

IEDA PEREIRA DE SOUZA

ANTÍGENOS DO SISTEMA ABH EM LEUCEMIAS

Trabalho apresentado como
requisito final ao Curso
de Especialização em Hema-
tologia e Hemoterapia.
Convênio:UFC/MEC/BID III.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FORTALEZA-CEARÁ

1987



"Amigo é aquele com quem se
pode pensar em voz alta".

A meus pais e irmãos pelo
que representam na minha
vida.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

As Dras. Marfisa Neves Fujita e Suely Belfot Prata Moura, pela dedicação, incentivo, carinho e total cooperação dispensados no decorrer deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

- À Dra. Maria da Silva Pitombeira e ao Dr. José Murilo de Carvalho Martins, por tudo que aprendi.
- À Dra. Maria Neuman de Alencar Cunha, pelo incentivo, carinho e amizade.
- Aos Farmacêuticos e Funcionários do HEMOCE dos setores de hematologia, imuno-hematologia e esterilização, pela decisiva colaboração e boa vontade.
- À estatística Maria Denise Fernandes Bezerra, pela valiosa colaboração nas análises dos dados.
- À bibliotecária Norma de Carvalho Linhares e a Sra. Iolanda de Moura Cavalcante, pela inestimável ajuda na compilação bibliográfica.
- À Maria Lêda Lima Sena, pelo excelente trabalho datilográfico.
- Aos colegas do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia pela agradável convivência, amizade, apoio e compreensão.
- A todos os voluntários, sem os quais este trabalho não teria sido realizado.

INDICE

	página
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	5
3. RESULTADOS.....	7
4. DISCUSSÃO.....	16
5. SUMMARY.....	19
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

Iêda Pereira de Souza **

Foram estudados 120 pacientes portadores de leucemia acompanhados no ambulatório do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE).

Foram feitas tipagens sanguíneas ABO e fator Rh, apresentando a seguinte distribuição:

- Leucemia Mielóide Aguda (LMA) - 3 pacientes do grupo sanguíneo 0, 2 do grupo A e 1 do grupo B.
- Leucemia Mielóide Crônica (LMC) - 29 pacientes do grupo sanguíneo 0, 21 do grupo A, 6 do grupo B e 1 do grupo AB.
- Leucemia Linfóide Aguda (LLA) - 16 pacientes do grupo sanguíneo 0, 16 do grupo A e 2 do grupo B.
- Leucemia Linfóide Crônica (LLC) - 9 pacientes do grupo sanguíneo 0, 12 do grupo A e 2 do grupo B.

Para análise estatística dos dados obtidos, utilizamos um grupo controle de 376 indivíduos tomados aleatoriamente dentre os doadores do HEMCOE.

De acordo com os resultados obtidos nesta abordagem inicial do problema, concluímos que o grupo A apresentou maior incidência nos pacientes portadores de Leucemia Linfóide.

I. INTRODUÇÃO

Os antígenos dos grupos sanguíneos herdados segundo as Leis de Mendel, formados durante a vida intra-uterina, geralmente atingem a completa maturidade após o nascimento (22).

(*) Trabalho apresentado como requisito final ao Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, Convênio UFC/MEC / BID III.

(**) Farmacêutica-Bioquímica do Laboratório de Hematologia do Departamento de Análise Clínica e Toxicológica do CCS da UFC.

A função biológica do antígeno de grupo sanguíneo ainda não está bem definido, embora acredita-se que devem exercer importante papel. Apresentam-se estáveis no decorrer de sua existência, entretanto, nos casos onde há associações com determi-nadas patologias, alterações diversas do fenótipo poderiam o-correr (6).

Os polimorfismos genéticos dos antígenos de grupo san-guíneo, que têm fascinado os sorologistas desde a desbober-ta do sistema ABO em 1900 por Landsteiner, tem por muito tem-po surpreendido os biologists (5,22). Qual a sua função? Como afetam a fisiologia normal? Qual o seu papel na doença?

A associação entre doenças e esses sistemas está ligada com os antígenos expressos na superfície das hemácias ou nos leucócitos, em várias desordem hematológicas (6,12,27,30).

Diversas associações tem sido observadas: alguns auto-res tentam explicá-las, justificando a correlação e a grande maioria se limitam a dar levantamento puramente estatístico, sendo essa uma perigosa arma nas mãos dos biologists, devido a grande quantidade de associações encontradas, induzam a ne-cessidade de estudos mais profundos no assunto (1,4,8).

Para reforçar a tese acima citaremos algumas associações mais definidas como (1,12,24): Úlcera duodenal que é aproxima-damente 20% mais freqüentes em indivíduos do grupo A; Infec-ções - indivíduos do sexo feminino do grupo B e AB são mais susceptíveis; Incidência criminal - mais elevada em pessoas do grupo B; Côlera - duas vezes mais freqüentes em pessoas do gru-po O; Coeficiente de inteligência (QI) - mais elevado em pesso-as do grupo A₂.

A compreensão imunológica não se torna tão fácil, consi-derando que os mecanismos são bastantes complexos e ainda não totalmente esclarecidos.

O possível significado funcional dos antígenos eritrocit-ários é a proteção e o reconhecimento do "SELF" e do "NON SELF", objetivando manter a função da membrana celular propor-cionando uma maior susceptibilidade ou resistência a várias do-enças e a integridade celular (3). Este ponto apresenta contro-vérsias visto que, a ausência definitiva dos antígenos ABH em pessoas do fonótipo Bombay (O_h) não está associada com nenhum defeito de membrana ou redução de sobrevivência das hemácias (19,21,32). A ausência dos antígenos do sistema Rh nos indivíduos Rh "null" é associada com o aumento da frágilidade me-

cânica das células vermelhas, acompanhadas de uma anemia hemolítica compensada (17,29).

Uma similar associação de antígenos humanos com os dos helmintos, protozoários e bactérias, contribuem definitivamente para uma vantagem de sobrevivência de parasitas no homem, pois a falta do anticorpo correspondente para neutralizar o agente invasor levaria a uma maior tendência a contrair a doença(3,25).

A Anemia Hemolítica do Recém-Nascido (AHRN) e na Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI), vamos encontrar como agente causador, a presença do anticorpo produzido por estímulos de diferentes origens (3,29,35). Em outros casos, embora menos claramente explicado, encontraremos:

1. Patologias onde os grupos sanguíneos não tem um papel conhecido mas a doença tem um efeito na expressão normal dos antígenos (7,9). Uma mudança nos fenótipos antigênicos das hemácias, são normalmente observados na leucemias (32). A causa poderia ser uma provável inativação cromossômial, por um efeito direto da doença, ou secundária ao tratamento(9).
2. Casos em que há associações genéticas - aqui os genes que pre-dispõem a certas doenças, se localizam no mesmo cromossomo de alguns genes de grupos sanguíneos,. É o caso da associação do antígeno Duffy e a catarata congênita, onde seus genes são próximos(9).
3. Ausência do gen que codifica a substância precursora de um antígeno, seria a causa determinante da patologia. É o caso da ausência do gen xK que codifica a substância precursora do antígeno Kell (Kx), que se verifica nas hemácias, causaria a Síndrome de McLeod e se nos leucócitos, levaria a doença granulomatosa crônica (3,14,23,24,32).
4. Quando os antígenos eritrocitários favorecem a predisposição a certas patologias - é o caso do antígeno Duffy relacionado com a malária, embora, ainda hoje existam pontos que não são bem esclarecidos.
5. Associação com antígenos tumorais - o desaparecimento e/ou o aparecimento de novos antígenos (particularmente chamados de antígenos fetais) tem despertado grande interesse dos imunologistas (15).
6. E finalmente temos que considerar a possibilidade em que os grupos sanguíneos apresentam correlação estatisticamente significativa com determinadas doenças de diferentes etiologias e patogêneses(9).

O objetivo do nosso trabalho é correlacionar os grupos sanguíneos do sistema ABH com as leucemias no nosso meio o que servi-

ria não sō para reforçar a tese de que antígenos interferem de alguma forma com doenças como também para servir futuramente de base para estudos correlatos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no período de Janeiro à Abril de 1987, em pacientes portadores de Leucemias Mielóides Agudas (LMA), Leucemias Linfóides Agudas (LLA), Leucemias Mielóides Crônicas (LMC) e Leucemias Linfóides Crônicas (LLC), atendidos no ambulatório de hematologia do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE).

Os pacientes foram submetidos a punção venosa utilizando-se seringas descartáveis de 5 ml e o sangue colocado em frascos contendo EDTA (sal disódico ou dispotássio do ácido etileno-diaminotetracético) a 1% como anticoagulante. Na ocasião da coleta prestaram informações sobre procedência, idade e profissão.

Foram realizadas as tipagens sanguíneas ABH em todos e para a realização destes exames usamos sêros anti-A, anti-B, anti-AB (produzidos pelo próprio HEMOCE segundo a técnica do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco-HEMOPE), anti-Globulina Humana, Albumina (produzidos industrialmente pela Bio-Test), anti-Rh (produzido industrialmente pelo Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina - Rio de Janeiro). Para prova reversa usamos suspensão de hemácias conhecidas (A₁ e B) a 5%, que foram preparadas no HEMOCE usando sangue recente de doadores (3,5,7).

Os pacientes foram fenotipados para caracterização do grupo sanguíneo ABO através das seguintes técnicas complementares (2,3,13,28): Prova globular ou direta (Beth Vicent) para pesquisar os antígenos A e B a partir de sêros anti-A, anti-B e anti-AB e a prova sérica ou reversa (Simonin) que tem por finalidade detectar os antígenos plasmáticos, usando hemácias padronizadas A₁ e B.

Foi utilizado um grupo controle constituído de doadores de sangue do HEMOCE que foram tomados aleatoriamente no período de Janeiro à Março de 1987.

Os resultados foram submetidos à análises estatística: - Teste do χ^2 (qui quadrado) de aderência para comparar as proporções de pacientes leucemicos em cada grupo sanguíneo com o controle.

Calculamos o χ^2 através da seguinte fórmula:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Onde: O_i - frequência observada

E_i - frequência esperada

- Teste Z para proporções, teste complementar para comparar estas proporções.

Calculamos o Z através da seguinte fórmula:

$$Z = \frac{P_i - P_i^c}{\sqrt{\frac{P_i(1-P_i)}{n_i} + \frac{P_i^c(1-P_i^c)}{n_i^c}}}$$

Onde:

P_i - proporção de pacientes com leucemia linfóide no grupo sanguíneo i .

$i = 1$ (grupo 0) $i = 2$ (grupo A) $i = 3$ (grupo B.AB).

P_i^c = proporção de indivíduos do grupo controle no grupo sanguíneos i .

$i = 1, 2, 2$.

5. RESULTADOS

Estudamos 120 pacientes portadores de leucemias sendo 63 (52%) do sexo masculino e 57 (48%) do sexo feminino.

A idade variou de 3 a 79 anos, com média de 36,9 e mediana de 60,5. Houve predomínio na faixa etária de 11 a 30 anos (Tabela I e gráfico I).

Quanto a procedência, 49 casos (41%) eram de Fortaleza, 68 casos (57%) do interior do Estado e 3 casos (2%) de outros estados (Pernambuco, Paraíba e Rio de Janeiro) (gráfico, II).

Dos 120 pacientes estudados 38 (32%) eram de cor branca e 82 (68%) não branca.

O grupo controle foi constituído de 376 doadores do HEMOCE, tomados ao acaso, onde 93% tinham fator Rh positivo e 7% fator Rh negativo, já nos leucêmicos esta proporção foi de 90% e 10% respectivamente (Tabela II). Para análise, a tabela II foi modificada. Os grupos B e AB foram agrupados por apresentarem uma frequência muito baixa em relação aos demais (Tabela III).

No início nossos doentes foram agrupados segundo o tipo de leucemia e determinamos a incidência dos grupos sanguíneos ABO (Tabela IV).

Devido o pequeno número de Leucemia Linfóide Crônica e principalmente Leucemia Mielóide Aguda para efeitos estatísticos, agrupamos as leucemias em dois grandes grupos, Leucemias Linfóides (LL) e Leucemias Mielóide (LM) (Tabela V, VI e gráfico III).

Para análise estatística foram feitos dois testes. O teste χ^2 de aderência, onde os pacientes com Leucemia Mielóide apresentaram (0,6812), quando comparados para α igual a 5% (5,99). Para pacientes com Leucemia Linfóide (9,2023), foi rejeitada a hipótese de aderência.

O teste Z para proporção foi submetido apenas os pacientes portadores de Leucemia Linfóide. Foram encontrados os seguintes resultados: pacientes pertencentes ao grupo O (-0,997) do grupo A (2,58) e do grupo B e AB (-2,10) isto quando comparados para ($Z_{5\%} = \pm 1,96$)

TABELA I.NÚMERO DE PACIENTES SEGUNDO GRUPO ETÁRIO

GRUPO ETÁRIO	Nº DE PACIENTES	%
3 — 10	08	07
10 — 20	25	21
20 — 30	22	18
30 — 40	16	13
40 — 50	13	11
50 — 60	12	10
60 — 70	15	13
70 — 79	09	17
TOTAL	120	100

TEBELA II.
DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO "A B O" NA POPULAÇÃO CONTROLE SEGUNDO O
GRUPO SANGÜÍNEO

GRUPOS	Nº DE INDIVÍDUOS	%
O	198	53
A	122	32
B	44	12
AB	12	3
TOTAL	376	100

TABELA III

DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO ABO NA POPULAÇÃO CONTROLE SEGUNDO O GRUPO SANGÜÍNEO

GRUPOS	Nº DE INDIVÍDUOS	%
O	198	53
A	122	32
B,AB	56	15
TOTAL	376	100

TABELA V.

INCIDÊNCIA DO GRUPO ABO NOS PACIENTES ESTUDADOS POR TIPO DE LEUCEMIA SEGUNDO O GRUPO SANGÜÍNEO

GRUPOS	DOENTES	LEUCEMIA MIELOÍDE		LEUCEMIA LINFÓIDE	
		Nº	%	Nº	%
O		31	50	25	43
A		23	37	29	50
B		07	11	04	07
A,B		01	02	00	00
TOTAL		62	100	58	100

*Deixa para ver se mais
algum caso*

TABELA IVINCIDÊNCIA DO GRUPO ABO NOS PACIENTES ESTUDADOS

DOENÇAS GRUPOS	L L A		L L C		L M A		L M C		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
O	16	13,33	09	7,5	03	2,5	29	24,16	57
A	16	13,33	12	10	02	1,66	21	17,5	51
B	02	1,66	02	1,66	01	0,83	06	5,0	11
A B	00	0,0	00	0,0	00	0,0	01	0,83	01
TOTAL	34	28,32	23	19,16	06	4,99	57	47,49	120

TABELA VI

INCIDÊNCIA DO GRUPO ABO NOS PACIENTES ESTUDADOS POR TIPO DE LEUCEMIA
SEGUNDO O GRUPO SANGÜÍNEO

DOENTES GRUPOS	LEUCEMIA MIELÓIDE		LEUCEMIA LINFÓIDE	
	Nº	%	Nº	%
O	31	50	25	43
A	23	37	29	50
*B, AB	08	13	04	07
TOTAL	62	100	58	100

* A mesma observação feita no grupo controle

TABELA VII

TESTE DE ADERÊNCIA DO χ^2

	O _i :FREQUÊNCIA OBSERVADA			E _i :FREQUÊNCIA ESPERADA		
	O	A	B, AB	O	A	B, AB
Leucemia Mielóide	31	23	08	33	20	09
Leucemia Linfóide	25	29	04	31	19	09

divi
bota
Ag 70

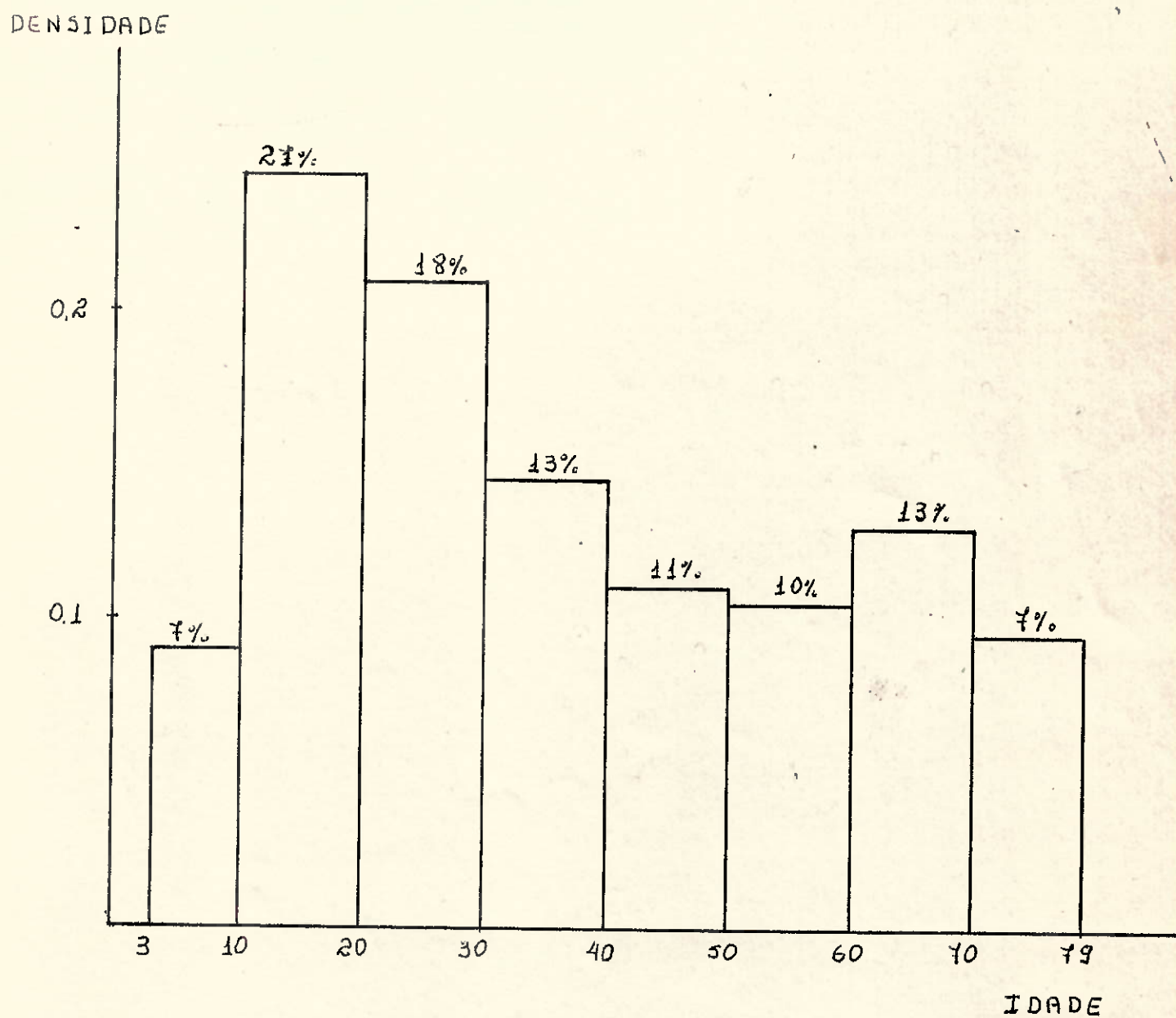
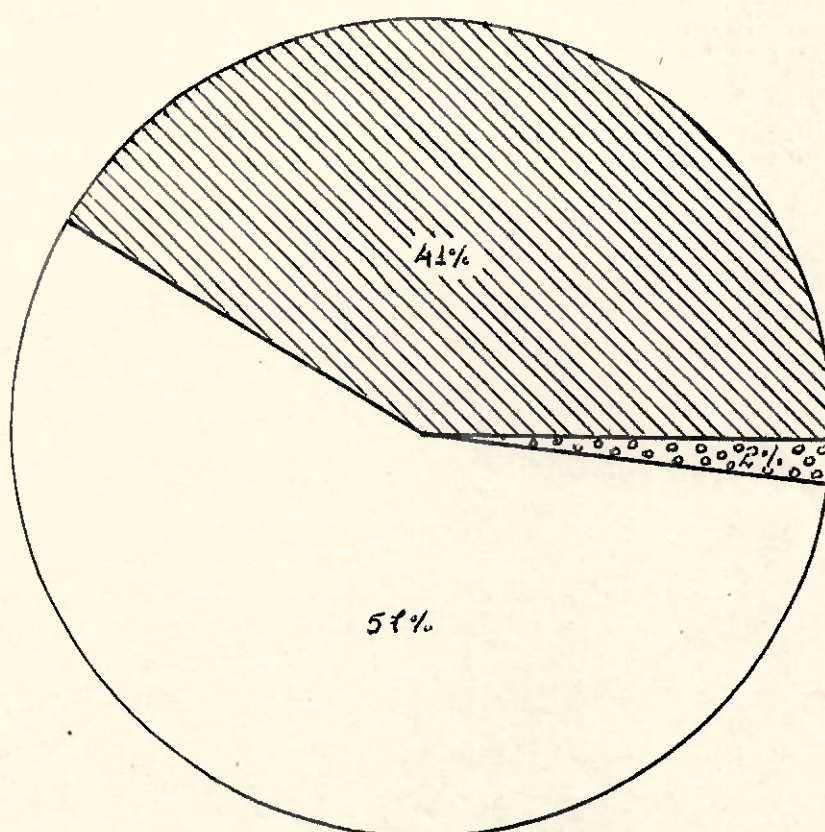
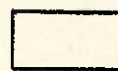
GRÁFICO IDISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO GRUPO ETÁRIO

GRÁFICO IIPROCEDÊNCIA DOS 120 PACIENTES ESTUDADOS

LEGENDA



FORTALEZA



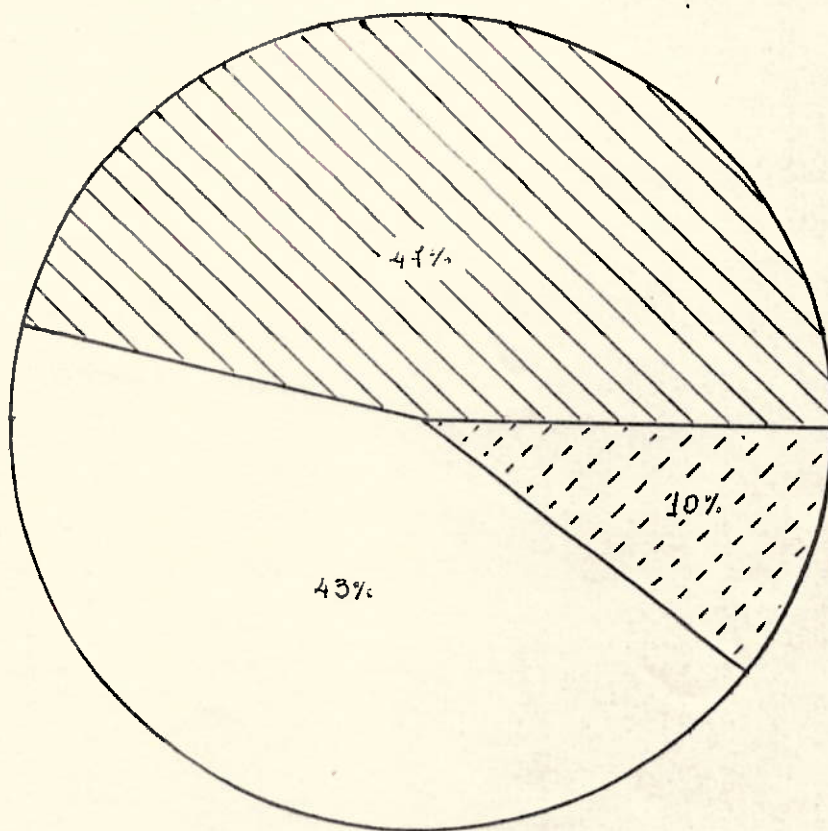
INTERIOR



OUTROS ESTADOS

GRÁFICO III

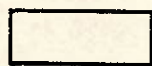
INCIDENCIA DE LEUCEMIA DO GRUPO ABO NOS 120 PACIENTES ESTUDADOS.



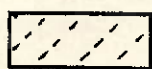
LEGENDA



SANGUE TIPO O



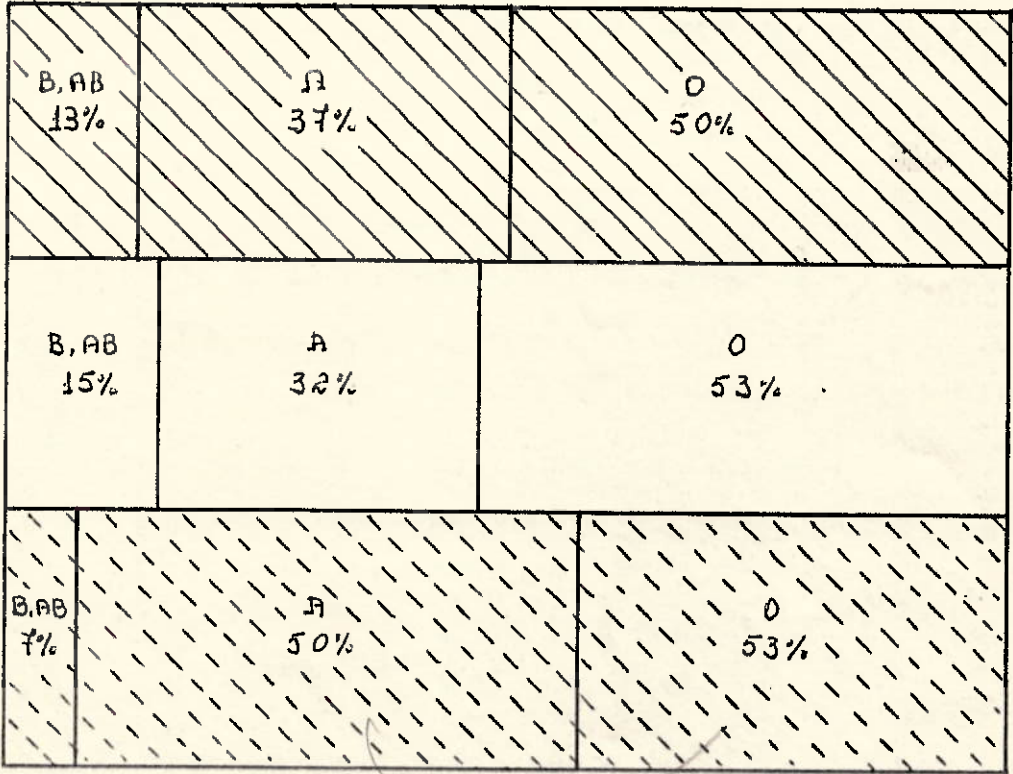
SANGUE TIPO A



SANGUE TIPO B, AB

GRÁFICO IV

INCIDENCIA DO GRUPO ABO NOS PACIENTES POR TIPO DE LEUCEMIA
SEGUNDO O GRUPO SANGUÍNEO

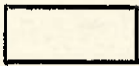


Exatidão 50%

LEGENDA



LEUCEMIA MIELÓIDE



CONTROLE



LEUCEMIA LINFÓIDE

4. DISCUSSÃO

Nas doenças hematológicas alguns levantamentos estatísticos são bem definidos, como é o caso da Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI) causada por antígenos dos sistemas Rh, I, P e a Anemia Hemolítica do Recém-nascido (AHRN) causada por anticorpos do grupo sanguíneo Rh (2).

A primeira modificação dos antígenos foi observada no curso das leucemias agudas onde a depleção de antígenos foi comprovada. Observou-se que o paciente poderia começar com o grupo normal e no decorrer da doença começar a reagir fracamente com o soro anti-A, podendo até perder seu poder de aglutinação (5,11,12,20,22). Foi comprovado que a atividade de N-acetil galactosamina transferase era diminuída nesses casos, salvo nas pessoas idosas onde podemos eventualmente observar essa depleção (10,12,16,18,26,27,33).

A relação existente entre doença e antígeno é na maioria das vezes puramente estatística, como podemos observar na tabela VIII.

A dificuldade encontrada no decorrer do nosso trabalho foi a falta de informação na literatura estudada que nos permitisse um confronto com os nossos resultados, pois nas doenças hematológicas foi reportada apenas a Anemia Perniciosa, além das acima citadas. As leucemias foram abordadas somente em relação a depleção antigênica.

Dos 120 pacientes estudados, houve predominância do grupo A nas LL (55%) em detrimento do grupo O (43%) conforme pode-se observar na tabela V.

Observamos que os paciente com leucemia mielóide se ajustam aos dados populacionais, ou seja neste grupo o tipo sanguíneo não é determinante. Para os pacientes com leucemia linfóide foi observado que o tipo sanguíneo é determinante para = 5%.

Na tabela VII mostramos que a maior diferença entre as frequências observadas e as esperadas, se encontravam no grupo A. Isso não foi suficiente para afirmar a incidência de leucemia linfóide neste grupo.

De acordo com os resultados encontrados podemos concluir que ao nível de 5% o grupo A apresentou uma nítida e significativa predominância nos pacientes portadores de leucemia linfóide.

Devido o pequeno número de pacientes leucêmicos estudados

*Tem o sangue
e não curar*

*grupo A
é predominante*

preferimos dar os nossos resultados como uma prévia, deixando o campo em aberto para novas pesquisas. cremos ser necessário especular sobre o significado da relação entre leucemia e grupos sanguíneos, pois acreditamos na sugestão do Dr. Edwin quando diz:

"... Acreditamos que o controle de diferenciação celular seja a chave e o ponto de partida para muitas soluções. Talvez o aumento da glicolização de um polipeptídeo alternativo seja o que nós poderemos está estudando. Se realmente nós compreendermos as várias maneiras que se faz resistir as doenças E a elucidação química dos antígenos de grupos sanguíneos, poderão nos proporcionar mais respostas do que podemos imaginar" (12).

TABELA VIII

SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA ASSOCIADA SO GRUPO SANGÜÍNEO ABO COM DOENÇAS

DOENÇAS	COMPARAÇÃO	INCIDÊNCIA RELATIVA*
<u>CARCINOMAS</u>		
Estômago	A : O	1,22
Colon e Reto	A : O	1,11
Glândulas Salivares	A : O	1,64
Útero	A : O	1,15
Cérvix	A : O	1,13
Ovário	A : O	1,28
<u>OUTRAS DOENÇAS</u>		
Anemia Perniciosa	A : O	1,25
Doença Reumática	A : O	1,24
Úlcera Duodenal	O : A	1,35
Úlcera Gástrica	O : A	1,17
Úlcera Hemorrágica	O : A	1,46
<u>LEUCEMIAS**</u>		
Linfóide Aguda	A : O	1,62
Mielóide Aguda	A : O	1,08
Linfóide Crônica	A : O	2,16
Mielóide Crônica	A : O	1,17

*Incidência relativa - $A:O = \frac{\text{nº de pacientes A} \times \text{nº de controle O}}{\text{nº de pacientes O} \times \text{nº de controle A}}$

**Dados coletados através do presente estudo

10. SUMMARY

One hundred twenty leukemia patients, followed in the ambulatory of the Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) had ABO and Rh blood groups determined.

The following results were observed:

- Acute myelogenous leukemia (AML): type O-3 patients; type A-2; and type B-1.
- Chronic myelogenous leukemia (CML): type O-29 patients; type A-21 ; type B-6; and type AB-1.
- Acute lymphocytic leukemia (ALL): type O-16 patients; type A-16; and type B-2.
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL): type O-9 patients; type A-12; and type B-2.

A group of 376 randomly selected blood donors of the HEMOCE blood bank was used as control.

According to the results obtained in this initial study, it was concluded that blood type A had a slightly higher incidence in patients with lymphocytic leukemia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AIRD, I.; BENTALL, H.H.; ROBERTS, J.A.F. A relationship between cancer of stomach and the ABO group. Br. Med. J. 1 :799, 1953.
2. AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. Technical Manual. Lima , Ad. St. Paul Region, 1982.
3. ANSTALL, H.B. ABH antigens in disease. In: WALLACE, M.E.; GIBBS, F.L. Blood groups systems: ABH e Lewis, s.l., American Association of Blood Banks, 1986. 159 p. Cap. 4, 135-55.
4. BIELER, J.; CABRAL, J.V.L.S.; FARIA, P.M.; LINS, R.H.C. Correlação entre grupos sanguíneos do sistema ABO e tumores primitivos do sistema nervoso central. Rev. Med. HSE 23: 71-99 , 1971.
5. BIO TEST. O sistema de grupo sanguíneo ABO, São Paulo, 1986.
6. CARRINGTON, P.W. Blood group antigens. In: Principles of clinical immuno-hematology. Chicago, Year Book, 1986. 235p. Cap. 5, p. 145-62.
7. CARVALHO, W.F. Determinação dos grupos sanguíneos do sistema ABO. In: _____. Técnicas médicas de hematologia e imuno-hematologia. 4. ed. Belo Horizonte, Cultura médica, 1983. 270 p. Cap. 37, p. 192-6.
8. CLARKE, C.A. Blood groups and disease. In: _____. Progress in medical genetics. New York, Grune & Stratton, 1961. Cap. 4, P. 81-119.
9. DODD, B.E.; LINCOLN, P.J. Relationships between blood groups and various disease. In: _____. Blood group topics. London , Edward Arnold, 1974. 141 p. Cap. 11, p. 118-24.
10. DREYFUS, B.; SULTAN, C.; ROCHANT, H.; SALMON, C.H.; MANNONI, P.; CARTRON, J.P.; BOIVIN, P.; GALAND, C. Anomalies of blood group antigens and erythrocyte enzymes in two of chronic refractory anaemia. Br. J. Haematol., 16 : 303-11, 1969.
11. GAENSSLEN, R.E.; LEE, H.C.; PAGLIARO, E.M.; BREMSER, J.K. Evaluation of antisera for bloodstain grouping I, ABH, MN and Rh. J. Forensic Sci., 30: 635-40, 1985.
12. GARRATTY, G. ABO blood groups and their relationship to disease. In: American Association of Blood Banks, Cellular antigens and disease. Washington, E.A. Steane, 1977. 86p. Cap. I, P. 1-29.

13. GENETET, B. & MANNONI, P. Sistema ABO y sus asociados. In: La Transfusion. Havana, Revolucionaria, 1984. 716 p. Cap. 10 p. 400-34.
14. GLASS, R.I.; HOLMGREN, J.; HALEY, C.E.; KHAN, M.R.; SVENNERHOLM, A.M.; STOLL, B.J.; HOSSAIN, K.M.B.; BLACK, R.E.; YUNUS, M.; BARMA, D. Predisposition for cholera of individuals with blood group. J. Epidemiol., 121(6): 791-6, 1985.
15. HAKKINEN, I. A like antigen in gastric cells of patients in blood group O or B. J. Nat. Cancer Inst., 44: 1183-93, 1970.
16. HAKOMORI, S.I.; KOSCIELAK, J.; BLOCH, K.J.; JEAULOZ, R.W. Immunologic relationship between blood group substances and a fucose-containing glycolipid of human adenocarcinoma. Immunology, 98: 31-8, 1967.
17. LAUF, P.K. Membrane transport changes in Rh null erythrocytes. In: American Association of Blood Banks. Cellular antigens and disease. U.S.A., E.A. Steane, 1977. 86p, Cap. III, p. 41-51.
18. LAWLER, S.D. & SANGER, R. Xg blood groups and clonal origin theory of chronic myeloid leukaemia. Lancet, 1: 584-5, 1970.
19. MOLLISON, P.L. ABO, Lewis, Ti and P groups. In: Blood transfusion in clinical medicine. 7. ed. Oxford, Blackwell Scientific 1983. 988p. Cap. 7, p. 269-329.
20. MOLLISON, P.L. Red cell antigens and antibodies and their interactions. In: Blood transfusion in clinical medicine. 7. ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1983, 988p. Cap. 6, p. 191-268.
21. ORTH, R. Diagnostics. Antígenos e anticorpos de grupos sanguíneos aplicados aos sistemas ABO e Rh. 3. ed. São Paulo, 1977.
22. PELLIZA, S.; BERTHIER, M.E.O.; GONZAGA, A.L. Manual de Imuno-Hematologia. Rio de Janeiro, Centro de Hematologia Santa Catarina, 1977.
23. PITTIGLIO, D.H. The ABO blood group system. In: Modern blood banking and transfusion practices. 2. ed. Philadelphia, F.A. Davis, 1984. 580p. Cap. 5, p. 89-121.
24. ROBERTS, J.A.F. Some associations between blood group and disease. Br. Med. Bull., 15(2): 129-33, 1959.
25. SAHA, N. Blood groups and disease. Singapore Med. J. 26(6): 435-41, 1985.
26. SALMON, C. A tentative approach to variants in ABH and associated erythrocyte antigens. Ser. Haematol., 2: 3-33, 1969.
27. SALMON, C. Blood groups changes in preleukemic states. Blood Cells 2: 211-20, 1976.

28. SALMON, C. La transfusion. Paris, Centre National de Transfusion Sanguineo - Institut, 1986, 110 p.
29. SCHMIDT, P.J. The hemolytic anemia of the Rh null blood groups. In: American Association Blood Banks. Cellular antigens and disease. Washington, E.A. Steane, 1977. 86 p. Cap. II, p. 31-7.
30. SHUMAK, K.H.; BELDOTTI, L.E.; RACHKEWICH, R.A. Diagnosis of haematological disease using anti-i-1) Disorders with lymphocytosis Br. J. Haematol. 41: 399-405, 1979.
31. SHUMAK, K.H.; RACHKEWICH, A.R.; BELDOTTI, I.E. Diagnosis of haematological disease using anti-i II) Distinction between acute myeloblastic and acute lymphoblastic leukaemia. Br. J. Haematol. 41: 401-11, 1979.
32. SRINIVAS, V.; KHAN, S.A.; HOISINGTON, S.; VARMA, A.; GONDER, M.J. Relationship of blood groups and bladder cancer. J. Urol. 135 (1): 50-2, 1986.
33. STRATTON, F.; RENTON, P.H.; HANCOCK, J.A. Red cell agglutinability affected by disease. Nature, 181: 62-3, 1985.
34. VOGEL, F. ABO blood groups and disease. Am. J. Hum. Genet., 22: 464-75, 1970.
35. WIENER, A.S. Blood groups and disease. Am. J. Hum. Genet. 22: 476-483 1970.
36. WOLFF, B. On estimating the relation between blood groups and disease. Ann. Hum. Genet., 19: 251-3, 1955.