

Niveles de anticuerpos naturales antibanda 3 y de hemoglobina en enfermos con leucemia mieloide crónica

Natural anti band 3 antibodies and hemoglobin levels in patients with chronic myeloid leukemia

Rinaldo Villaescusa Blanco, Ada A Arce Hernández, Julio César Merlín Linares, Ana María Guerreiro Hernández, Aymara Leyva Rodríguez, Rosa María Lam Díaz, Porfirio Hernández Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por una producción excesiva de células mieloides y sus progenitores; además se observan trastornos estructurales en el citoesqueleto de los eritrocitos con la formación de agregados de la proteína banda 3 en su superficie, lo que se ha relacionado con la anemia que se produce en estos enfermos.

Objetivo: Evaluar la posible participación de los anticuerpos naturales antibanda 3 en el fenómeno de eliminación de eritrocitos de la circulación y por ende de la anemia que se observa en los enfermos con LMC.

Método: Se realizó un estudio seriado en 16 enfermos con el diagnóstico de LMC en diferentes estadios clínicos en los que se determinaron los niveles de anticuerpos naturales antibanda 3 mediante un ensayo inmunoenzimático. Los niveles de hemoglobina sanguínea se determinaron empleando un analizador automático Mindray 3200 .

Resultados: Se demostró una disminución estadísticamente significativa ($p<0.01$) de los niveles de anticuerpos naturales antibanda 3 y de hemoglobina en las muestras de los enfermos en fase crónica al compararlas con las muestras obtenidas en la fase de remisión hematológica, donde ambos parámetros se mantuvieron dentro de límites normales.

Conclusión: Los resultados obtenidos sugieren la posible participación de los anticuerpos naturales antibanda 3 en el proceso de eliminación prematura de

eritrocitos y que puede explicar la anemia que se observa en los enfermos en la fase crónica de la enfermedad.

Palabras clave: leucemia mieloide crónica, fase crónica, anticuerpos naturales antibanda 3, hemoglobina, remisión hematológica.

ABSTRACT

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by an excessive production of myeloid cells and their progenitors. Cytoskeletal structural disorders of erythrocytes have been demonstrated with the formation of band 3 aggregates on its surface that have been linked with the anemia that occurs in these patients.

Objective : To evaluate the involvement of natural anti-band 3 antibodies in the erythrocyte removal from circulation and its possible relation with anemia.

Method : A follow up study was performed in 16 patients with CML in different clinical stages in which the levels of natural anti band 3 antibodies were determined by an enzyme immunoassay. Blood hemoglobin levels were determined using an automatic analyzer Mindray 3200.

Results: Significant low levels ($p<0.01$) of natural band 3 antibodies and hemoglobin were demonstrated in patients samples in chronic phase compared with results obtained during the hematological remission phase were both parameters maintained within normal levels .

Conclusion : The results suggest the possible involvement of natural anti band 3 antibodies in the premature removal of erythrocytes that could explain the anemia observed in patients in the chronic phase of the disease.

Keywords: chronic myeloid leukemia, chronic phase, natural band 3 antibodies, hemoglobin, hematological remission.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por una producción excesiva de células mieloides y sus progenitores, proliferación maligna que provoca frecuentemente la aparición de nuevos determinantes antigenicos¹⁻⁴. Diversos estudios han establecido trastornos estructurales en el citoesqueleto de los eritrocitos en la LMC, entre ellos: la formación de agregados de la proteína banda 3, lo que se ha relacionado con la anemia que se produce en estos enfermos⁵.

La banda 3 se refiere a una familia de intercambiadores aniónicos presentes en la membrana de todas las células y organelos celulares⁶. Bajo ciertas condiciones se agrega en la superficie de los eritrocitos senescentes u oxidados y son reconocidos por anticuerpos naturales antibanda 3 como parte del mecanismo fisiológico de eliminación⁷.

Teniendo en cuenta lo anterior se realizó un estudio seriado de anticuerpos naturales antibanda 3 y niveles de hemoglobina en un grupo de enfermos con LMC con el

objetivo de establecer su posible participación en el fenómeno de eliminación de eritrocitos de la circulación y por tanto en la anemia que se observa en la fase inicial de la enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio seriado en 16 enfermos con el diagnóstico de LMC provenientes del servicio de Adultos del Instituto de Hematología e Inmunología, 9 hombres y 7 mujeres, con una edad promedio de 49 años (44 - 54 años), en diferentes fases clínicas de la enfermedad. Las muestras de enfermos y controles sanos se obtuvieron de sangre venosa por venipuntura y los sueros se conservaron a - 20°C hasta su uso.

Se determinaron los niveles de anticuerpos naturales antibanda 3 mediante un ensayo inmunoenzimático empleando la proteína banda 3 acoplada a placas Chemobond⁸. Los niveles de hemoglobina sanguínea se determinaron empleando un analizador automático Mindray 3200. En el análisis estadístico se empleó la t Student para muestras pareadas para comparar los resultados en fase crónica con los obtenidos en remisión hematológica.

RESULTADOS

En el estudio de seguimiento se demostró una disminución significativa, $p<0.01$, en los niveles de anticuerpos naturales antibanda 3 y de hemoglobina en las muestras de los enfermos en fase crónica al compararlos con las muestras en fase de remisión hematológica (Tabla).

Tabla. Estudio seriado de los niveles de anticuerpos naturales antibanda 3 y de hemoglobina en enfermos con leucemia mieloide crónica ($n=16$)

Variable (Media ± DS)	Fase crónica	Remisión hematológica
Antibanda 3 ($\mu\text{g/mL} \times 10^{-2}$)	$6.41 \pm 0.78^{(*)}$	9.73 ± 0.72
Hemoglobina (g/L)	$88.43 \pm 9.48^{(*)}$	121.5 ± 4.25

(*) Diferencia significativa para una $p<0.01$ al comparar los resultados de anticuerpos antibanda 3 y hemoglobina en fase crónica con los obtenidos en remisión hematológica.

Rango normal de los anticuerpos naturales antibanda 3: $9.64 \pm 2.11 \mu\text{g/mL} \times 10^{-2}$.

Se consideran valores disminuidos de hemoglobina por debajo de 100 g/L.

DISCUSIÓN

En la LMC se ha demostrado una reducción en el número de sitios de unión de la ankirina presentes en el dominio citoplásmico de la banda 3 lo que conlleva a la pérdida parcial del anclaje al citoesqueleto de esta última provocando una redistribución anormal con la formación de agregados de banda 3. Se ha sugerido que las alteraciones que ocurren en la membrana de los eritrocitos relacionadas con la proteína banda 3, provocan una eliminación prematura que da lugar a la anemia que se observa en estos pacientes⁵. Investigaciones recientes plantean que los agregados de banda 3 se encuentran entre los factores fundamentales asociados con la elevada eritrofagocitosis demostrada en la LMC^{9, 10}.

En este trabajo se observó una disminución estadísticamente significativa ($p<0.01$) en los niveles de anticuerpos naturales antibanda 3 y de hemoglobina en las muestras de enfermos en fase crónica de la enfermedad al compararlos con las muestras de los que se encontraban en remisión hematológica. Este hallazgo sugiere un consumo de los anticuerpos naturales antibanda 3 debido a su posible participación en la eliminación de los eritrocitos de la circulación lo que pudiera explicar la anemia que ocurre frecuentemente en la fase crónica de la enfermedad. Es de señalar que la anemia no es un elemento que predomina en la fase de remisión hematológica, aun cuando las alteraciones en la membrana de los eritrocitos es un fenómeno que caracteriza esta enfermedad. Resulta importante profundizar en el estudio de los cambios estructurales del citoesqueleto de los eritrocitos en la LMC, así como la participación de los anticuerpos naturales antibanda 3 en la fisiopatogenia de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Patnaik MM, Parikh SA, Hanson CA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. *Br J Haematol.* 2014;165:273-86.
- 2- Druker BJ, Marin D. Chronic myelogenous leukemia. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Filadelfia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.p.1644-53.
- 3- Perrotti D. Where are we going with CML research? *Leukemia Supplements.* 2012;1:S51-S53; doi:10.1038/leusup.2012.26
- 4- Carella A, Branford S, Deininger M. What challenges remain in chronic myeloid leukemia research? *Editorials and Perspectives. Haematologica.* 2013;98(8):1168-72.
- 5- Kottahachchi DU, Ariyaratne TR, Jayasekera GAU. Mass spectrometry based analysis of erythrocyte membrane associated proteins in chronic myeloid leukemia patients in Sri Lanka. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy.* 2014;19(1):74-86.
- 6- Arce AA, Villaescusa R. Organización de la membrana celular: banda 3, estructura y función. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2005 [citado 2015 Abr 23];21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300001&lng=es .

- 7- Arese P, Turrini F, Schwarzer E. Band 3/complement-mediated recognition and removal of normally senescent and pathological human erythrocytes. *Cellular Physiol Biochem*. 2005;16(4):133-46.
- 8- Arce AA, Villaescusa R, Merlin JC. Ensayo inmunoenzimático para la determinación de anticuerpos naturales anti banda 3. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]*. 2008 Dic [citado 2015 Abr 23];24(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300006&lng=es.
- 9- Das AK, Sinha AK, Basu J. Erythrophagocytosis and its relation to band 3 clustering in chronic myelogenous leukaemia. *IUBMB Life* 2008;41:539-45.
- 10- Govekar R, Kawle P, Thomas R, Advani S, Zingde S. Eryptotic Phenotype in Chronic Myeloid Leukemia: Contribution of Neutrophilic Cathepsin G. *Anemia*. 2012; 2012: Article ID 659303, 7 pages. doi:10.1155/2012/659303.

Recibido: noviembre 03, 2015.

Aceptado: abril 18, 2016.

DrC. Rinaldo Villaescusa Blanco . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu