

## Estudio de las moléculas de adhesión en enfermos con anemia drepanocítica tratados y no tratados con hidroxiurea

Macías-Abraham C, del Valle Pérez LO, Marsán Suárez V, Machín García S, Hernández Padrón C, Svarch E  
Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba  
Email: [cmacias@hemato.sld.cu](mailto:cmacias@hemato.sld.cu); [jmballe@infomed.sld.cu](mailto:jmballe@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

El presente trabajo constituye el único trabajo en Cuba que muestra el estudio de las moléculas de adhesión en los leucocitos de los enfermos con anemia drepanocítica (AD) tratados y no tratados con hidroxiurea (HU). Se incluyeron 43 pacientes, 25 no tratados y 18 pacientes tratados por un período mayor de 1 año atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). A todos los enfermos incluidos se les realizó cuantificación de leucocitos totales y porcentaje de neutrófilos y linfocitos mediante conteo hematológico automatizado y de la expresión de las moléculas de adhesión leucocitarias LFA-1, VLA-4, L-selectina (CD62L) e ICAM-1(CD54) en las células mononucleares (CMN) y neutrófilos mediante citometría de flujo. En los neutrófilos de los enfermos con AD se observó una acción reguladora negativa de la HU sobre la expresión de la molécula LFA-1 y de la L-selectina, ya que no se observó sobreexpresión de esta molécula durante las crisis.

**Palabras clave:** anemia drepanocítica, moléculas de adhesión.

### INTRODUCCIÓN

La AD es la hemoglobinopatía estructural más importante en el mundo. El comportamiento clínico hematológico-inmunológico en estos pacientes no tratados y tratados con dosis bajas no escalonada de HU, se encuentra relacionado con la expresión de las moléculas de adhesión expresadas en la membrana celular leucocitaria. La adhesión anormal al endotelio vascular de eritrocitos y leucocitos juega un papel fundamental en la fisiopatogenia de las crisis vaso-oclusivas dolorosas (CVOD) y la respuesta inflamatoria endotelial subyacente característica de la enfermedad.

La HU tiene múltiples efectos beneficiosos en el tratamiento de la AD, como son: el aumento de la producción de Hb F, la disminución de la hemólisis, el incremento de la concentración de hemoglobina, la reducción del conteo de leucocitos y de la expresión de moléculas de adhesión que contribuyen a la vaso-oclusión.



## OBJETIVOS

*General:* Identificar las posibles alteraciones de las moléculas de adhesión leucocitarias, en enfermos con AD tratados y no tratados con HU.

*Específicos:*

1. Estudiar la expresión de las moléculas de adhesión leucocitarias LFA-1, VLA-4, L-selectina (CD62L) e ICAM-1(CD54) en las células mononucleares (CMN) y neutrófilos.
2. Determinar los valores de leucocitos totales y los valores relativos y absolutos de los linfocitos y neutrófilos al momento del estudio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron 43 pacientes con AD, 25 no tratados con HU y 18 pacientes tratados con HU por un período mayor de 1 año atendidos en el IHI. De ellos 10 pacientes pediátricos (7 femeninos y 3 masculinos), edad media 10,6 años y 33 pacientes adultos (15 femeninos y 18 masculinos) edad media 37,8 años. En cada grupo, tratados y no tratados, se estudiaron, 17 pacientes con manifestaciones clínicas de CVOD moderada o severa, 26 en condiciones basales y 20 individuos supuestamente sanos donantes del Banco de Sangre.

A todos los enfermos incluidos en el estudio se les realizó:

1. Cuantificación de leucocitos totales y porcentaje de neutrófilos y linfocitos mediante conteo hematológico automatizado.
2. Cuantificación de la expresión de las moléculas de adhesión CD11a, CD18, CD49d, CD29, CD54 (ICAM-1), CD62L (L-Selectina) en linfocitos y neutrófilos, con anticuerpos monoclonales específicos mediante inmunofluorescencia directa por citometría de flujo.

## RESULTADOS

En los neutrófilos de los enfermos con AD se observó una acción reguladora negativa de la HU sobre la expresión de la molécula LFA-1, lo que se evidencia por la disminución significativa en estado basal y la no existencia de diferencias significativas en la expresión de esta molécula en los enfermos con CVOD en relación a los controles, que se observa incrementada en los no tratados. En los neutrófilos de los enfermos con CVOD tratados con HU, no se observó sobreexpresión de la molécula L selectina (CD62L) durante las crisis, lo que hemos reportado en estudio previo en enfermos no tratados, lo que corrobora la regulación negativa de la HU sobre la expresión de L-selectina en los neutrófilos durante la CVOD. No se observaron diferencias significativas en la expresión de las moléculas de adhesión en CMN de enfermos en estado basal tratados y no tratados. Se corroboró que el tratamiento con HU en la AD reduce la leucocitosis y neutrofilia, sin alteraciones del leucograma en relación a los individuos sanos.

## CONCLUSIONES

El tratamiento con HU regula negativamente la expresión de la molécula LFA-1 en los neutrófilos en los enfermos en estado basal y en CVOD y de la L-selectina en los neutrófilos durante la CVOD.

## RECOMENDACIONES

Ampliar este estudio en ambas formas clínicas de la enfermedad, estado basal y CVOD con un número mayor de enfermos e incluir en el estudio las moléculas de adhesión expresadas en los hematíes directamente implicadas en la vaso-oclusión, que permita profundizar en la acción o modulación de esta droga y su relación con el proceso inflamatorio-oclusivo vascular de la AD.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Strouse JJ and Matthew MM. Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Disease: Efficacy, Barriers, Toxicity, and Management in Children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(2): 365–71.

2. Rocha L.B.S., Elías D.B.D., Barbosa M.C. DNA damage in leukocytes of sickle cell anemia patients is associated with hydroxyurea therapy and with HBB\*S haplotype. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2012; 749:48–52.
3. Rocha M, [Maia PA](#), [Cavalcante M](#), [Justino IC](#), [Brito da Silva](#) and [Pinheiro R](#). Influence of  $\beta$ S-globin haplotypes hydroxyurea on tumor necrosis factor-alpha levels in sickle cell anemia. [Rev Bras Hematol Hemoter](#). 2014, 36(2): 121–5.
4. Barraza J, Guzmán A, Vargas R. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes. Barranquilla 2011-2013. *Biociencias* 2014; 9(1): 45 – 51.
5. Silva-Pinto AC, Lucena V, Menezes D, Rodrigues FI, Bassi SC, Cunha G et al. Efeitos clínicos e hematológicos do tratamento com hidroxiureia em pacientes falciformes: experiência de um centro no Brasil Sao Paulo Med. J. 2013, 131(4) <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1314467>

