas através de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Foram estudadas com o teste conveniente (paramétrico ou não paramétrico). A sobrevida foi realizada com a curva Kaplan-Meier e teste de log rank. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Características da população

Gênero e idade: A amostra foi composta de 91 pacientes, sendo 40 (44%) pertencentes ao sexo masculino e 51 (56%) ao sexo feminino. A mediana de idade foi de 78 anos.

Classificação dos pacientes pelo subtipo de SMD: Com relação ao tipo de SMD, foi observado a seguinte distribuição: 41 pacientes portadores de "Outras" formas da doença (45,1% da amostra); 7 portadores de SMD com Sideroblasto em anel (7,7%); 8 com del(5q) (8,8%); 28 com Excesso de blastos tipos I e II (30,8%) e, por fim, 7 com Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) (7,7% da amostra).

No grupo classificado como “Outras”, foram incluídos os casos de “síndrome mielodisplásica com displasia de única linhagem”; “SMD com displasia de múltiplas linhagens” e aqueles “Não classificáveis”, conforme a classificação da WHO 2016.

Resultados da imuno-hematologia e hemoterapia

Fenotipagem ABO e Rh: De acordo com a fenotipagem ABO, observamos uma prevalência do grupo sanguíneo A (35 pacientes). As demais frequências, em ordem decrescente, foram: grupo O com 33; grupo B com 6 e grupo AB com 2 pacientes. Identificou-se que 15 não foram fenotipados.

Foi observado predominância de RhD positivo (65 pacientes). O fenótipo RhD negativo ocorreu em 10 pacientes e não fenotipados totalizaram 16 casos.

Pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) e Teste da antiglobulina direto (TAD): Na pesquisa de PAI, dos 91 pacientes da amostra, 16 foram positivos (17,6%); 60 negativos (65,9%) e em 15 pacientes o teste não foi realizado (16,5%). Na pesquisa de TAD, 26 pacientes foram positivos (28,6%); 46 negativos (50,5%) e 19 não foram testados (20,9%).

Fenotipagem eritrocitária: A maioria dos doentes não tiveram fenotipagem eritrocitária realizada ao diagnóstico (50 pacientes, 55%).

Entre aqueles com testagem, o perfil fenotípico mais encontrado foi **R1r ou c+ C+ CW- e+ E- K-** (Wiener e Fisher-Race, respectivamente) com 13 pacientes (14.3%). A seguir, a distribuição dos demais pacientes é descrita:

- R1R1 / c- C+ C(w)- e+ E- K-:

11 pacientes (12.1%)

- R0R0 / c+ C- C(w)- e+ E- K-:
9 pacientes (9.9%)
- R2r / c+ C- C(w)- e+ E+ K-:
4 pacientes (4.4%)
- R1R2 / c+ C+ C(w)- e+ E+ K-:
3 pacientes (3.3%)
- R2R2 / c+ C- C(w)- e- E+ K-:
1 paciente (1.1%)

Aloanticorpos: 0 aloanticorpo mais encontrado foi o **anti-E**, em 6 pacientes.

Os demais aloanticorpos encontrados e sua frequência (em ordem decrescente) foram:

- Anti-c: 5 pacientes
- Anti-D: 3 pacientes
- Anti-C: 1 paciente
- Anti-e: 1 paciente

Demanda de concentrados de hemácias:

A demanda total da população estudada foi de 1652 concentrados de hemácias. De acordo com grupos:

- 24 pacientes (26,4%) não receberam transfusão de hemácias
- 16 (17,6%) receberam 1 a 5 concentrados
- 10 (11%) receberam 6 a 10
- 4 (4,4%) receberam 11 a 15
- 10 (11%) receberam 16 a 20
- 27 (29,7%) receberam 20 ou mais cada

Demanda de concentrados de plaquetas: A demanda total foi de 1.274 unidades de plaquetas randômicas. Na análise por grupos:

- 58 pacientes (63.7% da amostra) não apresentaram demanda
- 9 pacientes (9.9%) receberam 1 a 10

- 9 pacientes (9.9%) receberam 11 a 20
- 15 pacientes (16.5%) receberam mais de 20 unidades cada

Demandas de concentrados de hemácias conforme tipo de SMD: Pacientes com SMD com excesso de blastos (isoladamente) apresentam maior demanda de concentrado de hemácias proporcionalmente, com p de 0.04.

Quadro 1: Demanda de hemácias pelo tipo de SMD:

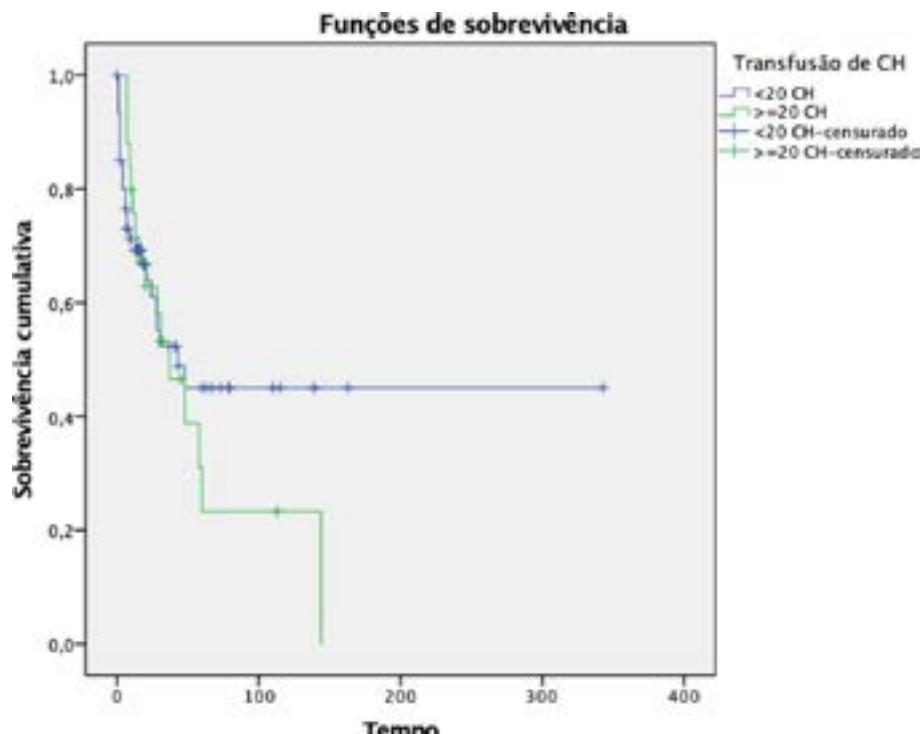
Concentrados de hemácias	Classificação					p (Teste de Fisher)
	Sideroblastos em anel	Del (5q)	Aumento de blastos	LMMC	Outras	
zero (n=24)	2	0	4	2	16	
1-5 (n=16)	0	1	6	2	7	
6-10 (n=10)	1	1	3	0	5	0,04
11-15 (n=4)	0	0	1	2	1	
16-20 (n=10)	1	1	7	0	1	
>20 (n=27)	3	5	7	1	11	

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Análise de sobrevida

Sobrevida global conforme transfusões de hemácias: A mediana de sobrevida para os pacientes que receberam menos que 20 concentrados foi de 43 meses, enquanto que aqueles pacientes que receberam 20 ou mais foi de 37 meses. As curvas de sobrevida não diferiram, com p de 0,47 (log-rank).

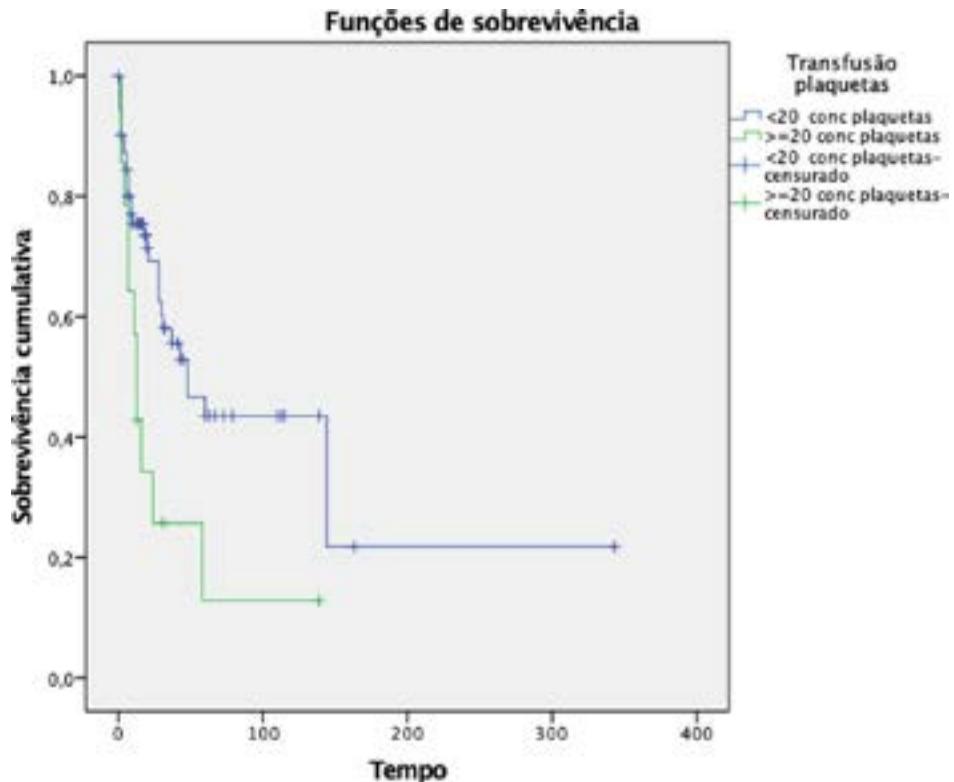
Imagen 1: Sobrevida de acordo com demanda de hemácias



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Análise de sobrevida global conforme transfusões de plaquetas: A mediana de sobrevida global para pacientes que receberam menos que 20 concentrados de plaquetas foi de 48 meses, e para os que receberam 20 ou mais foi de 13 meses com p de 0,01 (log-rank).

Imagen 2: Sobrevida de acordo com demanda de plaquetas



Fonte: elaborado pelos autores (2024)

DISCUSSÃO

Existem sólidos dados que asseguram a importância da realização da fenotipagem eritrocitária em pacientes com síndromes mielodisplásicas sob regime de transfusão crônica. Lin et al. (2016) demonstraram que, em uma instituição canadense onde foi adotada uma política profilática de pesquisa dos抗ígenos eritrocitários para esse grupo (RhCE e K) e transfusão de hemácias compatíveis, as taxas de aloimunização foram reduzidas para 11% contra 23% nos serviços que não a realizaram⁵⁻⁹.

Quanto a sensibilização, Rydén et al. (2023) em seu trabalho sobre transfusão de hemácias em pacientes com SMD, destacam que mais de 8 transfusões de hemácias/ano foram fatores de risco para aloimunização comparado com pacientes que receberam 1-4 unidades⁸. Da mesma forma, o anti-E foi o mais encontrado nos pacientes analisados, dado este corroborado por outros trabalhos^{4,7-8,10}, mesmo quando consideradas populações etnicamente distintas, como a coreana⁴.

Na análise de sobrevida global, Harnan et al (2016)¹⁰ publicaram uma metanálise e revisão sistemática incluindo 55 estudos demonstrando que, quando comparados com os pacientes dependentes de transfusão de concentrados de hemácias, aqueles independentes transfusionais tiveram 59% menor risco de morte¹⁰. Na literatura, ainda carecem de estudos que façam esta análise de sobrevida conforme demanda de plaquetas na síndrome mielodisplásica.

CONCLUSÃO

No presente estudo, foi realizada a análise sobre o perfil fenotípico eritrocitário, a incidência de aloimunização, a demanda transfusional e o impacto desta sobre a sobrevida global de pacientes com síndrome mielodisplásica seguidos no ambulatório de Hemoterapia de uma instituição de referência, o Hospital do Servidor Público Estadual

"Francisco Morato de Oliveira", em São Paulo. Muitos questionamentos sobre como evitar a aloimunização em pacientes cronicamente transfundidos permanecem, mas trazendo dados de vida real, nosso trabalho procurou trazer informações que reforcem as políticas preventivas já instituídas a fim de melhorar os resultados para essa população tão específica.

REFERÊNCIAS

1. Lee P, Yim R, Yung Y, Chu HT, Yip PK, Gill H. Molecular targeted therapy and immunotherapy for myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10232.
2. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: a review. *JAMA.* 2022;328(9):872-80.
3. Balitsky A, Arnold D. Transfusion thresholds in myelodysplastic syndrome—Helping patients live better. *Transfusion.* 2022;62(7):1313–14.
4. Kim HY, Cho EJ, Chun S, Kim KH, Cho D. Read blood cell alloimmunization in Korean patients with myelodysplastic syndrome and liver cirrhosis. *Ann Lab Med.* 2018;39(2):218-22.
5. Lin Y, Sakin A, Wells RA, Lenis M, Mamedov A, Callum J, Buckstein R. Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Vox Sang.* 2017;112(1):79–86.
6. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LY, Hague S, Nath L, et al. Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2017;102(12):2021-29.
7. Guelsin GA, Rodrigues C, Visentainer JE, Campos PM, Traina F, Gilli SC, et al. Molecular matching for Rh and K reduces red blood cell alloimmunisation in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Transfus.* 2014;13(1):53–58.
8. Rydén J, Clements M, Wikman A, Hellstrom-Lindberg E, Edgren G, Höglund P. Red blood cell alloimmunization in myelodysplastic syndromes: associations with sex, DAT-positivity, and increased transfusion needs. *Transfusion.* 2023;63(11):2040–51.
9. Leisch M, Weiss L, Lindlbauer N, Jungbauer C, Egle A, Rohde A, et al. Red blood cell alloimmunization in 184 patients with myeloid neoplasms treated with azacitidine – A retrospective single center experience. *Leuk Res.* 2017;59:12–19.
10. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, Kulasekararaj A. Association between transfusion status and overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic literature review and meta-analysis. *Acta Haematol.* 2016;136(1):23–42.