

FENÓTIPOS INCOMUNS DO SISTEMA ABO/Rh: VOCÊ REALMENTE NÃO É FILHO DE UM DE SEUS PAIS?

UNCOMMON ABO/Rh BLOOD TYPES: ARE YOU REALLY NOT THE CHILD OF ONE OF YOUR PARENTS?

VALENSUELA, Larissa Franco¹; MORAES, Ana Beatriz Cruz¹; ORTEGA, Manoela Marques²;

Graduandos do curso de Biomedicina, Universidade São Francisco¹

Professora do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco²

larissa.valensuela@mail.usf.edu.br

ana.beatriz.moraes@mail.usf.edu.br

RESUMO. O sistema ABO é uma classificação do sangue humano que define quatro tipos principais, A, B, AB e O, a qual foi baseada na presença ou ausência dos antígenos ou aglutinogênios A e B na superfície dos eritrócitos. Em contraste, no plasma sanguíneo há substâncias aglutinadoras conhecidas como anticorpos ou aglutininas anti-A e anti-B. Desta forma, sangue do tipo A apresenta antígeno A e anticorpo anti-B; sangue do tipo B apresenta antígeno B e anticorpo anti-A; sangue do tipo AB apresenta antígenos A e B e nenhum dos anticorpos; sangue do tipo O, não apresentam nenhum dos antígenos, mas ambos os anticorpos anti-A e -B. Além disso, o sistema ABO inclui a classificação do fator Rh, que determina se o sangue é Rh positivo (Rh+), devido a presença do antígeno RhD na superfície dos eritrócitos ou Rh negativo (Rh-), pela ausência do antígeno RhD. Ainda, existem quatro tipos principais de sangue baseados na combinação de três alelos: A (genótipos $I^A i$ ou $I^A I^A$), B (genótipos $I^B i$ ou $I^B I^B$), AB (genótipo $I^A I^B$) e O (genótipo ii), e cada um deles pode ser Rh+ ou Rh-. Além desses tipos sanguíneos convencionais, existem fenótipos incomuns resultantes de mutações genéticas que afetam os antígenos A e B. Nos fenótipos incomuns Bombay e Para-Bombay, as hemácias não expressam ou expressam parcialmente os antígenos A e B na superfície, respectivamente. Entretanto, diferentemente dos indivíduos com sangue tipo O convencional, essas pessoas não produzem anticorpos naturais anti-A e anti-B no plasma e em casos de transfusões de sangue, essas pessoas apenas recebem sangue de doadores com os mesmos fenótipos raros. Os fenótipos B^(A) e Cis-AB são caracterizados pela expressão simultânea dos antígenos A e B nas hemácias, resultante de diferentes mutações, criando uma classificação de tipo sanguíneo única, uma vez que os anticorpos anti-A e anti-B podem estar presentes no plasma, embora em níveis mais baixos ou menos agressivos do que em

indivíduos com os tipos sanguíneos A ou B convencionais. Além destes, há fenótipos incomuns para o fator Rh, incluindo o Rh nulo (ausência completa do antígeno RhD), variantes modificadas do antígeno RhD e subgrupos Rh com diferentes antígenos e variações nos antígenos RhCE (C e E). Outra ocorrência rara é o quimerismo sanguíneo, na qual um indivíduo possui duas linhagens sanguíneas genéticas distintas devido a mutações ou transplantes de células-tronco e gemelidade monozigótica. Dada a raridade desses fenótipos incomuns, a identificação precisa do tipo sanguíneo é crucial para garantir a compatibilidade nas transfusões sanguíneas.

Palavras-chave: Sistema ABO; antígenos sanguíneos, fator Rh; incompatibilidade; fenótipos raros; compatibilidade transfusional; quimerismo sanguíneo.

ABSTRACT. The ABO system is a classification of human blood that defines four main types: A, B, AB, and O. This classification is based on the presence or absence of antigens or agglutinogens A and B on the surface of red blood cells. In contrast, blood plasma contains agglutinating substances known as antibodies or anti-A and anti-B agglutinins. Accordingly, type A blood has antigen A and anti-B antibodies, type B blood has antigen B and anti-A antibodies, type AB blood has both antigens A and B with no antibodies, and type O blood lacks both antigens but has both anti-A and anti-B antibodies. Additionally, the ABO system includes the Rh factor classification, determining whether blood is Rh positive (Rh+) due to the presence of the RhD antigen on red blood cell surfaces or Rh negative (Rh-) due to the absence of the RhD antigen. There are four main blood types based on the combination of three alleles: A (genotypes $I^A i$ or $I^A I^A$), B (genotypes $I^B i$ or $I^B I^B$), AB (genotype $I^A I^B$), and O (genotype ii), each of which can be Rh+ or Rh-. In addition to these conventional blood types, there are rare phenotypes resulting from genetic mutations affecting the A and B antigens. In the rare Bombay and Para-Bombay phenotypes, red blood cells either do not express or partially express A and B antigens on the surface, respectively. Unlike individuals with conventional type O blood, these individuals do not naturally produce anti-A and anti-B antibodies in the plasma. In cases of blood transfusions, individuals with these rare phenotypes can only receive blood from donors with the same rare phenotypes. B(A) and Cis-AB phenotypes are characterized by the simultaneous expression of A and B antigens on red blood cells, resulting from different mutations. This creates a unique blood type classification, as anti-A and anti-B antibodies may be present in the plasma, albeit at lower levels or with less aggression than in individuals with conventional A or B blood types. In addition to these, there are rare Rh factor phenotypes, including Rh null (complete absence of

the RhD antigen), modified RhD antigen variants, and Rh subgroups with different antigens and variations in RhCE (C and E) antigens. Another rare occurrence is blood chimerism, where an individual has two distinct genetic blood lineages due to mutations or stem cell transplants and monozygotic twinning. Given the rarity of these uncommon phenotypes, accurate blood type identification is crucial to ensure compatibility in blood transfusions.

Keywords: ABO System; Blood Antigens; Rh Factor; Incompatibility; Rare Phenotypes; Transfusion Compatibility; Blood Chimerism.

INTRODUÇÃO

Em 1900, o médico austríaco Karl Landsteiner, notou que ao misturar amostras de sangue de pessoas diferentes, em alguns casos, ocorria uma intensa reação que levava à destruição das hemácias e ampla formação de coágulos, surgindo pela primeira vez o conceito de sangue compatível e sangue incompatível. Desta forma, Landsteiner descreveu três tipos de sangue, chamados tipo A, tipo B e tipo O (ou tipo zero), dando origem à classificação ABO dos grupos sanguíneos. Essa descoberta rendeu a Landsteiner o prêmio Nobel de Medicina em 1930. Dois anos depois, um quarto grupo sanguíneo foi identificado denominado tipo AB, formando, assim, os 4 grupos sanguíneos atualmente utilizados no sistema ABO (Batissoco & Novaretti, 2003). O locus ABO está localizado no braço longo do cromossomo 9 e é responsável por expressar os antígenos de carboidratos A e B, conhecidos como glicotransferases A e B, presentes nas membranas das hemácias, linfócitos, plaquetas, células sinusoidais do baço, células endoteliais capilares venular e arterial, células da mucosa gástrica e nas células estromais da medula óssea. Ainda, os antígenos A e B podem ser encontradas em secreções como urina, saliva e leite (Schenbel-Brunner et al., 2000). O sistema ABO apresenta também dois anticorpos plasmáticos, anti-A e anti-B, os quais se expressam apenas depois do nascimento (Mattos & Moreira, 2004).

As frequências dos grupos sanguíneos ABO variam de acordo com a etnia, mas globalmente, a distribuição em indivíduos de descendência branca é de aproximadamente 44% do grupo O, 43% do grupo A, 9% do grupo B e 4% do grupo AB. Em indivíduos de descendência negra, a distribuição é de aproximadamente 49% do grupo O, 27% do grupo A, 20% do grupo B e 4% do grupo AB. Por fim, em indivíduos asiáticos, a distribuição é de cerca de 43% do grupo O, 27% do grupo A, 25% do grupo B e 5% do grupo AB (Dean, 2005).

De maneira geral, as frequências aproximadas dos grupos sanguíneos ABO no Brasil são de 46% da população do grupo O, 40% do grupo A, 10% do grupo B e 4% do grupo AB (Novaretti, 1995; Santos et al., 2017; Monteiro et al., 2020;).

Em 1940, o mesmo Karl Landsteiner junto com Alexander Wiener, descobriram a existência do sistema Rh, a partir do sangue do macaco *Rhesus*. O sistema Rh é um dos sistemas de grupos sanguíneos mais complexos e clinicamente relevantes em seres humanos, composto por aproximadamente 50 antígenos identificados. Entre esses antígenos, o antígeno D se destaca como o mais imunogênico e clinicamente importante, logo após o antígeno ABO. A presença ou ausência do antígeno D nas membranas dos glóbulos vermelhos é o que determina se o sangue é classificado como Rh positivo ou Rh negativo (Nardoza, 2010).

Atualmente, as transfusões sanguíneas utilizam as classificações ABO e Rh para evitar que um sangue incompatível seja administrado em um paciente que necessita de transfusão (Junior Garcia, 2017).

De maneira interessante, há raros casos em que o sangue do filho ou da filha não bate com os sangues dos pais. Os principais motivos pelos quais existem tipos de sangue discordantes entre pais e filhos são devido a variações genéticas no sistema ABO denominados fenótipo Bombay e Cis-AB e do sistema Rh, como o Rh nulo (ausência completa do antígeno Rh), variantes modificadas do antígeno RhD, subgrupos Rh com diferentes antígenos e variações nos antígenos RhCE (C e E). Ainda, observa-se raros casos de quimerismo sanguíneo.

O fenótipo incomum Bombay e o Para-Bombay foram descobertos em 1952 na Índia (Anso et al., 2023) e é caracterizado pela ausência completa ou parcial dos antígenos ABO devido mutações nos genes *FUT1* (Fucosiltransferase 1) e *FUT2* (Fucosiltransferase 2), os quais codificam enzimas responsáveis pela transferência de grupos fucose para glicoproteínas e glicolipídios presentes na superfície dos eritrócitos (Krishnaveni AG, Vasanth A, 2023). O fenótipo incomum Cis-AB trata-se de uma variante ABO resultante de uma mutação genética no gene que traduz as enzimas glicotransferases A e B, causando a expressão destes, independentemente dos alelos herdados pelos pais. Assim, se o indivíduo é portador do alelo Cis-AB, independentemente dos alelos herdados pelos seus pais, ele sempre apresentará tipo sanguíneo AB (Chun et al., 2019). Considerado o tipo sanguíneo mais raro do mundo, no tipo sanguíneo Rh nulo as hemácias não apresentam nenhum tipo de antígeno RhD. Finalmente, no quimerismo sanguíneo, o indivíduo possui dois tipos sanguíneos de maneira natural ou devido doação de órgão ou transfusões sanguíneas (Ramos et al., 2016).

Conforme o exposto, o objetivo do presente trabalho foi revisar os fenótipos sanguíneos incomuns e abordar a compatibilidade sanguínea nestes casos.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento de dados bibliográficos de estudos atuais sobre os sistemas ABO e Rh, além de informações sobre compatibilidade e exceções às regras de herança do tipo sanguíneo. Inicialmente foi identificado uma ampla variedade de fontes de dados acadêmicos, porém foram considerados somente de bases confiáveis como Scielo, Lilacs, Pubmed, Periódico Capes e BVS. Foram utilizados como palavras-chave de busca destes artigos: “Sistemas ABO e Rh”, “fenótipos incomuns do sistema ABO e Rh” “Bombay”, “Cis-AB”, “Quimerismo”, transfusão sanguínea”. Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para se ter a garantia de que apenas estudos relevantes fossem considerados. Foram incluídos artigos, livros, revistas científicas e teses que estivessem diretamente relacionados ao tema proposto, sendo excluídos fontes e artigos que não atendessem aos critérios de relevância e confiabilidade. O período de busca das referências bibliográficas para a composição deste trabalho foi compreendido entre 2013 e 2023, com algumas exceções.

Ao fim analisamos os dados dos estudos selecionados e sintetizamos as informações importantes e relevantes sobre o tema. Essa metodologia assegurou que obtivéssemos uma base sólida e confiável, para assim podermos discutir os tópicos em questão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As células do sangue periférico

O sangue é constituído por dois componentes distintos: o plasma, uma fração líquida, e as células sanguíneas, que incluem os eritrócitos (também conhecidos como glóbulos vermelhos), os leucócitos (ou glóbulos brancos) e as plaquetas. Em média, cerca de 55% do volume sanguíneo é composto por plasma, enquanto os restantes 45% consistem em células sanguíneas. Os leucócitos constituem uma parte vital do sistema imunológico e desempenham um papel fundamental na defesa do organismo contra infecções. As plaquetas, são pequenos fragmentos celulares que desempenham um papel central na coagulação sanguínea. É importante destacar que todas essas células sanguíneas são produzidas na medula óssea e, uma vez formadas, são lançadas na corrente sanguínea, onde circulam pelo corpo desempenhando suas funções específicas. (Melo, 2011).

Genética do sistema ABO

O sistema de grupos sanguíneos ABO é influenciado por múltiplos genes, incluindo o gene *ABO*, o gene *FUT1* (também conhecido como gene H) e o gene *FUT2* (também chamado de gene secretor) (Rattanapan et al., 2022;). O gene *ABO* codifica as glicosiltransferases responsáveis pela transferência dos resíduos específicos de açúcar, GalNac1-3eGala 1-3, ao substrato H e os convertem ao antígeno A ou B, respectivamente. O antígeno H é um carboidrato produzido pela ação da enzima α -2-L-fucosiltransferase codificada no locus *FUT1* do cromossomo 19, na posição q13.3, sendo, portanto, geneticamente independente do locus ABO (Lee & Reid, 2000; Schenbel-Brunner, 2000). As glicosiltransferases são enzimas que catalisam as reações de transglicosilação entre o substrato aceptor e o açúcar receptor. A atividade das glicosiltransferases A e B varia nos diversos subgrupos do sistema ABO, uma vez que, as diferenças podem ser refletidas na composição bioquímica dos antígenos produzidos. O grupo sanguíneo AB apresenta a atividade das duas transferases (A e B), enquanto o grupo O não possui as transferases A e B, mas apresenta o antígeno H em grande quantidade na superfície das hemácias. (Barjas-Castro et al., 2000)

Resumidamente, a heterogeneidade fenotípica do sistema sanguíneo ABO é devido à diferença estrutural do gene das glicosiltransferases, que são responsáveis pela transferência dos resíduos específicos do açúcar α 1 $\rightarrow$ 3-N-acetil-galactosamina transferase ou α 1 $\rightarrow$ 3-N-galactosil transferase ao substrato H, e os convertem ao antígeno A ou B, respectivamente (Rattanapan et al., 2022). Desta forma, indivíduos do grupo sanguíneo tipo A apresentam o antígeno A nas hemácias, sendo que este é formado pela adição de açúcares do tipo N-acetilgalactosamina ao precursor H; indivíduos pertencentes ao grupo tipo B apresentam o antígeno B nas hemácias, pela adição de açúcares do tipo galactose ao precursor H; indivíduos do grupo AB apresentam ambos os antígenos A e B nas hemácias, pois possuem as enzimas necessárias para adicionar tanto N-acetilgalactosamina quanto galactose ao precursor H (Rattanapan et al., 2022).

O gene *FUT2* está envolvido na produção de uma enzima chamada alfa-2-fucosiltransferase que afeta a presença dos antígenos A, B e H em secreções, como saliva, lágrimas e mucosas.

A estrutura do DNA dos três principais alelos do sistema ABO foi primeiramente descrita em 1990. Os alelos A (genótipos $I^A i$ ou $I^A I^A$), B (genótipos $I^B i$ ou $I^B I^B$), AB (genótipo $I^A I^B$) e O (genótipo ii) determinam o tipo sanguíneo. Assim, a combinação dos alelos nos genes *ABO*, *FUT1* e *FUT2* é crucial na determinação dos grupos sanguíneos ABO e na expressão dos antígenos A, B, H e na capacidade de secretar esses antígenos em secreções

corporais. A interação complexa desses genes é fundamental para a diversidade dos grupos sanguíneos no sistema ABO (Rattanapan et al., 2022).

Genética do sistema Rh

O sistema Rh é um dos sistemas de grupos sanguíneos mais complexos e clinicamente significativos em humanos, composto por 50 antígenos conhecidos. O antígeno D do sistema Rh é o mais imunogênico e clinicamente importante após o antígeno ABO. A presença ou ausência do antígeno D na superfície dos glóbulos vermelhos determina se o sangue é Rh positivo ou Rh negativo (Nardoza, 2010)

Em 1939, o antígeno D foi identificado, dando origem ao termo "Rhesus-positivo" para pacientes com D positivo. Posteriormente, em 1946, uma variante com expressão fraca do antígeno D, inicialmente chamada "Du", foi descoberta e hoje é conhecida como "D fraco", tendo importância clínica e diagnóstica. A partir de 1953, ficou evidente que existem variantes qualitativas do antígeno D, onde pacientes com essa variante D parcial, embora tenham o antígeno D, possam vir a produzir anticorpos anti-D (Flegel, 2007). Assim, a investigação apropriada da expressão do gene *RHD* é fundamental para identificar doadores que, aparentemente, apresentam ausência do antígeno D, mas que na verdade podem ser portadores de variantes D fraca ou D- parcial (Flegel, 2006).

O sistema Rh segue uma lógica análoga ao sistema ABO, envolvendo a presença ou ausência do antígeno Rh (ou antígeno D) nas membranas dos glóbulos vermelhos. Quando presente, o paciente é classificado como Rh positivo e, geralmente, não possui anticorpos contra o antígeno Rh. Por outro lado, se o antígeno Rh não estiver nas membranas dos glóbulos vermelhos, o paciente é classificado como Rh negativo (Flegel, 2007).

A notação com "R" maiúsculo para representar a presença do antígeno D e "r" minúsculo para indicar sua ausência é um método valioso na medicina transfusional para comunicar o fenótipo Rh de pacientes e doadores. Essa abordagem facilita a identificação do Rh positivo (R) e do Rh negativo (r) dos indivíduos, desempenhando um papel fundamental na prevenção de reações transfusionais incompatíveis e na garantia da segurança das transfusões sanguíneas (Avent & Reid, 2000). O fator Rh também é controlado por determinantes genéticos e segue um padrão típico de herança. O alelo Rh positivo (Rh+) é herdado como caráter dominante (Nardoza, 2010).

Embora o antígeno D é o mais relevante clinicamente, existem outros antígenos chamados antígenos RhCE, os quais são subdivididos em categorias C, c, E, e. A (Nardoza, 2010). A presença ou ausência dos antígenos C e E nas membranas dos glóbulos vermelhos afeta a classificação do tipo sanguíneo e a compatibilidade em transfusões de sangue. As

combinações dessas variações, juntamente com o antígeno D (RhD), determinam a classificação completa do sistema Rh e são importantes na identificação do tipo sanguíneo e na compatibilidade em transfusões de sangue (Daniels, 2003).

Compatibilidade da transfusão de sangue

A prática de transfusão sanguínea entre seres humanos teve sua origem no século XIX, inicialmente com o propósito de mitigar óbitos decorrentes de hemorragias no parto. No entanto, essa prática ganhou um ímpeto significativo no início do século XX, principalmente após a descoberta da tipagem sanguínea, impulsionada pelos traumas decorrentes das duas guerras mundiais (Shander et al., 2016).

Atualmente, a transfusão sanguínea é um dos procedimentos mais comuns realizados em contextos clínicos, com uma estimativa de 2,8 milhões de transfusões por ano no Brasil (Saúde, 2016). Ela desempenha um papel fundamental em situações de acidentes graves, procedimentos cirúrgicos, tratamento de doenças hematológicas, oncológicas e transplantes (Lu et al., 2013). Entretanto, é importante mencionar que podem ocorrer diversas reações relacionadas ao mecanismo de resposta do receptor, sendo a reação hemolítica a mais comum, frequentemente desencadeada pela incompatibilidade do sistema ABO entre o doador e o receptor (De Mattia et al., 2023).

Além da transfusão sanguínea de sangue total, existe a possibilidade da transfusão de componentes sanguíneos, na qual os elementos vitais do sangue (células, plaquetas e plasma) são separados em alta concentração e eficácia, possibilitando a administração de composições sanguíneas específicas de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. Além disso, possibilita benefícios como a redução do volume total de transfusão e a mitigação de possíveis complicações associadas às transfusões (Yu Bai et al., 2023).

Atualmente, a prática da transfusão autóloga ou autotransfusão, é uma abordagem altamente segura. Nesse método, o próprio sangue do indivíduo é coletado e posteriormente transfundido de volta a ele mesmo. Essa técnica é comumente utilizada em procedimentos cirúrgicos ou tratamentos médicos, proporcionando uma medida preventiva eficaz contra as complicações mencionadas anteriormente (Zhou, 2016; Yu Bai et al., 2023). Os métodos clínicos típicos de autotransfusão incluem a doação de sangue autólogo pré-operatório, a hemodiluição normovolêmica aguda e a autotransfusão de sangue recuperado (Yu Bai et al., 2023).

Para garantir uma transfusão segura, é imperativo que haja compatibilidade tanto no sistema ABO quanto no fator Rh. Quando essa compatibilidade é negligenciada, os anticorpos anti-A e anti-B se unem aos antígenos correspondentes nas hemácias transfundidas,

resultando na ativação do sistema complemento e rápida destruição das hemácias (reação transfusional hemolítica aguda). Essa reação adversa pode desencadear complicações graves, tais como coagulação intravascular disseminada, choque, insuficiência renal aguda e, em situações extremas, pode resultar na morte do paciente (Dean, 2005).

Fenótipos incomuns

Fenótipo Bombay e para-Bombay

Em 1952, na cidade de Bombay, hoje conhecida como Mumbai, na Índia, foi identificado um novo e raro fenótipo sanguíneo relacionado ao sistema ABO (Anso et al., 2023). Este fenótipo, chamado de Bombay, ocorre em aproximadamente 1 a cada 10 mil pessoas na Índia e em menos de 1 a cada 1 milhão de pessoas em todo o mundo (Mallick, 2015; Brito et al., 2018). Sua prevalência é mais acentuada na Índia, e acredita-se que esteja associada à alta taxa de casamentos consanguíneos nessa região (Mallick, 2015). Embora sua incidência no Brasil seja baixa, foram relatados casos em regiões isoladas e pesquisas estão em andamento para identificar possíveis portadores nos estados de São Paulo, Ceará e Santa Catarina Brito et al., 2018).

O fenótipo Bombaim e o Para-Bombay são resultados de mutações nos genes *FUT1* e *FUT2* que codificam proteínas responsáveis pelo mecanismo primário da produção da α 1,2-L fucosiltransferase, que adiciona L-fucose (antígeno H) aos oligossacarídeos de cadeia tipo 2 na membrana das hemácias e oligossacarídeos de cadeia tipo 1 nas secreções corporais, respectivamente (Bhagavathi et al., 2021; Rattanapan et al., 2022; Krishnaveni, 2022; Soejima & Koda, 2023). Indivíduos com o fenótipo Bombay apresentam a ausência dos antígenos ABH nas hemácias e no soro. Além disso, eles possuem anticorpos em seu plasma que reagem com todos os tipos sanguíneos do sistema ABO (Saúde M, 2022).

O fenótipo Bombay possui duas variantes, denominadas Bombay (O_h) e para-Bombay (A_h , B_h e AB_h). O fenótipo Bombay ocorre devido mutações nos genes *FUT1* (h) e *FUT2* (Se); o fenótipo Para-Bombay ocorre devido mutações no gene *FUT1* (h) e neste caso, a enzima Se (secretora/*FUT2*) tem a função de transferir o antígeno H no soro para os eritrócitos; embora há casos em que a enzima Se apresenta uma atividade muito baixa (Soejima & Koda, 2023; Krishnaveni & Vasanth, 2023; Anso et al, 2023). Essas variantes são importantes porque afetam o grau de aglutinação e incompatibilidade sanguínea que os indivíduos com o fenótipo Bombay podem experimentar em situações de transfusão ou transplante (Ying et al., 2023).

Os indivíduos com o fenótipo Bombay são erroneamente classificados como pertencentes ao grupo sanguíneo "O" durante a tipagem de suas células sanguíneas. No entanto, devido à presença de um anticorpo H em seu plasma, se receberem uma transfusão de

glóbulos vermelhos do grupo "O" ou de qualquer outro grupo sanguíneo, exceto o grupo Bombay, estão sujeitos a desenvolver uma reação transfusional hemolítica aguda (Brito et al., 2018; Soejima & Koda, 2023).

O sequenciamento do gene humano *FUT1*, que codifica a enzima α 1,2-L fucosiltransferase, identificou uma proteína de 365 aminoácidos, sendo que o gene é formado por quatro éxons e a região codificadora da proteína está localizada no éxon 4 (Koda et al., 1997; Schenbel-Brunner et al., 2000). Investigações moleculares em amostras de pacientes Bombay e para-Bombay identificaram um número grande de mutações, sendo que a maioria delas produzem alelos silenciosos que, quando transcritos, codificam uma fucosiltransferase inativa. Alguns alelos; entretanto, codificam a fucosiltransferase, porém com baixa atividade, as quais são responsáveis pela expressão fraca do gene H (Lee & Reid, 2000; Schenbel-Brunner, 2000).

Fenótipos B^(A) e Cis-AB

O alelo B^(A) possui duas mutações, T657C e A703G, que irão resultar na alteração do aminoácido Ser235Gli. A primeira substituição, T657C, torna o alelo idêntico ao alelo A, enquanto a segunda, A703G, comum ao alelo B, está localizada no segundo dos quatro sítios que discriminam as transferases humanas A e B, possuindo uma influência significativa no reconhecimento e/ou ligação entre o substrato H e seus respectivos resíduos de açúcares (Yamamoto et al., 1993; Lee & Reid, 2000; Schenbel-Brunner, 2000).

O tipo sanguíneo Cis-AB trata-se de uma rara variante ABO resultante de uma mutação genética nos genes que traduzem as enzimas glicotransferases A e B (*FUT1* e *FUT2*). Assim, no tipo sanguíneo Cis-AB os antígenos A e B são expressos independentemente dos alelos herdados pelos pais, sendo que Cis-AB é um raro quarto alelo para os genes dos tipos sanguíneos A, B e O. Assim, se o indivíduo é portador do alelo Cis-AB, não importa qual sejam os alelos herdados dos pais, ele terá o sangue tipo AB (Chun S et al, 2019) (Figura 1).

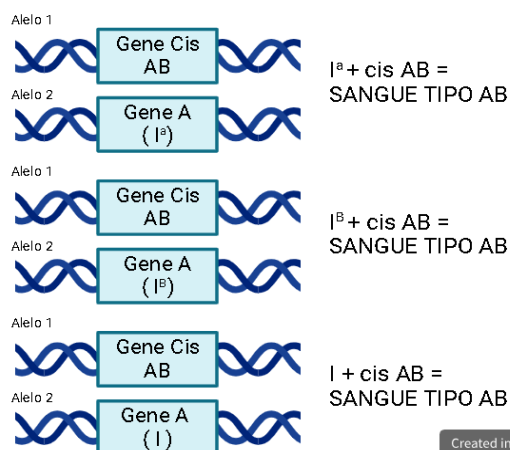


FIGURA 1. No tipo sanguíneo Cis-AB os antígenos A e B são expressos independentemente dos alelos herdados pelos pais. Assim, se o indivíduo é portador do alelo Cis-AB, não importa qual sejam os alelos herdados dos pais, ele terá o sangue tipo AB. Esquema criado pelos autores em <https://app.biorender.com/illustrations/65026495354cc859b916361f?slideId=5b902b0c-839b-4120-a240-8d18a05cd8f3>

Apesar do fenótipo cis-AB ser pouco comum em escala global, sua ocorrência é relativamente frequente em populações do Leste Asiático, sendo observado em coreanos (0,0354%), japoneses (0,0012%) e chineses (0,00066%) (Datta, et al; 2023)

Dois mecanismos genéticos foram propostos para explicar o fenômeno, sendo que o primeiro traz a hipótese de um *crossing-over* desigual durante a meiose, resultando em um gene que irá apresentar partes tanto do alelo A quanto do B e a segunda é que se trata de uma mutação estrutural do gene da glicosiltransferase A ou B, tendo como consequência a atividade bifuncional da mesma. A análise molecular demonstrou que o alelo Cis-AB é idêntico ao A (Batissoco et al., 2003) à exceção de duas substituições de nucleotídeos, C467T (Pro156Leu) e G803C (Gli268Ala). Acredita-se que essas mutações na transferase A do alelo Cis-AB fizeram parte da evolução do gene ABO, ocorrendo antes da combinação entre os alelos A e B (Yamamoto et al., 1993; Lee & Reid, 2000). Com a substituição da glicina pela alanina (aa268) no alelo Cis-AB da transferase A, pode-se dizer que há a transferase B, porém com a estrutura principal da transferase A. Similarmente, a substituição da serina pela glicina na posição 235 no alelo B da transferase B faz com que o mesmo tenha a transferase A, mas

com a estrutura principal da transferase B. Esses resultados implicaram que ambos os fenótipos B^(A) e Cis-AB codificam proteínas que possuem em suas estruturas quimeras das transferases A e B (Batissoco et al 2003). Embora o fenótipo B^(A) seja herdado em uma posição Cis, ele é classificado separadamente do Cis-AB devido às diferenças sorológicas entre esses dois alelos (Yamamoto et al., 1993).

De maneira interessante, indivíduos portadores destes alelos, podem ser submetidos a transfusões sanguíneas autóloga (Kawahito S. et al 1999); ou seja, o sangue do paciente é coletado, processado e reinfundido em sua circulação (Zhou, et al., 2016). Ainda, há a possibilidade de ser realizada a doação heteróloga por um doador compatível e que passe pelo processo de irradiação *in vitro* para eliminação das células T maduras da medula óssea do doador antes do transplante, uma vez que, as células T que subsequentemente amadurecerem *in vivo* no receptor, provenientes da medula óssea do doador, são tolerantes aos antígenos do receptor para que se previna a doença do enxerto contra o hospedeiro relacionada à transfusão. (Oh E, Lee H, Park Y, Lim HS. A transfusion experience for a patient with cis-A2B3 phenotype. Korean J Blood Transfus. 2010).

Entretanto, há alguns relatos de transfusões sucedidas entre um doador portador do tipo sanguíneo e um receptor do tipo Cis-AB (Oh et al., 2010). Especula-se que hemácias do tipo O ou do tipo A (quando o anti-A não é detectável no soro) e o plasma ou plaquetas do tipo AB são indicados para indivíduos Cis-AB que precisam de transfusão (Rossi, Thais Regis Aranha et al 2022). A herança sanguínea desse fenótipo é caracterizada por uma manifestação enigmática e paradoxal que; entretanto, segue as leis de Mendel. Em situações em que o tipo sanguíneo de um indivíduo não corresponde à combinação genética esperada com os tipos sanguíneos de seus pais (por exemplo, uma criança com sangue tipo AB ou O, quando seus pais têm tipos sanguíneos AB e O), isso pode ser explicado pelo sistema de grupos sanguíneos Cis-AB. Nesse sistema, as características dos grupos A e B são transmitidas de forma peculiar, com uma das características sendo herdada de um dos genitores (Yamaguchi et al. 1970).

Fenótipos incomuns no sistema de classificação Rh

Embora sejam menos comuns do que as variantes do sistema ABO, observa-se também fenótipos incomuns no sistema de classificação Rh (Garratty, G., et al, 2004). O sistema Rh é composto principalmente pelos antígenos RhD (Rh positivo ou negativo). No entanto, algumas variações e fenótipos incomuns podem ser encontrados no sistema Rh, resultando em uma gama de tipos sanguíneos (Nardoza, 2010).

Rh nulo

Nos indivíduos com fenótipo Rh nulo as hemácias não expressam o antígeno RhD ou qualquer outro antígeno do sistema Rh na superfície de suas hemácias. Portanto, as hemácias não reagem com anticorpos anti-RhD ou outros anticorpos do sistema Rh, o que os torna únicos no que diz respeito à tipagem sanguínea (Saúde, 2022).

Há dois tipos de fenótipo Rh nulo, o amorfo e o regulador, que costumavam ser classificados com base em sua herança. O tipo amorfo é resultado de uma mudança molecular no gene *RHCE*, em conjunto com uma deleção no gene *RHD* e o tipo regulador está relacionado a uma alteração molecular no gene *RHAG* ou CD241. A glicoproteína associada a Rh é uma proteína transportadora de amônia que em humanos é codificada pelo gene *RHAG* (Avent & Reid, 2000).

Rh modificado e subgrupos do sistema RhCE

Em alguns casos, pode ocorrer uma alteração na estrutura do antígeno RhD, resultando em uma variante RhD modificada. Essas variantes podem não ser detectadas pelos testes de tipagem sanguíneo padrão. Além do sistema RhD, há outros antígenos no sistema Rh, como o sistema RhCE o qual compreende os antígenos C, c, E, e e, que podem resultar em uma ampla variedade de subgrupos Rh. As variações nesses antígenos podem criar uma variedade de subtipos no sistema Rh. Essas variações no sistema Rh são importantes em medicina transfusional e transplantes, uma vez que a compatibilidade precisa ser cuidadosamente avaliada para evitar reações transfusionais adversas. Portanto, é fundamental realizar testes de tipagem sanguínea precisos para identificar essas variações e garantir a segurança de transfusões sanguíneas e transplantes (Nardoza, 2010).

Quimerismo sanguíneo

O nome quimerismo tem origem grega, sendo que quimera era uma criatura composta por diversas partes de animais diferentes; na ciência e genética, quimera se refere à presença de células ou tecidos geneticamente distintos em um único organismo (Johnson e al., 2020).

O quimerismo pode ser encontrado na forma natural, antes do nascimento, e de forma não embrionária a partir de alguma intervenção médica como doações de órgãos ou transfusões sanguíneas (Ramos & Cunha, 2016).

Em 1953, o *British Medical Journal* registrou o primeiro caso oficial de quimera humana. Uma mulher britânica chamada MCK apresentou tipos sanguíneos O e A simultaneamente nos resultados dos testes. Diante da aparente improbabilidade desse fenômeno, a clínica repetiu os testes, confirmando a descoberta anterior. Ao questionar a paciente sobre a possibilidade de um irmão gêmeo, os médicos descobriram que ela tinha um irmão falecido após o nascimento. Um exame adicional, usando saliva, confirmou o tipo sanguíneo O original da paciente, levando à conclusão de que ela era uma quimera humana, tendo recebido o tipo A de seu irmão gêmeo, o seu tipo sanguíneo ao final era 61% O e 31% A. Esse caso pioneiro destacou a existência de indivíduos com células provenientes de diferentes linhagens genéticas (Grazen, 2014).

O quimerismo embrionário pode ser dividido em microquimerismo, quimerismo partenogenético e quimerismo tetragamético (Ramos, Cunha., 2016).

O microquimerismo é caracterizado pela presença de uma pequena população de células que se originam de outro indivíduo, sendo geneticamente distintas das células do hospedeiro. Durante a gravidez, dois tipos de microquimerismos feto-maternos podem ocorrer, o microquimerismo fetal (FMc), que envolve a presença de células fetais em tecidos maternos, e o microquimerismo materno (MMc), que envolve a presença de células maternas em tecidos fetais (Cómitre-Mariano et al., 2021).

O quimerismo partenogenético se configura quando um óvulo não passa pelo processo de meiose e é fertilizado por dois espermatozoides. Nessa situação, ambos os espermatozoides contribuem com uma dose dupla de material genético paterno, que se combina com uma dose duplicada do material genético materno, culminando na formação de uma quimera. Esse fenômeno é extremamente raro, tendo sido documentado em apenas uma ocasião (Ebert, 2008).

No fenômeno do quimerismo tetragamético, dois óvulos são fertilizados por dois espermatozoides, resultando na formação de dois embriões separados que posteriormente se unem para criar um único indivíduo. Isso equivale a uma situação que inicialmente levaria a uma gestação de gêmeos (Ebert, 2008).

Além dos casos de quimerismo embrionário mencionados, existem outros tipos de quimerismos não relacionados ao desenvolvimento embrionário. Pesquisas indicam que o

microquimerismo pode surgir após transfusões sanguíneas ou transplantes de órgãos (Ramos, 2016).

Há comprovação de que apenas 40 pessoas no mundo são quiméricas para o tipo sanguíneo (Ramos, 2016).

CONCLUSÕES

O sistema ABO/Rh é o mais importante na tipagem sanguínea humana, pois determina a compatibilidade entre doadores e receptores de sangue. No entanto, existem alguns fenótipos incomuns que podem causar dificuldades na transfusão de sangue e na vida do paciente, como os fenótipos Bombay, Para-Bombay, B^(A), Cis-AB, Rh nulo e quimerismo. Nos fenótipos Bombay e Para-Bombay, os indivíduos não produzem ou produzem de maneira escassa, a enzima necessária para a síntese dos antígenos A e B que transfere o antígeno H no soro para os eritrócitos. Assim, os indivíduos não apresentam os antígenos A e B expressas nas células vermelhas, mas apresentam os anticorpos anti-A, anti-B e anti-H no plasma. O alelo B^(A) possui duas mutações, T657C e A703G, localizadas nos sítios que discriminam as transferases humanas A e B, tornando o alelo idêntico ao alelo A ou ao alelo B, respectivamente. O fenótipo Cis-AB, trata-se de uma variante rara nos genes que traduzem as enzimas glicotransferases A e B. Assim, no tipo sanguíneo Cis-AB os antígenos A e B são expressos independentemente dos alelos herdados pelos pais, sendo que Cis-AB é um raro quarto alelo para os genes dos tipos sanguíneos A, B e O. Nos indivíduos com fenótipo Rh nulo as hemácias não expressam o antígeno RhD ou qualquer outro antígeno do sistema Rh na superfície das hemácias, tornando esses indivíduos únicos no que diz respeito à tipagem sanguínea. Finalmente, o quimerismo consiste na presença de duas populações de células geneticamente distintas em um mesmo indivíduo. Isso pode ocorrer por fusão de embriões, transplante de medula óssea ou transfusão intrauterina. Todos os fenótipos incomuns do sistema ABO/Rh representam desafios quando esses indivíduos necessitam de transfusão sanguínea, uma vez que só podem receber sangue de indivíduos que apresentam o mesmo fenótipo raro.

FOMENTO

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Anso I, Naegeli A, Cifuentes JO, Orrantia A, Andersson E, Zenarruzabeitia O, et al. Turning universal O into rare Bombay type blood. Nat Commun. 2023;14(1):1765-81
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36997505/>
2. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. Blood. 2000;95(2):375-87. Erratum in: Blood. 2000;95(7):2197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10627438/>
3. Barjas-Castro ML, Carvalho MH, Locatelli MF, Bordin S, Saad STO. Molecular heterogeneity of the A3 subgroup. Clin Lab Haem. 2000;22:73-8.
<https://dissem.in/p/58577217/molecular-heterogeneity-of-the-asub3subsubgroup/>
4. Batissoco AC, Novaretti MCZ. Molecular aspects of ABO blood group system. Rev Bras Hematol Hemoter. 2003;25(1):47-58.
<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/Kr7Gxk6j9Mbw7Bgv9kBbxhM/abstract/?lang=pt>
5. Bhagavathi MS, Das N, Prakash S, Sahu A, Routray S, Mukherjee S. Blood group discrepancy in Ah para-Bombay phenotype: a rare blood group variant and its clinical significance. Immunohematology. 2021;37(4):160-64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964314/>
6. Brito KP, Menegatti SFP, Da Silva LG, da Silva RG. The Bombay phenotype and the importance of correct identification of this rare blood type. Rev Bras Hematol Hemoter. 2018;37(1):307-8.
https://www.researchgate.net/publication/327212653_O_fenotipo_Bombay_e_a_importancia_da_identificacao_correta_do_raro_tipo_sanguineo
7. Chun S, Choi S, Yu H, Cho D. Cis-AB, o grupo sanguíneo de muitas faces, é um enigma para o olho novato. Ann Lab Med. 2019;39(2):115-20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430772/>
8. Cómitre MB, Martínez GM, García GB, Paternina DM, Desco M, Carmona S, et al. Feto-maternal microchimerism: Memories from pregnancy. iScience. 2021;25(1):103664.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35072002/>
9. Daniels G. Variants of RhD-current testing and clinical consequences. *Br J Haematol.* 2013;161(4):461-70
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432139/>
 10. Datta SS, Rophina M, Scaria V. Molecular analysis and transfusion management in a rare case of cis-AB blood group: A report from India. *Transfus Clin Biol.* 2023 Oct 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37805160/>
 11. De Mattia D, Schneider DG, Gelbcke FL. Transfusion process assessment indicators: integrative review. *Rev Enferm UFSM.* 2023;13(e17): 1-17.
<https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/71970>
 12. Dean L. Blood groups and red cell antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2005. Chapter 5 (The ABO blood group).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2267>
 13. Flegel WA. How I manage donors and patients with a weak D phenotype. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(6):476-83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17053462/>
 14. Flegel WA. The genetics of the Rhesus blood group system. *Blood Transfus.* 2007;5(2):50-7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2535884/>
 15. Garraty G, Glynn AS, McEntire R. Frequências fenotípicas ABO e Rh(D) de diferentes grupos raciais/étnicos nos Estados Unidos. *Transfusão.* 2004;44: 703-6.
<https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1995870>
 16. Granzen RR. The human chimera: legal problems arising from individuals with multiple types of DNA, 2014. Law School Student Scholarship. Paper 485.
https://scholarship.shu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1485&context=student_scholarship&httpsredir=1&referer=
 17. Johnson BN, Ehli EA, Davies GE, Boomsma DI. Chimerism in health and potential implications on behavior: A systematic review. *Am J Med Genet A.* 2020;182(6):1513-29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212323/>
 18. Junior PB, Garcia PC. “Manual da transfusão sanguínea para médicos” (2017).

<https://www.hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2018/01/MANUAL-DE-TRANSFUS%C3%83O-SANGUE-C3%8DNEA-PARA-M%C3%89DICOS.pdf>

19. Kawahito S, Kitahata H, Kimura H, Tanaka K, Oshita S. Autotransfusion performed on a patient with cis AB blood group. *Br J Anaesth*. 1999;83:491–492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10655930/>
20. Koda Y, Soejima M, Kimura H. Structure and expression of H-type GDP-L fucose:b-D-galactoside 2-a-L-fucosyltransferase gene (FUT1) – two transcription start sites and alternative splicing generate several forms of FUT1 mRNA. *J Biol Chem*. 1997;272:7501-5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10576827/>
21. Krishnaveni AG, Vasanth S. A case report on para-Bombay blood group. *Asian J Transfus Sci*. 2023;17(1):136-38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37188034/>
22. Lee AH, Reid ME. ABO blood group system: a review of molecular aspects. *Immunohematology*. 2000;16(1):1-6
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15373627/>
23. Lu Y, Teng F, Zhou J, Wen A, Bi Y. Failure mode and effect analysis in blood transfusion: a proactive tool to reduce risks. *Transfusion*. 2013;53(12):3080-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23560475/>
24. Mallick S, Kotasthane DS, Chowdhury PS, Sarkar S. Bombay blood group: is prevalence decreasing with urbanization and the decreasing rate of consanguineous marriage. *Asian J Transfus Sci*. 2015;9(2):129-32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26420929/>
25. Mattos LC, Moreira HW. Genetic of the ABO blood system and its link with the immune system. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(1):60-3.
<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/OxNj553rg7PDrkxJChkjBgQ/>
26. Michalewska B, Olsson ML, Naremska G, Walenciak J, Hult AK, Ozog A, Guz K, Brojer E, Storry JR. FUT1 mutations responsible for the H-deficient phenotype in the Polish population, including the first example of an abolished start codon. *Blood Transfus*. 2018;16(1):101-104.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770320/>

27. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Caderno de Informação: sangue e hemoderivados, 2016.
https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_sangue_hemoderivados_2016.pdf
28. Ministério Da Saúde. Guia do cadastro nacional de sangue raro. 2022.
https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_cadastro_nacional_sangue_raro.pdf
29. Monteiro LA, Carvalho FRR, Vilhena RS, Carvalho MG, Macêdo JMO, Amaral CEM. Phenotype frequencies of ABO, Rh and Kell blood group systems in blood donors in the metropolitan region of Belém-PA. Rev Bras Anal Clin. 2020;52(4):366-70.
<https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2021/04/RBAC-vol-52-4-2020-ref-955.pdf>
30. Nardozza LMM, Szulman A, Barreto JÁ, Araujo JE, Moron AF. Bases moleculares do sistema RH e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional . Rev Assoc Med Bras. 2010;56(6):724-8
<https://www.scielo.br/j/ramb/a/BB8fpp4Gb9y3SVChyHwMDps/>
31. Novaretti MCZ. Estudo de Grupos Sanguíneos em Doadores de Sangue Caucásios e Negróides na Cidade de São Paulo. Faculdade de Medicina da USP. 2000.
<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/VFB5sW8G4XWcpNV78ZmcQQq/>
32. Oh E, Lee H, Parque Y, Lim HS. A Transfusion Experience for a Patient with Cis-A2B3 Phenotype. The Korean Society of Blood Transfusion 2010;21:154-57.
<https://www.kjbt.org/journal/view.html?page=154&volume=21&number=2>
33. Ramos AVGFF, Cunha LRB. Um outro eu: O caso das quimeras humanas. Rev. Bioética y Derecho (Barcelona). 2016;38:101-17.
https://www.researchgate.net/publication/317479553_Um_outro_eu_o_caso_das_quimeras_humanas
34. Rattanapan Y, Charong N, Narkpetchs, Chareonsirisuthigul T. Genotyping of the rare Para-Bombay blood group in southern Thailand. Hematol Transfus Cell Ther. 2023;45(4):449-55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241527/>
35. Rossi TRA, Soares CLM, Silva GA, Paim JS, Vieira-da-Silva LM. South Korea's response to the COVID-19 Pandemic: lessons and recommendations for policymakers. Cad Saúde Pública. 2022;38(1): e00118621.
<https://www.scielo.br/j/csp/a/JLzpbwgffYKWL3HKc7Jw7Br/?format=pdf&lang=en>

36. Santos RF, Bordin RO, Alves SM, Medeiros MO. Frequencia da classificação sanguínea na unidade de coleta e transfusão “ Dr. Marcio Curvo de Lima” Polo de Rondonópolis, Mato Grosso em 2015. *Biodiversidade*. 2017;16(3):105-16.
37. Schenbel-Brunner H. Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. 2th ed. Springer Wien New York, 2000.
38. Shander A, Isbister J, Gombotz H. Patient blood management: the global view. *Transfusion*. 2016;56(Suppl 1):S94-102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001367/>
39. Soejima M, Koda Y. FUT1 variants responsible for Bombay or para-Bombay phenotypes in a database. *Sci Rep*. 2023;13(1):17447.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10576827/>
40. Yamaguchi H, Okubo Y, Tanaka M. “Cis-AB” bloods found in Japanese families. *Jinrui Idengaku Zasshi*. 1970;15:198–215.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240514/>
41. Yamamoto F, Mcneil PD, Kominato Y, Yamamoto M, Hakomori S, Ishimoto S, et al. Molecular genetic analysis of the ABO blood system: II. Cis AB alleles. *Vox Sang*. 1993;64:120-3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8456556/>
42. Yamamoto F, Mcneil PD, Yamamoto M, Hakomori S, Harris T. Molecular genetic analysis of the ABO blood system:3. Ax and B(A) alleles. *Vox Sang*. 1993;64:171-4(b).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8484250/>
43. Ying Y, Xiaozhen H, Jingjing Z, Kairong M, Xianguo X, Faming Z. Genetic and mechanistic evaluation of an individual with para-Bombay phenotype associated with a compound heterozygote comprising two novel FUT1 variants. *Blood Transfus*. 2023. Online ahead of print.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37458720/>
44. Yu B, Yongjun S, Jinhua W, Na Y, Lishuang D, Tong L, et al. Effects of blood components of preoperative autologous blood donation on functions of myelopoietic stem cells. *Hematology*. 2023;28(1): 2240666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37545417/>

45. Zhou J. A review of the application of autologous blood transfusion. Braz J Med Biol Res. 2016;49(9):e5493.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4988483/>