
Experiencia Clínica con el uso de Interleucina-3

Reporte de 2 casos

Clinical Experience with use of Interleukin-3

Report of 2 cases

Dr. / . Ángel Sánchez*, Lilia M. Barahona

RESUMEN. Nosotros hemos tratado 2 pacientes con Interleucina-3, uno de ellos con Síndrome Mielodisplásico y el otro con Aplasia Medular Severa. El propósito del tratamiento fue incrementar el número de plaquetas y observar la variación de las células sanguíneas periféricas.

Ambos pacientes mostraron una elevación transitoria del número de plaquetas no habiendo alteraciones de las otras series sanguíneas. La dosis utilizada fue de 10ug/Kg. de peso por inyección subcutánea diaria, presentando ambos pacientes purpura, fiebre y mialgias generalizadas. Nosotros concluimos que la IL-3 podría ser de utilidad en aumentar el número de plaquetas en pacientes que tienen falla medular, sin embargo es necesario incluir más pacientes para determinar el verdadero rol de esta citoquina en este tipo de enfermedades.

PALABRAS CLAVES: Interleucina-3, Aplasia medular, Síndrome Mielodisplásico, Plaquetas.

SUMMARY. We have treated 2 patients with Interleukin-3, one with Myelodysplastic syndrome and the other with severe Aplastic Anemia.

The treatment's purpose was to increase the platelets count and to observe any variation in the peripheral blood cells.

Both patients have a transitory increment in the platelets count, without variation in the other blood cells. Doses of IL-3 10ug/Kg by daily subcutaneous injection, were given. Both patients developed purpura, fever and myalgias.

We concluded that IL-3 could be useful to increase the platelet count in patients with bone marrow failure, however more patients are needed to determine the roll of IL-3 in this kind of patients.

KEY WORDS: Interleukin-3, Bone Marrow Aplasia, Myelodysplastic Syndrome, Platelets.

INTRODUCCIÓN

Uno de los avances más relevantes de la medicina clínica en la última década, ha sido la introducción de los reguladores hematopoyéticos llamados citoquinas o factores de crecimiento celular, que actúan en la hematopoyesis de la célula madres o sus descendientes (1).

Profesor de la Facultad de Medicina, Director de Investigación y Docencia del Hospital Militar, Investigador Asociado al Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.

En la actualidad se han aislado al menos trece citoquinas (tabla 1), el mecanismo de acción de estas moléculas es complejo y diverso e incluye: Interacción con receptores de membrana, sinergia estimuladora o inhibitoria, acción sobre múltiples líneas celulares simultáneamente, inducción de la proliferación y diferenciación celular e inducción de la producción de otras citoquinas (efecto autócrino o parácrino) (2).

Tabla No. 1

NOMBRE Y FUNCION DE US PRINCIPALES CITOQUINAS CONOCIDAS	
IL-1	Hematopoyesis
IL-2	Linfocitotrófica
IL-3	Factor multipotencial
IL-4	Proliferación de célula B
IL-5	Diferenciación de células B
IL-6	Diferenciación células B Secreción de Ig.
IL-7	Producción de cel Pre-B
IL-8	Activación de Neutrófilos
IL-9	Producción de Glóbulos rojos, y Megacariocitos.
IL-10	Inhibición de citokinas
IL-11	Estimulación de cel B, Megacariocitos y cel madre.
IL-12	Estimulación de cel asesinas
IL-13	Proliferación de cel B, producción de Immunoglobulinas.

FACTORES DE CRECIMIENTO CELULAR: Eritropoyetina, G-CSF, GM-CSF.
OTROS FACTORES: Factor de la célula madre, Factor inhibitorio de leucemias, Factor de necrosis tumoral Alfa y Beta, Interferones alfa, beta y gamma, proteína inflamatoria de los macrofagos 1-alfa, factor de crecimiento transformador.

Un ejemplo de estas citokinas lo constituye la Interleucina-2 (IL-2), que es una de las más conocidas, es secretada por los linfocitos T activados, posee diversas funciones inmunoregulatoras, y participa en las respuestas inmunes en la que intervienen las células T (3,4)/ su uso es amplio e incluye el tratamiento del Cáncer de Células Renales, Melanoma Maligno, ausencia congénita de IL-2, Lepra Lepromatosa, Leucemia Aguda y de otras neoplasias (5-10).

La Interleucina-3 (IL-3), es una glicoproteína que regula la hematopoyesis, actuando sobre diversas líneas celulares incluyendo: Neutrófilos, Monocitos,

Eosinófilos, Eritrocitos, Mastocitos y Megacariocitos (11-15), su peso molecular es de 15.4 Kilodaltons, y su producción se codifica en el cromosoma 5 (16-19).

La experiencia clínica con IL-3 incluye su uso para mitigar la leucopenia y la trombocitopenia después del uso de quimioterapia para acelerar el reestablecimiento de la hematopoyesis, después de trasplante de médula ósea (20-25).

En la actualidad nosotros participamos en un estudio multinstitucional, internacional para el uso de IL-3, y hemos tratado dos pacientes en nuestro medio, cuyos resultados describimos a continuación;

MATERIAL Y MÉTODOS

I. Información del producto

La (IL-3) humana recombinante fue obtenida a través de la colaboración de Laboratorio Sandoz, su presentación es viales, conteniendo polvo liofilizado estéril, con su respectivo diluyente, que al reconstituirse contiene 760ug de la sustancia activa en un volumen de 1 cc.

La dosis establecida por el protocolo es de 10ug de IL-3 por Kg de peso, diario, por vía subcutánea por 14 días consecutivos o hasta obtener toxicidad inaceptable, de no haber respuesta se justifica un nuevo ensayo terapéutico por otros 14 días al menos, semanas después o hasta que la toxicidad se haya resuelto.

2. Criterios de selección

El protocolo de investigación requiere los siguientes criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de aplasia medular o síndromes mielodisplásicos, con conteo menor de 20,000 plaquetas/dl, que no tuvieran enfermedad infecciosa activa, ni otro proceso neoplásico asociado a excepción de carcinoma in situ del cuello uterino y pacientes menores de 80 años.

Pacientes con enfermedad infecciosa activa, o con leucemias agudas y un índice de rendimiento físico

(Performance status) menos al 80% o valores mayores de 20,000 plaquetas/dl son considerados inelegibles para el estudio.

3. Casos Clínicos

Caso 1

PECH, Hombre, Agricultor, de 53 años de edad, de Trojes, El Paraíso, con historia de 18 meses de evolución de padecer de anemia acompañada de trombocitopenia y leucopenia.

En junio de 1992 fue admitido en un hospital privado por un absceso rectal, con sepsis secundaria, el hemograma mostró pancitopenia, practicándosele biopsia y aspirado de médula ósea, siendo el resultado compatible con aplasia medular severa.

Como antecedentes relevante, el paciente irrigaba con diferentes hervicidas y pesticidas con una bomba roceadora sujeta a su espalda, la cual se encontraba en mal estado y refiere que "se bañaba en veneno" cada vez que la utilizaba, práctica ésta, que mantuvo por alrededor de 20 años.

Su problema infeccioso fue controlado y posteriormente se prescribió andrógenos y esteroides durante 6 meses, sin lograrse reestablecer la hematopoyesis, simultáneamente requería transfusiones de glóbulos rojos, empacados a razón de 4 U mensuales.

En febrero de 1993 el paciente presentó Hemorragia Cerebral inducida por trombocitopenia y fiebre, que eventualmente evolucionó a la resolución.

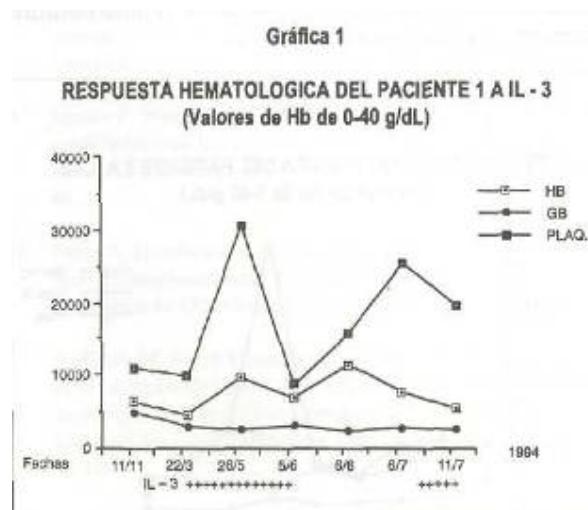
A causa de su trombocitopenia persistente, en mayo de 1994 decidimos enrolarlo en el protocolo de IL-3 tratándose durante 14 días a dosis de 10 ug/Kg/día por vía subcutánea.

Un mes después se practicó otro curso de tratamiento pero de nuevo el paciente presentó fiebre, petequias generalizadas, hiporexia, y mialgias por lo que al 6to día se omitió el tratamiento (Gráfica 1).

En la actualidad el paciente se ha perdido de nuestro seguimiento.

Gráfica 1

RESPUESTA HEMATOLOGICA DEL PACIENTE 1 AIL - 3
(Valores de Hb de 0-40 g/dL)



Paciente masculino agricultor, de 79 años, de Copan, Historia de anemia y petequias que inició en 1992, siendo manejado inicialmente en San Pedro Sula con transfusiones de glóbulos rojos empacados y plaquetas. En mayo de 1993 fue evaluado en la Universidad de Palo Alto, California E.U., donde se le diagnosticó Anemia Refractaria.

Desde entonces ha mantenido pancitopenia con valores de plaquetas entre 5 mil y 165 mil cel/dl, siendo manejado con transfusiones sanguíneas a razón de 4 U de glóbulos rojos empacados cada 3 ó 4 semanas.

En enero de 1994 presentó hemorragia subconjuntival bilateral severa, que se reabsorbió con transfusión de plaquetas y medidas locales.

El 13 de julio de 1994 se inició en el protocolo de IL-3 a dosis de 10 ug/Kg de peso con dosis total de 630 ug día por vía subcutánea, aplicándose 7 días de tratamiento, al cabo de éstos desarrolló purpura severa, fiebre diaria que ascendía a los 39.5 grados centígrados, dolor óseo y mialgias generalizadas por lo que se omitió el tratamiento.

El 9 de agosto de 1994 se reinició IL-3 con igual

los dos pacientes tenían una evolución crónica, múltiples veces transfundidos y enfermedades severas, el primer paciente con anemia aplásica probablemente de origen tóxico por el uso de pesticidas y hervicidas.

En segundo lugar la dosis de 10 ug/Kg resultaron muy tóxicas para ambos pacientes por lo que hubo necesidad de interrumpir el tratamiento. Cabría plantearse a este respecto si la disminución de la dosis por períodos más prolongados podrían ser más adecuadas que el esquema que hemos utilizado. La información en la literatura internacional, nos muestra que la IL-3 podría ser útil en las enfermedades que nosotros hemos estudiado (27-31), sin embargo en nuestro medio se necesita un mayor número de pacientes para poder determinar la eficacia de esta citoquina.

Nosotros continuaremos estudiando el uso de IL-3 en nuestro medio para lograr determinar dosis óptimas, indicaciones y la toxicidad de esta citoquina.

REFERENCIAS

1. Tabler A. The cytokine family in Haematopoietic Cytokines. Characteristic and role in hematopoiesis. Sandoz Pharm Ltd, Basle/Switzerland 1994 pp 8-12.
2. Quesenberry PJ, Flenary lecture: Biotherapy in Hematology, the next decade. La Revista de Investigación Clínica, Suplemento, 1994, 8-14.
3. Figlin RA, Pierce WC and belldegrun a. Combination Biologic Therapy with Interlekin-2 and Interf eron-alf a in the outpatient treatment of metastatic renal cell carcinoma. Seminars in Oncology. 1993; 20 (6): 11-15.
4. Fisher RI. Introduction: Interleukin-2, Advances in clinical research and treatment. Seminars in Oncology. 1993;20 (6): Suppl 9:1-2.
5. Buter J, Sleijfer DTh, Van der Graaf WTA, Vries EGe, Willmse PHB, and Mulder NH. A-progress report on the outpatient treatment of patients with advanced renal cell carcinoma using subutaneous recombinant. Interleukin-2, Seminars in Oncology. 1993 20 (6): Suppl 9:16-21.
6. Atzpodian J, Kirchner H, Lopez E, et al. European studies of Interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. Seminars in Oncology; 1993; 20 (6) Suppl 9:22-26.
7. Sewa S, Buzald L, and buzaid AC. role of recombinant Interleukin-2 in combination with interferon alfa and chemotherapy in the treatment of advanced melanoma. Seminars in Oncology; 1993; 20(6): Suppl 9: 27-32.
8. Caligiuri MA. Low-doses recombinant Interleukin-2 therapy rational and potential clinical applications. Seminars in Oncology 1993; Suppl 9: 3-10.
9. Janice P, Wiernik D, Wiernik PH. The role of recombinant Interleukin -2 in therapy for dermatologic malignancies. Seminars in Oncology 1993; 20 (6), Suppl 9:33-40.
10. Feter A, Interleukin-2 therapy of autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. Seminars in Oncology 1993; 20(6), Suppl 9: 41-45.
11. Aglietla M. Bone Marrow Kinetic Profil Associate with IL-3 Administration. 1-3 effect on thrombopoiesis, myelopoiesis and blood progenitor cell movilization. Current Medical Literature Ltd, London Junio 6,1993. 11-13.
12. Lopez AF, Dyson PG, et al., Recombinant human Interleukin-3 stimulation of hematopoiesis in humans: Loss of responsiveness with differentiation in the neutrophilic myeloid series. Blood 1988;72 (5): 1997-804
13. Sonoda UY. Yang YC. Wong G, Clark SC and Ogawa M. Annalysis in serum free culture of the targets of recombinant human hematopoietic growth factors: Interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor are specific for early developmental stages. Proc Natl Acad Sci (USA) 1988; 85 (12): 4360-4.
14. Paquette RL, Zhou IY, Yang YC, Clark SC, Koefler SC. Recombinant Gibbon Interleukin-3 act synergistically with recombinant human G-CSF and GM-CSF in vitro. Blood 1988; 71 (6); 1996-60.
15. Kannourakis G, Johnson GR. proliferative properties of unfractionated, purified, and single cell human progenitor population stimulated by recombinant human Interleukin-3. Blood 1990;75 (2): 370-7.
16. Metalf D. Introduction to the biology and pharmacology of Interleukin-3. In perspectives on Interleukin-3, Sandoz, London 1992; 2-4.
17. Fibbe WE, Raemaeyers J, Verdonck LF, et al: Pharmacodynamic effects and endogenous cytokines during use of IL-3 after ABMT in lymphoma. 11-3. Effect on thrombopoiesis, myelopoiesis and blood progenitor cell movilization. Current medical literature Ltd, London, June 1993; 22-24.
18. LeBeau MM, Epstein ND, O'Brien SJ, et al. The Interleukin-3 gene is located on human chromosome 5 and is deleted in myeloid leukemias with adeletion of 5q. Proc Nati Acad Sci USA, 1987; 84 (16): 5913-7.

19. Yang YC, Kovacic S, Kriz R, et al. The human genes for GM-CSF and IL-3 are closely linked in tandem on chromosome 5. *Blood* 1992; 71 (4): 958-61.
20. Vries E, Biesma B, Vellenga E, Willense PHB. Recombinant human Interleukin-3 after chemotherapy for ovarian carcinoma. In *Perspectives on Interleukin-3*, Sandoz, London August 1992, pp 14-16.
21. Dercksen MW, Hoekman K, Ten-Bokkel-Huink WW, et al. Effects of Interleukin-3 on myelosuppression induced by chemotherapy for ovarian cancer and small cell undifferentiated tumors. *Br J Cancer* 1993; 68(5): 996-1003.
22. Gianni AM, Siena S, Bregni M. Recombinant human Interleukin-3 hastens multilineage hematopoietic recovery following high-dose (7 g/m²) cyclophosphamide cancer therapy. *Ann Oncol* 1993; 4(9): 759-66.
23. D'Hondt V, Weynants P, Humblet Y, et al. Dose-dependent Interleukin-3 stimulation of thrombopoiesis and neutropoiesis in patients with small-cell lung carcinoma before and following chemotherapy: A placebo controlled phase Ib study. *J Clin Oncol* 1994; 11 (11): 2063-71.
24. Raemackers J, Fibbe W, Verdonk L, et al. Clinical experience with human recombinant Interleukin-3 after autologous bone marrow transplantation. In *Perspectives on Interleukin-3*. Sandoz, London August 1992, pp 10-12.
25. Nemunaitis J. Use of hematopoietic growth factors in marrow transplantation. *Curr Opin Oncol* 1994; 6 (2): 139-145.
26. Sánchez JA, Urbina IE. Respuesta leucocitaria al uso de GM-CSF. *Boletín Informativo Micro-Bios*; 1992 6 (15): 22-25
27. Kurzrock R, Talpaz M, Estrov Z, Roseambly MG, Gutterman IV. Phase I study of recombinant human Interleukin-3 in patients with bone marrow failure. *J Clin Oncol* 1991; 9:1241-50.
28. Ganser A, Lindemann A, Seipelt G, et al. Effects of recombinant human Interleukin-3 in aplastic anemia. *Blood* 1990; 76 (7): 1287-92.
29. Ganser A, Lindemann A, Seipelt G, et al. Effects of recombinant human Interleukin-3 with normal hematopoiesis and patients with bone marrow failure. *Blood* 1990; 76 (4): 666-76.
30. Ganser A, Seipelt G, Lindemann A, et al. Effects of recombinant human Interleukin-3 in patients with Myelodysplastic syndromes. *Blood* 76(3): 455-62.
31. Nimer SD, Paquette RL, Ireland P, et al. A phase I/II study of Interleukin-3 in patients with aplastic anemia and myelodysplasia. *Exp-hematol* 1994; 22 (9): 875-80

*'Procura descubrir la verdad por
entre las promesas'*

*Miguel de Cervantes: Don Quijote de la Mancha
Cap. XLII*