



Embarazo y leucemia mieloide crónica tratada con imatinib

Evolución y monitoreo de una paciente

Enrique Báez-de la Fuente,^a Baltazar Arellano-Severiano^a

Pregnancy and myeloid leukemia treated with imatinib. Development and monitoring of a patient

Background: Imatinib has changed the natural history of chronic myeloid leukemia. There are women with chronic myeloid leukemia in reproductive age with pregnancy desires. The aim of this case was to report the course and outcome of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia diagnosis treated with imatinib.

Clinical case: A 32 year old female with diagnosis of chronic myeloid leukemia with follow-up of 11 years. She received standard treatment, but she reported poor adherence; therefore, she received imatinib therapy two years after the diagnosis. The patient stopped the treatment herself because she was looking to be pregnant. She presented amenorrhea, which lasted for six weeks; pregnancy was confirmed. During a period of 10 months, she remained untreated and there were no symptoms of leukemia progression. The pregnancy was terminated by cesarean section at 35.5 weeks of gestation. The product was born healthy. In the post-cesarean visit, the lab showed a cell blood count which reported: hemoglobin 8.7 g/dL, hematocrit 25 %, white blood cell 22,000/ μ L, platelets 170,000/ μ L. Since October the patient resumed imatinib 600 mg/day.

Conclusions: The prolonged period of treatment with imatinib had no effect on the pregnancy and the product. The molecular monitoring showed the need to reinstall the treatment once the pregnancy finished. The efficacy and safety of treatment allows patients to fulfill life projects that seemed distant in other time.

Keywords

Chronic myelogenous leukemia,
BCR-ABL positive
Pregnancy
Molecular biology

Palabras clave

Leucemia mielógena crónica
BCR-ABL positiva
Embarazo
Biología molecular

El tratamiento de la leucemia en pacientes embarazadas y el efecto de los agentes antineoplásicos durante la concepción y el embarazo no han sido investigados. Se estima que la presentación de leucemia ocurre en aproximadamente uno entre 750 000 a 100 000 embarazos.¹ En menos de 10 % de estas pacientes se trata de leucemia mieloide crónica. El embarazo no debería afectar el pronóstico de la enfermedad.²

La leucemia mieloide crónica fue la primera neoplasia en la que se conformó un modelo que sirvió de blanco a una terapia de acción molecular.^{3,4} Las investigaciones realizadas en las últimas dos décadas han demostrado que el gen de fusión BCR-ABL es el responsable de la patogénesis de la enfermedad y que la actividad de la tirosina cinasa constitutivamente activada es esencial en la capacidad de la transformación hematopoyética.⁵⁻¹¹

La introducción del imatinib ha revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y, además, ha estimulado la búsqueda de compuestos químicos que tengan efectividad por su acción molecular en otros tipos de tumores. También ha favorecido el desarrollo de otros inhibidores, los cuales son estudiados en la actualidad.^{12,13}

Con una dosis de 400 mg diarios de imatinib, más de 90 % de los pacientes tratados en fase crónica después de no responder al interferón y 100 % de los casos que la han utilizado como terapia de primera línea han logrado respuesta hematológica completa. Comparado con los regímenes basados en interferón e hidroxiurea, el imatinib ha demostrado tener un alto nivel de eficacia y número menor de reacciones adversas. Con su uso se logran remisiones hematológicas más duraderas que con los tratamientos convencionales.¹⁴⁻¹⁶ En cuanto a las tasas de respuesta citogenética, 60 % de los pacientes resistentes al interferón y tratados con imatinib ha alcanzado respuesta citogenética mayor.¹⁶ Sin embargo, un aspecto con información limitada es el potencial efecto de este fármaco en la concepción y desarrollo del feto. Algunas mujeres tratadas con imatinib se enfrentan al dilema de embarazarse mientras reciben el fármaco. Al respecto hay dos consideraciones importantes: por un lado, la madre necesita el tratamiento oncológico óptimo; por otro, el producto podría verse afectado por la enfermedad o por la teratogenicidad del agente anti-neoplásico.

^aServicio de Hematología, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Enrique Báez-de la Fuente
Teléfono: (81) 1522 2677
Correo electrónico: ebaz@axtel.net

Introducción: el tratamiento con imatinib ha modificado la historia natural de la leucemia mieloide crónica, y ha permitido que las mujeres con este padecimiento puedan embarazarse. El objetivo de este reporte es describir el curso y desenlace de un embarazo en una paciente con diagnóstico previo de leucemia mieloide crónica, que recibía tratamiento con imatinib.

Caso clínico: mujer de 32 años con leucemia mieloide crónica de 11 años de evolución. Al diagnóstico se inició tratamiento estándar, pero debido a poca adherencia terapéutica, a los dos años se le prescribió imatinib. Debido al deseo de procrear, la paciente decidió suspender el medicamento. Un mes después acudió a la consulta con amenorrea de seis semanas de evolución; se confirmó embarazo. Durante 10 meses que perma-

neció sin tratamiento, no tuvo síntomas de progresión de la leucemia. El embarazo se interrumpió por cesárea a las 35.5 semanas de gestación. El neonato aparentemente se encontraba sano. En el transcurso del puerperio quirúrgico, la paciente acudió a consulta; los resultados de la biometría hemática indicaron hemoglobina de 8.7 g/dL, hematócrito de 25 %, leucocitos de 22 000/ μ L y plaquetas de 170 000/ μ L. Ese día se reinició tratamiento con 600 mg/día de imatinib.

Conclusiones: el tratamiento prolongado con imatinib no tuvo repercusión sobre el embarazo ni el neonato. El monitoreo molecular evidenció la necesidad de reiniciarlo una vez concluido el embarazo. La eficacia y seguridad de los tratamientos actuales permiten cumplir proyectos de vida que en otro tiempo eran impensables.

Resumen

El objetivo de este informe de caso es divulgar el curso y desenlace de un embarazo en una paciente con diagnóstico previo de leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib.

Caso clínico

Se revisó el expediente clínico de una mujer de 32 años de edad con leucemia mieloide crónica, que como tratamiento inicial recibió 3 millones de UI de interferón subcutáneo, tres veces por semana. Debido a que no mostró adherencia terapéutica, dos años después se le prescribieron 400 mg/día de imatinib. Al año se documentó una respuesta citogenética mayor.

Un cariotipo efectuado seis años después del diagnóstico inicial reveló cromosoma Filadelfia en 100 % de las metafases analizadas. Si bien fueron procesados estudios de histocompatibilidad, no se identificó un donador compatible. La paciente manifestó poca adherencia al tratamiento durante varios meses debido a molestias gastrointestinales relacionadas con la medicación, sin embargo, continuó el tratamiento con imatinib.

A los siete años de estar recibiendo imatinib, el monitoreo de la paciente se llevó a cabo mediante biología molecular. Un seguimiento a los 10 años de diagnóstico reveló un incremento en el porcentaje de la relación BCR-ABL/ABL y valor del IS (*international standard*) de 0.63 % (figura 1); la dosis de imatinib se escaló a 600 mg/día.

Por iniciativa de la paciente, y a pesar del consejo médico, a los 11 años del diagnóstico inicial y nueve de estar recibiendo el imatinib, suspendió el medicamento para buscar intencionadamente embarazarse. Al poco tiempo acudió a la consulta con amenorrea de seis semanas de evolución; la cuantificación de gonadotropina betacoriónica fue de 1299 mUI/mL, lo que confirmó el embarazo. Durante 10 meses que

permaneció sin medicación no presentó síntomas de progresión de la leucemia, sin embargo, el monitoreo de las transcritos de BCR-ABL mostró elevación significativa en más de tres logaritmos y clara pérdida de la respuesta molecular (figura 1).

La cifra más alta de leucocitos en ese lapso fue de 14 200/ μ L. El embarazo se interrumpió por cesárea a las 35.5 semanas de gestación. El producto, completamente sano, pesó 3.6 kg y midió 50 cm. Las pruebas de función tiroidea del recién nacido fueron normales. En el curso del puerperio quirúrgico, la paciente acudió a la consulta externa de hematología. La biometría hemática mostró hemoglobina de 8.7 g/dL, hematócrito de 25 %, conteo de leucocitos de 22 000/ μ L y conteo de plaquetas de 170 000/ μ L. Ese mismo día reinició imatinib 600 mg/día, previa recomendación de suspender la alimentación al seno materno.

Discusión

De los estudios sobre la evidencia del uso de imatinib en pacientes embarazadas con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, destacan los resultados de Hensley y Ford,¹⁷ quienes informaron de mujeres embarazadas que recibían imatinib y que fueron detectadas entre las cinco y 22 semanas de gestación. Los resultados fueron: nueve abortos terapéuticos electivos, un aborto espontáneo y dos nacimientos normales.

Cole *et al.*¹⁸ resumieron varias series de casos de mujeres con leucemia mieloide crónica que habían recibido tratamiento con imatinib durante su embarazo. En la mayoría, el tratamiento fue discontinuado, a menos que las mujeres fueran elegidas para un aborto terapéutico. A varias pacientes embarazadas se les permitió llegar a término y la mayoría de los niños nacieron sanos. Adicionalmente, un reporte incluía a una paciente con leucemia mieloide crónica que experimentó un embarazo exitoso y concibió un producto

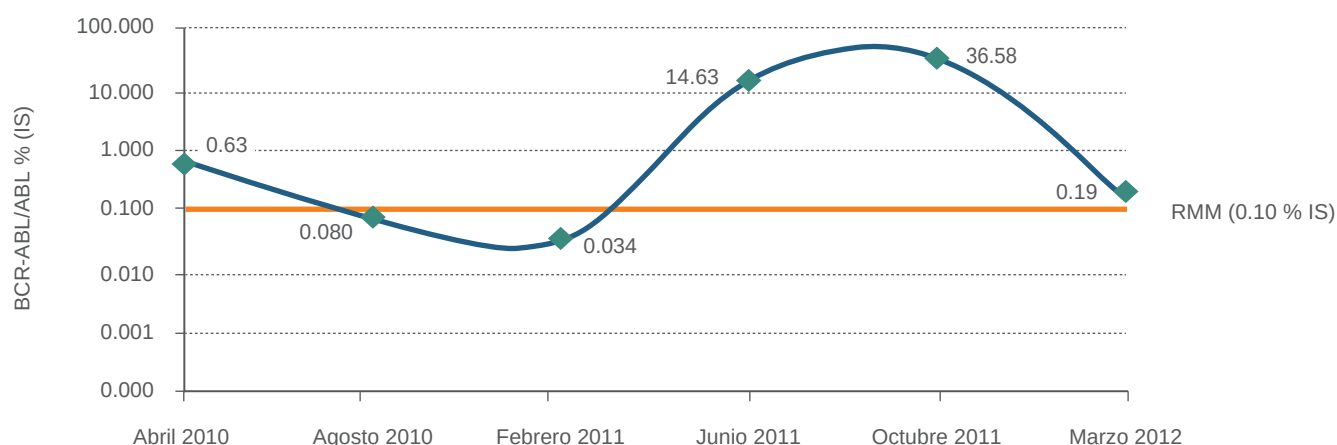


Figura 1 Resultados del monitoreo molecular en una mujer embarazada y con leucemia mieloide crónica. RMM = Respuesta molecular mayor, IS = internacional standard

sano. Pye *et al.*¹⁹ informaron de 125 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica expuestas a imatinib durante el embarazo. De ellas, 62 dieron a luz a hijos sanos, en 38 se eligió la terminación electiva; 12 niños tuvieron anomalías leves y 12, malformaciones complejas. La mayoría de los embarazos expuestos a imatinib tuvo resultados positivos.¹⁷⁻¹⁹

La asociación de embarazo y leucemia mieloide crónica no es rara en nuestro medio. En el caso informado, a pesar de la larga evolución del padecimiento y la interrupción del tratamiento durante la gestación, no hubo repercusión sobre el embarazo ni el producto y la paciente continuó siendo sensible a imatinib.

Conclusiones

El tratamiento actual de la leucemia mieloide crónica obliga a revisar conceptos instaurados como dogmas y adecuarse a la nueva realidad de la atención de la enfermedad. Debates futuros deben incluir una evaluación detallada de los posibles riesgos para la paciente y el feto, que incluya los posibles defectos de nacimiento, deformidades o interrupción del embarazo y la posibi-

lidad de que las pacientes desarrollen resistencia a imatinib. En las discusiones también debe incluirse un plan detallado de acción en caso de que haya progresión de la enfermedad. También debe considerarse el aumento de la frecuencia de monitorización del nivel de transcripción de BCR-ABL, por la posibilidad de aparición de mutaciones del gen BCR-ABL, así como exámenes hematológicos para evaluar el estado de la enfermedad.

Un buen embarazo, parto, nacimiento del producto y seguimiento del diagnóstico de la leucemia mieloide crónica requieren una estrecha colaboración entre los miembros del equipo médico y el paciente. Por su parte, es bien conocido que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es una alternativa que desafortunadamente impide la maternidad en las mujeres, debido a que las dosis altas de quimioterapia de los protocolos de acondicionamiento causan esterilidad permanente.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Lichtman M, Liesveld J. Acute myelogenous leukemia. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, editores. Williams Hematology. Sixth edition. New York, US: McGraw-Hill; 2001. p. 1047-84.
2. Zuazu J, Julia A, Sierra J, Valentin MG, Coma A, Sanz MA, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. Cancer. 1991;67(3):703-9.
3. Hehlmann R, Berger U, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: A model for oncology. Ann Hematol. 2005;84(8):487-97.
4. Cortés J, Kantarjian H. Advanced phase chronic myeloid leukemia. Sem Haematol. 2003;40(1):79-86.
5. Cervera E. Aspectos moleculares de la leucemia mieloide crónica. II. Desarrollo de resistencia molecular a imatinib. Gac Med Mex. 2003;139(2):119.
6. Barnes D, Melo J. Management of chronic myeloid leukemia: Targets for molecular therapy. Sem Hematol. 2003;40(1):34-9.
7. Deininger M, Buchdunge E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 2005;105(7):2640-53.

8. Frater JL, Tallman MS, Variakojis D, Druker DJ, Resta D, Riley MB, et al. Chronic myeloid leukemia following therapy with imatinib mesylate (Gleevec). Bone marrow histopathology and correlation with genetic status. *Am J Clin Pathol.* 2003;119(6):833-41.
9. Jones RL, Judson IR. The development and application of imatinib. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):183-91.
10. Kantarjian HM, Cortés J, O'Brien S, Giles F, Albitar M, Ríos MB. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood.* 2002;99(10):3547-53.
11. Le Gouill S, Talmant P, Milpied N, Daviet A, Ancelet M, Moreau JL, et al. Fluorescence in situ hybridization on peripheral blood specimens in a reliable method to evaluate cytogenetic response in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2000;18(7):1533-8.
12. Verweij J, Judson I, van Oosterom A. STI571: A magic bullet? *Eur J Cancer.* 2001;37(15):1816-9.
13. Carella A, Beltrami G, Corsetti MT. Autografting in chronic myeloid leukemia. *Sem Hematol.* 2003;40(1):72-8.
14. Deininger M, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid. Leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1637-47.
15. Cortés J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, García-Manero G, Ríos MB, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α . *Blood.* 2003;102(1):83-6.
16. Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood.* 2003;102(7):2702-3.
17. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: Specific issues related to safety, fertility and pregnancy. *Sem Hematol.* 2003;40(2 Suppl 2):21-5.
18. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortés J. Successful completion of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia without active intervention: A case report and review of literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(4):324-7.
19. Pye WM, Cortés J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008;111(12):5505-8.