

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
INSTITUTO NAOUM DE HEMATOLOGIA

MARIANA PATANÉ TODARO

**A EXISTÊNCIA DO RH NULO
SANGUE DOURADO**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2023

MARIANA PATANÉ TODARO

**A EXISTÊNCIA DO RH NULO
SANGUE DOURADO**

Trabalho de Conclusão do Curso de Pós Graduação lato sensu em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia como requisito para obtenção do Título de Especialista em Hematologia.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2023

RESUMO

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica que visa discutir a morfologia normal dos eritrócitos, sua fisiologia e sobre a importância dos dois principais sistemas de tipagem mais utilizados na identificação de marcadores, como o sistema ABO e o sistema Rh.

Nesta discussão iremos aprofundar sobre o sistema Rh e como ocorre o tipo raro neste sistema chamado RH nulo ou sangue dourado. Toda sua prevalência e consequências para os portadores.

Palavra chave: morfologia dos eritrócitos. sistemas ABO e RH. tipo sanguíneo raro Rh nulo.

ABSTRACT

The present work is a bibliographic research aimed at discussing the normal morphology of erythrocytes, their physiology, and the importance of the two main blood typing systems commonly used in marker identification: the ABO system and the Rh system.

In this discussion, we will delve into the Rh system and the occurrence of a rare blood type within this system, known as Rh null or golden blood. We will explore its prevalence and the implications for individuals who possess this blood type.

Keywords: erythrocyte morphology, ABO and Rh systems, rare blood type Rh null.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
1.1	Morfologia dos Eritrócitos.....	6
1.2	Antígenos dos Eritrócitos	10
1.3	Sistema ABO.....	11
1.4	Sistema RH.....	12
2	DISCUSSÃO.....	14
2.1	Consequências do RH nulo.....	15
3	CONCLUSÃO	17
	REFERÊNCIAS	18

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura da Hemoglobina	8
Figura 2- Eritropoiese	9
Figura 3- Ciclo vital dos Eritrócitos	10

1 INTRODUÇÃO

1.1 Morfologia dos Eritrócitos

Os eritrócitos também denominados como hemácias, são células bicôncavas com halo central devido a sua biconcavidade, anucleadas e com diâmetro 6-8 μm , que contêm hemoglobina, sua função é transportar oxigênio e dióxido de carbono.

Essas células são produzidas na medula óssea a partir da stem cells, predominantemente em ossos chatos nos adultos e em crianças em quase todos os ossos, incluindo os ossos longos.

Durante sua maturação na medula óssea o eritrócito perde o seu núcleo e outras organelas, não possuindo, portanto, a capacidade de renovar os sistemas enzimáticos, proteínas estruturais, lipídios e polissacarídeos. Possuindo um tempo de vida de aproximadamente 120 dias. Após esse período sua membrana se torna rígida, sendo incorporada pelo sistema retículo-endotelial por macrófagos no baço, fígado e em pequena proporção na própria medula óssea, seus componentes são reaproveitados.

A quantidade de hemácias em indivíduos sadios é na ordem de 3 a 4 milhões por decilitro de sangue.

Sua estrutura consiste em bicôncava é extremamente flexível possibilitando a passagem por pequenos capilares onde são realizadas as trocas gasosas. As proteínas da membrana incluem a espectrina e a anquirina, que estabilizam a membrana mantendo a forma e a elasticidade.

A hemoglobina é uma proteína globular quaternária que apresenta quatro subunidades polipeptídicas, as globinas são formadas por duas cadeias alfa e duas do tipo beta, estando presente em diferentes quantidades ao longo da vida. Os valores considerados normais são: hemoglobina A1 95% a 98% em indivíduos adultos; hemoglobina A2 2% a 3% em indivíduo adulto; hemoglobina F é encontrada no feto, por este motivo é chamada de hemoglobina fetal, quando este chega ao oitavo mês apresenta cerca de 1% dessa hemoglobina, no adulto apenas 0,5 a 1% das hemoglobinas.

O grupo heme possibilita a capacidade da hemoglobina em ligar-se ao oxigênio e dióxido de carbono, este é composto por quatro anéis pirrólicos ligados entre si por um átomo de ferro. O átomo de ferro liga-se aos quatro nitrogênios no centro do anel protoporfirínico, este fica localizado em uma bolsa hidrofóbica na estrutura da molécula de globina, que protege da oxidação de ferro ferroso (Fe^{++}) a ferro férrico (Fe^{+++}), somente o estado de oxidação +2 pode ligar-se ao oxigênio. A hemoglobina também transporta H^+ e CO_2 , além do O_2 , esta ligação ocorre de forma cooperativa, mas depende do pH e do CO_2 . O H^+ e CO_2 promovem a liberação do O_2 , da mesma forma ocorre o inverso. Esta afinidade é também regulada por fosfatos orgânicos, tais como o 2,3-difosfoglicerato. O que resulta em uma menor afinidade para o oxigênio na hemoglobina.

A membrana dos eritrócitos é composta por dupla camada de fosfolípídeo, intercaladas por pontes de colesterol e uma pequena quantidade de glicolípídeo (ceramida), na proporção de 52% de proteínas, 40% de lipídeos e 8% de carboidratos. Presença de canais proteicos dependente e independente de energia, permeabilidade à água e íons como HCO_3^- e Cl^- . Os canais dependentes de energia possuem bomba

de Na^+ e K^+ e bomba de Ca^{2+} , com função de manutenção de níveis de Ca^{2+} intracelular que a morfologia e flexibilidade celular.

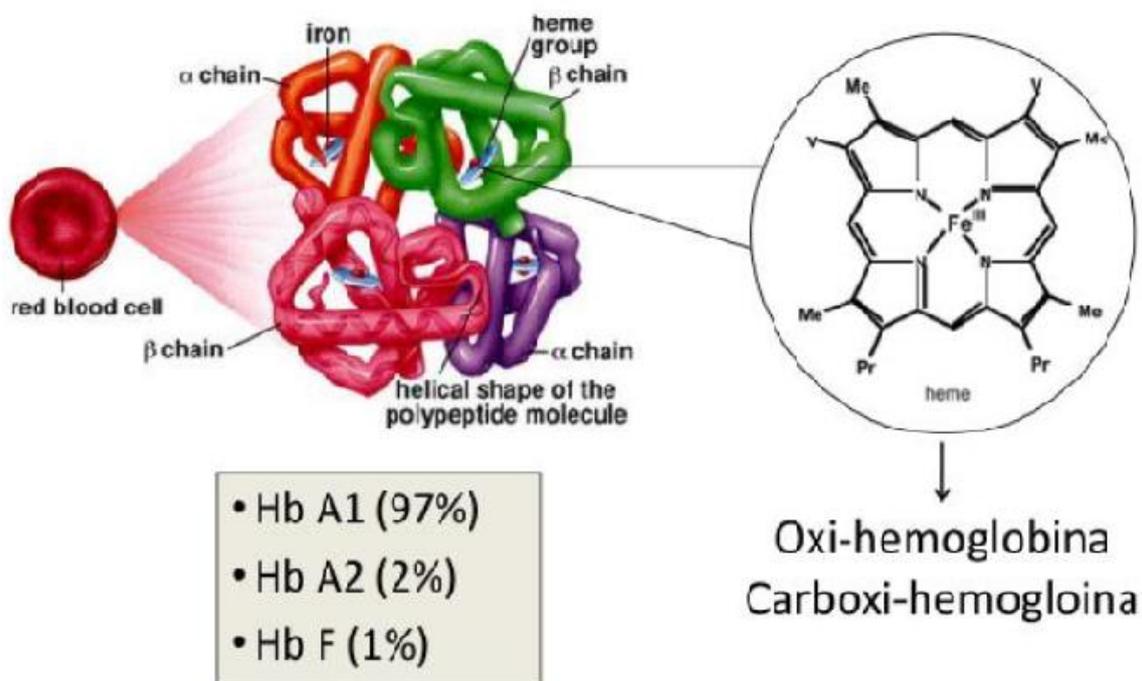
Na região intramembrana possui a presença de proteínas integrais ancoradas ao citoesqueleto. São formados por espectrina, anquirina e actina também responsáveis pela elasticidade e integridade da membrana.

Os componentes internos dos eritrócitos são: enzimas, íons, glicose, água e hemoglobina.

O metabolismo dos eritrócitos depende de duas vias de degradação anaeróbica de 90% da glicose ou via das pentoses que degrada 5 a 10 % da glicose. As duas vias têm como função a produção de ATP e NADPH.

Figura 1- Estrutura da Hemoglobina

✓ FUNÇÃO: Transporte de O_2 e CO_2 (HEMOGLOBINA)



Fonte: <https://slideplayer.com.br/slide/3642861/>

A eritropoiese ocorre entre o 1º ao 2º mês no útero no mesoderme do saco vitelino, no 2º mês a hematopoiese move-se para o fígado (e

baço), no 5º mês e na vida adulta ocorre na medula óssea que se torna o órgão predominante das células sanguíneas.

As fases da diferenciação eritrocitária são: proeritroblasto, eritroblasto basofílico, eritroblasto policromático, eritroblasto ortocromático, reticulócito e eritrócito.

Figura 2- Eritropoiese



Eritropoiese

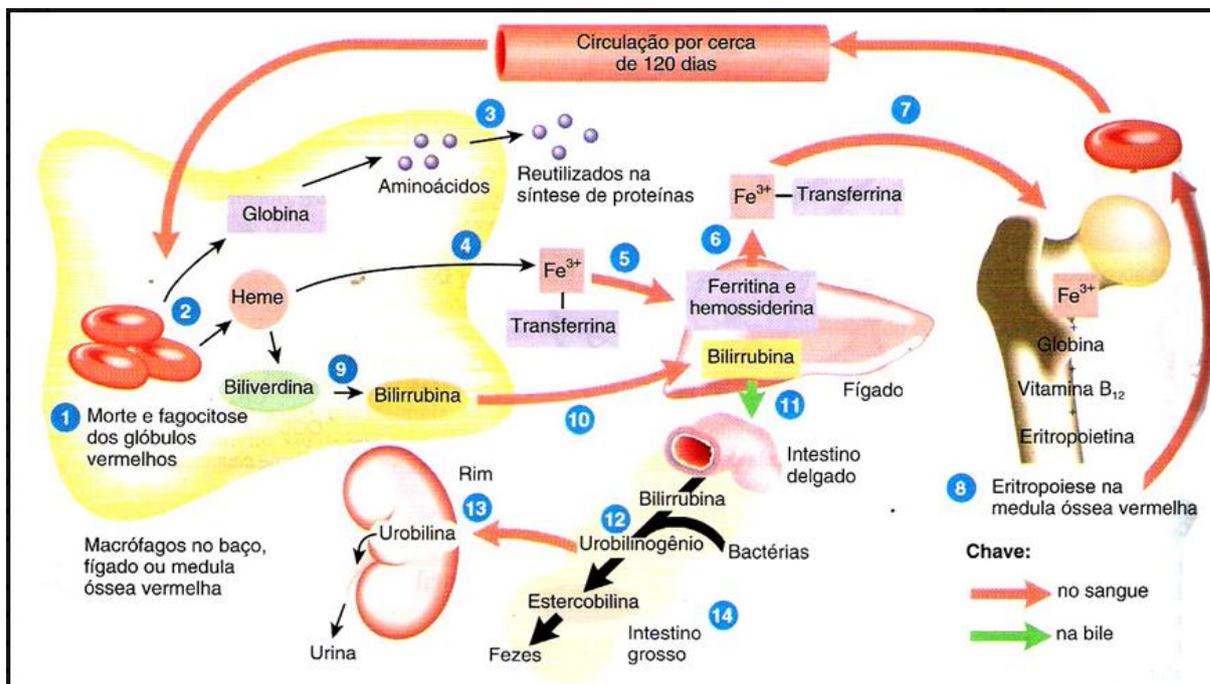
- Formação leva entre 7 e 10 dias;
- Ocorre na Medula Óssea;
- Estimulada pela Eritropoetina;
- Aproveita restos de hemácias destruídas;
- É preciso Ferro e vitamina B12.

Proeritroblasto Eritroblasto basófilo Eritroblasto policromático Eritroblasto ortocromático Reticulócito Hemácia

O diagrama ilustra o processo de eritropoiese em seis etapas. Cada etapa é representada por um ícone circular com uma imagem microscópica correspondente e um rótulo em português. As etapas são: Proeritroblasto (célula com núcleo grande e nucleólo), Eritroblasto basófilo (célula com núcleo denso e granulações azuis), Eritroblasto policromático (célula com núcleo denso e granulações azuis), Eritroblasto ortocromático (célula com núcleo denso e granulações azuis), Reticulócito (célula com núcleo denso e granulações azuis) e Hemácia (célula madura com núcleo denso e granulações azuis).

Fonte: <https://pt.slideshare.net/Mahlana/hemcias>

Figura 3- Ciclo vital dos Eritrócitos



Fonte: <http://faqbio.blogspot.com/2012/06/por-dentro-do-corpo-humano-hemacias.html>

1.2 Antígenos dos Eritrócitos

São estruturas localizadas nas superfícies dos eritrócitos, hoje são conhecidos mais de 250 e estão organizados em 29 sistemas de grupos sanguíneos reconhecidos pela Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT), são estruturas macromoleculares localizados na membrana extracelular, suas funções podem ser de proteína estruturais, transporte, receptores de moléculas de adesão, enzimática, complemento, proteínas regulatórias, e também podem exercer mais de uma função. Para isto, até o momento já foram identificados 989 alelos e 39 genes de grupos sanguíneos.

1.3 Sistema ABO

O sistema ABO foi o primeiro sistema de grupos sanguíneos descrito por Landsteiner em 1900, que nomeou os antígenos com A, B e C (posteriormente renomeado como O), e alguns anos depois Decastello descobriu o fenótipo AB. Em 1910 Von Dungern e Hirschfeld confirmaram que a herança genética do A e B seguia as leis de Mendel, com a presença de A e B como dominantes.

O gene ABO localiza-se no braço longo do cromossomo 9, foram definidos 4 genes: A1, A2, B, e O. Esses genes codificam a produção de duas enzimas glicosiltransferases A e B. O gene O não produz transferase ativa.

Estes antígenos não são restritos à membrana das hemácias, mas também estão presentes na saliva, outros fluídos corporais, na maioria das células endoteliais e epiteliais.

Os anticorpos do sistema ABO estão ausentes no nascimento e são detectáveis após os quatro meses de idade, existem várias teorias propostas para o seu aparecimento que consiste em heteroimunização, estes anticorpos são potentes IgM ou IgG e determinam forte aglutinação direta com hemácias A ou B e são capazes de ativar a cascata de complemento até o C9, levando à hemólise aguda intravascular.

Anti-A: ocorre naturalmente no soro de todos os indivíduos do Grupo B.

Anti-B: ocorre naturalmente no soro de todos os indivíduos do Grupo A.

Anti-AB: ocorre naturalmente no soro de todos os indivíduos do Grupo O.

1.4 Sistema RH

O fator Rh é um importante antígeno composto por glicoproteína Rh50 e os polipeptídios Rh30, presente ou não na superfície das hemácias, hoje são conhecidos mais de 49 antígenos e seus principais são os D, d, C, c, E, e, sendo o mais antigênico o D.

Os indivíduos que possuem o antígeno D são denominados Rh positivo e os que não expressam Rh negativo, os dois genes envolvidos na sua presença (RHD E RHCE), estão localizados no braço curto do cromossomo 1. O gene SMP1 está relacionado com a expressão deste na membrana eritrocitária.

O sistema Rh tem um grande interesse clínico, visto que pessoas que não possuem a expressão deste em sua membrana desenvolve destruição eritrocitária imunomediadas (reação transfusional) e doença hemolítica perinatal.

A expressão dos antígenos Rh da superfície dos eritrócitos depende da presença da glicoproteína Rh associada a RhAG, presente no cromossomo 6.

As proteínas RhD, RhCE e RhAG são proteínas de membrana integrais, atravessam a membrana eritrocitária 12 vezes e estão associadas em um complexo Rh. Suas funções estão ligadas as estruturais, transportadores, receptores e moléculas de adesão, enzimas, proteínas controladoras do complemento e outras.

A descoberta do sistema Rh ocorreu pelos cientistas Landsteiner e Wiener que identificaram pela primeira vez a presença do antígeno em 1940, isto ocorreu quando realizaram um experimento utilizando macaco da espécie Rhesus, onde foi introduzido amostra sanguínea em coelhos e cobaias, estes foram sensibilizados pelas hemácias destes macacos após a sensibilização dessas cobaias eram utilizados os anticorpos

denominados anti-Rh e que eram capazes de aglutinar as hemácias dos macacos Rhesus.

Os indivíduos que apresentaram o fator Rh passaram a ser designados Rh+, o que geneticamente acreditava-se corresponder aos genótipos RR ou Rr, já os indivíduos que não apresentam o fator Rh foram designados Rh- e apresentavam o genótipo rr, então considerados geneticamente recessivos.

2 DISCUSSÃO

O Rh nulo (Rh null) ou sangue dourado é o tipo sanguíneo mais raro, estima-se que exista apenas 40 a 60 indivíduos no mundo. Este tipo não apresenta nenhum tipo de antígeno Rh na superfície das suas hemácias, ele foi descoberto em 1961 em uma mulher australiana. Para ocorrer tamanha raridade os dois genitores devem ser portadores dessa mutação no gene RHCE, denominado de autossômica recessiva.

O sistema do grupo sanguíneo Rh tem 49 antígenos, essas proteínas podem levar a formação de anticorpos capazes de interagir com os eritrócitos, o mais importante é o RhD, quando um indivíduo é dito Rh positivo este apresenta essa proteína em seus eritrócitos, 85% da população possuem essa proteína, os indivíduos Rh negativos não apresentam essa proteína.

Os indivíduos que apresentam fenótipo de RH nulo são de dois tipos: tipo regulador (RHNR) e(RHNA) decorrentes de mecanismos genéticos distintos.

O tipo regulador ocorre por mutação no gene RHAG(180297), que codifica a glicoproteína Rh50 que é fundamental para a disposição de superfície dos antígenos de superfície RH.

O tipo amorfo surge de mutações no próprio locus RH que não expressam o próprio RH. No locus Rh contém RH(111680) e genes RHCE presentes no cromossomo 1p36-p34.

Para existir o fenótipo RH nulo portanto devem ser silenciados 4 genes. A ausência do antígeno D, que é produzido pelo gene RHD, é comum, sendo o fenótipo D-negativo podendo ser resultado da deleção ou alteração genética do próprio gene RHD.

Em pessoas com RH nulo surgem mutações inativadoras em RHAG em um fundo D negativo.

Este tipo sanguíneo pode aparecer de forma espontânea, resultado de uma mutação genética, o que é visto de forma mais comum em RHAG, que codifica a glicoproteína associada ao RH. Esta mutação pode estar associada a uma doença chamada de estomatocitose hereditária, essas pessoas podem apresentar uma anemia leve e outras anemias ao longo da vida.

Suas principais causas são: casamento consanguíneo; Genes autossômicos (genes anormais que tem traços de doença transmitido pelas famílias); alterações ou exclusão completa de certos genes que são RHD, RhCE e RHAG.

2.1 Consequências do RH nulo

As alterações fenotípicas podem levar a diversas anomalias na estrutura dos eritrócitos que podem apresentar aumento na destruição das hemácias por estas apresentarem estrutura mais frágil, já que por sua ausência total da glicoproteína Rh, que está envolvida em diversas funções nos eritrócitos, na membrana eritrocitária, a proteína Rh, juntamente à glicoproteína associada ao Rh (RhAG/RH50), codificada por outro gene localizado no cromossomo 6p12-p21, formam o chamado complexo Rh22. Esse complexo Rh é firmemente ligado ao citoesqueleto da membrana eritrocitária.

Essa expressão na membrana depende da glicoproteína RhAg funcional, portanto quando ocorre a ausência da RH50, os antígenos D, C, c, E, não são expressos sendo denominados RH nulo.

Além disso as proteínas Rh e RhAg por serem parecidas a outras proteínas parecem estar envolvidas no transporte de amônia e supõe-se também nos gases O₂ e CO₂.

Por esta razão a ausência do Rh na membrana dos eritrócitos o indivíduo com essa alteração são mais propensos a desenvolverem anemia hemolítica de leve a moderada, e seus eritrócitos possuem morfologia em eliptócitos, esferócitos, equinócitos, e também possuem maior fragilidade osmótica com aumento de permeabilidade a cátions.

Os anticorpos formados, que podem ser uma gama direcionados ao Rh de eritrócitos por esses indivíduos, são extremamente reativos, em especial o anti-Rh29 que reage contra qualquer eritrócito, estando ligado a reação transfusional grave e doença hemolítica perinatal.

3 CONCLUSÃO

No mundo hoje estima-se que apenas 1 em cada 6 milhões possuem este tipo sanguíneo, atualmente são conhecidos apenas 44 casos confirmados, no Brasil até o momento parece existir apenas 2 indivíduos com este raro tipo sanguíneo, outras pessoas estão espalhadas pelos países Colômbia, Brasil, Japão, Irlanda e Estados Unidos.

Segundo a Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT), para ser considerado um tipo sanguíneo raro este deve ocorrer quando a frequência é de ($<1:1000$).

Os indivíduos que possuem esta forma tão rara sanguínea não podem receber sangue de qualquer doador, ao não ser das próprias pessoas que possuem essa raridade, por este motivo estes portadores são aconselhados a manterem doações de seu próprio sangue, caso em algum momento necessitam de transfusões. Também são aconselhados a doarem seu sangue às pessoas pelo mundo que possuem esse mesmo tipo raro, chamado de sangue dourado.

No Brasil existe O GUIA NACIONAL DE CADASTRO DE SANGUE RARO, onde essas pessoas são mantidas cadastradas e conseguem manter atualizado seu próprio estoque de bolsa para autotransfusão e para doações.

REFERÊNCIAS

- BATISSOCO, Ana Carla ; NOVARETTI, Marcia C. Zago . Aspectos moleculares do Sistema Sangüíneo ABO. **Scielo**, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/Kr7Gxk6j9Mbw7Bgv9kBbxhM/#>. Acesso em: 08 jul. 2023.
- BONIFÁCIO, Silvia L.; NOVARETTI, Marcia C. Zago. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. **Scielo**, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/C9QgymFQWwS6JsdLkH4Ncmp/?format=pdf>. Acesso em: 12 jul. 2023.
- BRASIL, Ministério Da Saúde. Guia do Cadastro Nacional de Sangue Raro. **Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Departamento de Atenção Especializada e Temática**, 2022. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_cadastro_nacional_sangue_raro.pdf. Acesso em: 30 jun. 2023.
- CÂMARA, Brunno. Hemoglobina e Grupo Heme. **Biomedicina Padrão**, 2011. Disponível em: <https://www.biomedicinapadrao.com.br/2011/12/hemoglobina-e-grupo-heme.html#:~:text=O%20principal%20papel%20da%20hemoglobina,por%20um%20%C3%A1tomo%20de%20ferro>. Acesso em: 28 jun. 2023.
- DIAS, Marcos Correa. CÉLULAS DO SANGUE E HEMATOPOIESE. **Slide player**, 2015. Disponível em: <https://slideplayer.com.br/slide/3642861/>. Acesso em: 10 jul. 2023.
- DO CARMO, Livia Lourenço. Hemácias. **KenHub**, 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/hemacias>. Acesso em: 05 jul. 2023.
- NAOUM, Paulo Cesar. **Doenças dos Eritrócitos**. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2004.
- NAOUM, Paulo Cesar; NAOUM, Flávio Augusto. **Hematologia Laboratorial: Eritrócitos**. 2. ed. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2008.
- NARDOZZA, Luciano M. M.; SZULMAN, Alexandre ; BARRETO, Jose A. ; JUNIOR, Edward A. ; MORON, Antonio F. . Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. **Scielo**, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/BB8fpp4Gb9y3SVChyHwMDps/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 08 jul. 2023.
- SANTOS, Vanessa Sardinha Dos. Sistema ABO. **Brasil Escola**, 2023. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/sistema-abo.htm>. Acesso em: 20 jul. 2023.

STUMPF, Anne M. . RH-NULO, TIPO REGULADOR; RHNR. **Omim**, 2023.
Disponível em: <https://www.omim.org/entry/268150#creationDate>. Acesso em: 08 jul.
2023.