

Leucemia aguda mieloblástica en gestante de 28 semanas

C. Fernández Fernández, B. Pérez Prieto, S. Argüelles Álvarez, C. García González y C. González García

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de León. León. España.

ABSTRACT

Acute leukemia is very rare during pregnancy. This process requires a multidisciplinary approach, with the participation of obstetricians, hematologists, pediatricians, and the family in order to make correct decisions for both the mother and the fetus. Treatment guidelines on chemotherapy are not modified during pregnancy and survival rates are similar to those among the general population. However, depending on the stage of pregnancy, decisions must be taken on fetal well-being. We present the case of a 28-week pregnant woman with acute myeloblastic leukemia and poor prognosis. After chemotherapy administration during pregnancy, good maternal and fetal outcomes were obtained.

INTRODUCCIÓN

Durante la gestación han aumentado las neoplasias, con una incidencia de 1 cada 1.000 embarazos; los más frecuentes son los melanomas y las leucemias/linfomas¹. Por otra parte, la leucemia sólo complica 1 de cada 75.000-100.000 embarazos².

El tratamiento de estas pacientes debe ser individualizado, con equipo multidisciplinario formado por obstetras, hematólogos, pediatras, psicólogos, etc. Es un problema ético y terapéutico complicado. Por una parte, a la gestante le provoca estrés, ansiedad, presión familiar y problemas éticos. Por otra, no hay estudios clínicos prospectivos aleatorizados; solamente se dispone de estudios retrospectivos, con series pequeñas de pacientes, muchos de ellos muy antiguos³.

Se deben elegir los regímenes de quimioterapia más efectivos con los fármacos menos teratogénos y a

dosis totales. El pronóstico empeora solamente si hay retraso en el diagnóstico o el tratamiento⁴.

Presentamos un caso de una gestación de 28 semanas con leucemia aguda mieloblástica de mal pronóstico con buena evolución materna y fetal tras la administración de quimioterapia durante la gestación.

CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años, gestante de 28 semanas, que se remite a nuestro servicio con diagnóstico de leucemia aguda.

Gestación con controles de embarazo normales salvo test de O'Sullivan alterado, pero con test de sobrecarga oral de glucemia normal. Debido a que la paciente presentaba clínica de astenia y anemia, y trombopenia en la analítica de control, se inicia el estudio de leucemia, sin la presencia de blastos en sangre periférica. Tras la punción de médula ósea se encontró la presencia de un 45% de blastos inmaduros, por lo que se clasificó de leucemia aguda pendiente de caracterización.

En el momento del ingreso en nuestro centro la paciente está estable hematológicamente y la ecografía obstétrica es normal. Inicialmente se decide realizar maduración pulmonar con dexametasona 12 mg por vía intramuscular, 2 dosis en 24 h.

La leucemia es clasificada como leucemia aguda mieloblástica inclasificable de la Organización Mundial de la Salud/síndrome mielodisplásico tipo AREB-T FAB (Grupo Franco-Americano-Británico). Con monosomía 7, el 6,7% de células CD34⁺, HLA-DR⁺, CD33⁺, CD45⁺, CD117⁺, CD15⁻.

Tras una sesión clínica entre los servicios de pediatría, ginecología y hematología, se plantean a la paciente y la familia 2 posibilidades terapéuticas:

– Observación y esperar a la semana 32 para extracción fetal. Con riesgo para la madre de evolución de la leucemia aguda.

Aceptado para su publicación el 19 de enero de 2007.

– Inicio de la quimioterapia de inducción y esperar a la semana 32-34 para extracción fetal. Con riesgo para la gestación de amenaza de parto prematuro, crecimiento intrauterino restringido y muerte fetal.

La paciente decide iniciar la quimioterapia de inducción, por lo que, tras realizar los estudios oportunos, inicia el primer ciclo de inducción con daunomicina más citarabina 3+7.

El día 11 del ciclo la paciente inicia dinámica uterina por lo que se instaura tratamiento tocolítico, consiguiendo frenar la amenaza de parto prematuro. Las ecografías de control muestran un crecimiento fetal lento sin cumplir criterios de crecimiento intrauterino restringido.

En el día 21 se realiza una punción de médula ósea para comprobar la respuesta, y se observa una respuesta parcial con un 13% de blastos en la médula ósea. Al día siguiente se produce un empeoramiento del estado hematológico de la madre, por lo que se decide realizar una cesárea tras las medidas de soporte hematológicas adecuadas.

Nace un varón de 1.440 g con una puntuación Apgar de 9/10 a las 31+5 semanas de gestación sin aplasia medular.

En 7 días la paciente inicia un nuevo ciclo de inducción tipo EMA y alcanza la remisión completa. Posteriormente, se le administra un ciclo de consolidación. Actualmente la paciente se encuentra estable.

DISCUSIÓN

Las leucemias agudas son trastornos malignos que se producen como consecuencia de la transformación neoplásica de células precursoras hematopoyéticas. Se caracteriza por la proliferación de células progenitoras inmaduras (blastos) en la médula ósea, lo que genera citopenias, que incluyen anemia, granulocitopenia y trombocitopenia.

Durante la gestación han aumentado las neoplasias, con una incidencia de 1 cada 1.000 embarazos, los más frecuentes de los cuales son los melanomas y las leucemias/linfomas¹.

La incidencia global de la leucemia aguda es de aproximadamente 5-6 por 100.000 en la población general por año; aproximadamente el 50% son linfoblásticas y el 50% mieloblásticas. En las mujeres de entre 20 y 38 años, la leucemia es la tercera causa de muerte por cáncer⁴.

La leucemia aparece en 1 de cada 75.000-100.000 embarazos². Esta baja incidencia puede explicarse por la elevada incidencia de infertilidad en las pacientes con leucemia. Aproximadamente, 2 tercios

son leucemias mieloides y el diagnóstico generalmente se realiza en el segundo y el tercer trimestres del embarazo⁵.

El abordaje de la leucemia aguda durante el embarazo presenta el desafío de favorecer una remisión prolongada y una curación de la madre mientras se minimiza la toxicidad para el feto. Exige un enfoque en equipo que incluye a hematólogos, obstetras, pediatras, así como a la propia paciente y su familia. Los datos disponibles son series pequeñas, retrospectivas y publicadas hace más de 10 años; desde entonces, hay muchas modificaciones en el tratamiento de las leucemias y en las medidas de soporte de estas pacientes en caso de pancitopenia. Por tanto, la interpretación de la literatura médica actualmente es imposible. La verdadera incidencia y curso del embarazo y la leucemia son desconocidos, debido al sesgo evidente de los casos informados⁶.

La leucemia aguda se categoriza según la célula de origen. La leucemia mielóide aguda (LMA) deriva de la célula precursora mielóide maligna. Los estudios de anticuerpos monoclonales y el análisis cromosómico (citogenético) son útiles para el diagnóstico, la clasificación y el pronóstico⁷. Las anomalías citogenéticas que indican un buen pronóstico son t (8;21), inv (8;16) y t (15;17). La citogenética normal presagia un riesgo regular. Los pacientes que se caracterizan por supresión de los grupos grandes o monosomías de cromosomas 5 o 7, por desplazamientos o inversiones del cromosoma 3, (6,9), t (9;22) o por anomalías de cromosomas 11q23 tienen un pronóstico particularmente precario. La monosomía y deleción en el cromosoma 7 se han considerado un factor de mal pronóstico en las pacientes con LMA o síndromes mielodisplásicos, presentan una enfermedad más agresiva con baja respuesta a la quimioterapia, alta susceptibilidad a las infecciones y supervivencia corta⁸.

El embarazo no parece afectar a la historia natural de la leucemia⁵. La tasa global de remisión completa después de la quimioterapia de inducción estándar es similar a la observada en la población general siempre que la dosis de quimioterapia y la de otros tratamientos no se modifique durante el embarazo. La supervivencia media de las pacientes no tratadas es inferior a 2-3 meses. Los avances en la quimioterapia y en las medidas de sostén han conducido a una tasa de respuesta completa del 65-85% y a una supervivencia a largo plazo del 20-40%. Estudios recientes indican que el curso de la leucemia es peor sólo si el tratamiento se demora⁹.

Sin embargo, la leucemia puede complicar el abordaje obstétrico. La trombocitopenia puede ser peligrosa para la realización de una cesárea o un parto va-

ginal si no se mantiene un apoyo de plaquetas. La anemia grave puede deteriorar el aporte de oxígeno al feto. Además, las infecciones obstétricas pueden ser fatales en caso de una neutropenia.

Cuando la leucemia coincide con el embarazo hay un aumento de la incidencia de aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, retardo del crecimiento intrauterino, trabajo de parto prematuro, nacimiento prematuro y lactantes de bajo peso al nacer⁶.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que es segura la administración de quimioterapia durante el segundo y el tercer trimestre de gestación, ya que la incidencia de complicaciones es igual a la observada en la población general (15%), y la tasa de malformaciones fetales no es mayor que en una gestación normal⁵.

Con un abordaje hematológico y obstétrico agresivo se consiguen tasas de supervivencia fetal del 80-95% cuando la leucemia se desarrolla durante el embarazo⁴.

La mayoría de los neonatos nacidos de madres tratadas de leucemia durante el embarazo no presentan anomalías durante el primer año después del nacimiento. Se ha comunicado una mielosupresión transitoria en los neonatos cuando se administró quimioterapia en el último mes del embarazo⁶.

La serie inicial de quimioterapia (inducción) está ideada para reducir la cantidad total de células neoplásicas hasta un valor indetectable en la médula ósea (remisión). Después se administra una o más series de quimioterapia (consolidación) para erradicar aun más las células leucémicas remanentes. En los pacientes con LMA, por lo general la quimioterapia de inducción se realiza con citarabina en perfusión continua durante 7 días y una antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina) durante 3 días. Este tratamiento determina una intensa aplasia de una duración de 2 a 3 semanas, con un índice de remisión del 75% y una mortalidad que oscila entre el 5 y el 20%. Se realiza una aspiración y biopsia de la médula ósea aproximadamente 7 días después de la inducción para evaluar la respuesta. A los pacientes que no alcanzan la remisión completa se les administra otro ciclo igual y aproximadamente un 30% alcanza la remisión completa. Por lo general, la quimioterapia de consolidación consiste en la administración de 1 a 3 ciclos de citarabina a dosis altas o intermedias combinados con una antraciclina (generalmente mitoxantrona). Una vez realizada la intensificación

debe considerarse el trasplante de precursores hematopoyéticos¹⁰.

RESUMEN

La leucemia aguda es un proceso poco frecuente durante la gestación. Es un problema multidisciplinario que precisa la participación de obstetras, hematólogos, pediatras y la familia, para tomar las decisiones adecuadas tanto para la madre como para el feto. Las pautas de tratamiento con quimioterapia no se modifican durante el embarazo, y las tasas de supervivencia son similares a las de la población general. Pero dependiendo del momento de la gestación es preciso tomar decisiones sobre el bienestar fetal. Presentamos un caso de una gestación de 28 semanas con leucemia aguda mieloblástica de mal pronóstico, con buena evolución materna y fetal tras la administración de quimioterapia durante la gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ward RM, Bristol RE. Cancer and pregnancy: recent developments. *Curr Opin Obst Gynecol.* 2002;14:613-7.
2. Lichtman MA, Liesveld JL. Acute myelogenous leukaemia. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams haematology.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1047-84.
3. Oduco FS, Kimming R, Hepp H, Emmerich B. Cancer in pregnancy: maternal conflict. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129:133-46.
4. Gómez García JC. Tratamiento de leucemias y linfomas durante la gestación. En: González-Merlo G, González González A, editores. *Patología tumoral y embarazo.* Barcelona: MRA; 2006. p. 13-21.
5. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, Guguet F, Pigneux A, Witz B, et al. Acute leukemia during pregnancy: A report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer.* 2005; 104:110-7.
6. Brell J, Kalaycio M. Leukemia in pregnancy. *Semin Oncol.* 2000;27:667-77.
7. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukaemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood.* 2000;96:4075-86.
8. Basiricó R, Pirota R, Fabbiano F, Mirto S, Cascio L, Pagano M, et al. Submicroscopic deletions in the 7q region are associated with recurrent chromosome abnormalities in acute leukemia. *Hematologica/J Haematol.* 2003;88:429-37.
9. Peleg D, Ben-Ami M. Lymphoma and leukemia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25: 356-81.
10. Romero A, Jiménez RM. Leucemias agudas. *Med Familia (And).* 2002;1:40-48.