

Desarrollo normal del embarazo en dos pacientes con leucemia mieloide crónica tratadas con interferón- α

Normal development of pregnancy in two patients with chronic myeloid leukemia treated with alpha-interferon

Dr. Onel M. Avila Cabrera^I; Dra. Leslie González Pinedo^I; Dra. María L. Telles Chacón^{II}; Dr. Edgardo Espinosa Estrada^I; Dr. Carlos Hernández Padrón^I; Dr. Luis G. Ramón Rodríguez^I; Dra. Lissette Izquierdo Cano^I; Dr. Gelquin Mustelier Celza^I; Dr. Wilfredo Roque García^I

^I Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana Cuba.

^{II} Hospital General Docente "Enrique Cabrera", La Habana, Cuba.

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno clonal que generalmente se diagnostica con facilidad porque las células leucémicas en más del 95 % de los pacientes presentan una anomalía citogenética característica, el cromosoma Filadelfia (Ph). El embarazo no tiene un efecto adverso sobre la enfermedad, pero esta puede comprometer potencialmente la circulación placentaria por leucoestasis, puede provocar bajo peso al nacer, nacimiento prematuro y aumento de la mortalidad. El mesilato de Imatinib se usa como terapia de primera línea en estos pacientes pero existen numerosos reportes sobre su acción teratogénica. El interferón- α es considerado la droga de elección en el tratamiento durante el embarazo. Se describen dos pacientes con diagnóstico de LMC y embarazo tratadas con interferón- α ; la primera al diagnóstico de la enfermedad y la segunda a los 3 años de tratamiento con mesilato de Imatinib, el cual suspendió un mes antes de la gestación. Los dos embarazos se desarrollaron satisfactoriamente al igual que los fetos y nacieron dos niños con buena vitalidad que actualmente están sanos y con un desarrollo psicomotor normal.

Palabras clave: leucemia mieloide crónica, mesilato de imatinib, interferón- α ., embarazo.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal dysfunction with easy diagnosis since more than 95 % of the leukemia cells present a cytogenetic chromosome Philadelphia (Ph) anomaly. The pregnancy has no adverse effect on the illness, but

the leucoestasis potentially can commit the placental circulation and cause underweight born, premature birth and the increase of mortality. The imatinib mesylate is the first line therapy for the disease but there are numerous reports about its teratogenic action. The alpha-interferon is the drug of election for treatment during pregnancy. Two patients with CML and pregnancy treated with alpha-interferon are described. The first one treated at diagnosis and the second one after 3 years of treatment with imatinib mesylate which was suspended one month before. The two pregnancies developed satisfactorily same as the fetuses and two children were born with good vitality and healthy with normal psychomotor development.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib mesylate, interferon, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El embarazo asociado al cáncer es una situación compleja donde no se debe tardar o posponer el tratamiento, pero el uso de citostáticos requiere a menudo la interrupción de la gestación.¹

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno clonal que generalmente se diagnostica con facilidad porque las células leucémicas en más del 95 % de los pacientes, presentan una anomalía citogenética característica, el cromosoma Filadelfia (Ph).^{2,3} Este cromosoma es resultado de una translocación recíproca entre los brazos largos del cromosoma 9 y el 22 y se muestra en todos los precursores hematopoyéticos. Esta translocación produce la transferencia del oncogén Abelson (ABL) en el del cromosoma 9 a un área en el cromosoma 22 denominada región de rotura de conglomerados (BCR, por sus siglas en inglés). El resultado es un gen de fusión BCR/ABL y la producción de una proteína tirosina cinasa anormal que está relacionada con la mielopoyesis desordenada que se encuentra en la LMC.⁴

La coincidencia de embarazo y LMC es un evento raro, en parte porque esta ocurre principalmente en grupos de edades avanzadas. El embarazo no tiene un efecto adverso sobre la enfermedad, pero esta lo tiene sobre el embarazo al comprometer potencialmente la circulación placentaria por leucoestasis, puede provocar bajo peso al nacer, nacimiento prematuro y aumento de la mortalidad, por lo que es aconsejable iniciar o continuar su terapéutica.^{1,5,6}

El tratamiento es un problema debido a sus efectos potenciales sobre la madre y el feto. Existen numerosos reportes sobre la acción teratogénica del mesilato de Imatinib,⁷⁻⁹ droga que se usa como terapia de primera línea en los pacientes con diagnóstico de LMC.

El interferón-alfa (INF- α) es considerado en la actualidad el ave fénix en el tratamiento de la LMC,¹⁰⁻¹² muchos autores confirman su efectividad en las pacientes embarazadas en cualquier trimestre y es considerado la droga de elección.¹³⁻¹⁶ Sin embargo, no se encontraron evidencias de reportes de este tipo en Cuba.

En este trabajo se comunica el desarrollo normal del embarazo y el nacimiento de dos fetos normales en dos pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica tratadas con INF- α .

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Paciente femenina de 28 años de edad que en los complementarios realizados para la captación del embarazo se detectó una hemoglobina (Hb) de 102 g/L, leucocitosis moderada ($44,2 \times 10^9/L$) y conteo normal de plaquetas. Se indicó estudio citogenético (10 metafases 46XX, t 9;22) y molecular (reordenamiento del gen BCR/ABL positivo b_2a_2). Se realizó el diagnóstico de LMC con un tiempo de gestación de 12,1 semanas. Después de explicar los riesgos para la madre y el feto, la paciente decidió seguir con el embarazo.

Se comenzó tratamiento con hidroxiurea 1 g diario e interferón pegilado (Peginterferón alfa2a, F Hoffman-La Roche SA, Basilea, Suiza) en bulbos de 180 μ g, en la dosis de un bulbo subcutáneo una vez por semana. A la tercera semana de tratamiento se normalizó el conteo de leucocitos ($6,5 \times 10^9/L$) por lo que se disminuyó la dosis de hidroxiurea a 500 mg/día, medicamento que se suspendió 2 semanas después al mantener un conteo normal de leucocitos ($6,5 \times 10^9/L$). El tratamiento con Peginterferón se mantuvo durante todo el embarazo y en los 4 meses de lactancia, sin que se presentaran reacciones adversas.

Se planificó el parto por cesárea que se realizó a las 39,1 semanas de gestación y nació un niño con apgar 9/9, peso de 3 765 g y talla de 50 cm. Actualmente, a los 10 meses de vida, el niño tiene un buen desarrollo psicomotor sin malformaciones congénitas.

A los 4 meses del parto se repitió el estudio citogenético que mostró respuesta citogenética completa (RCC, 20 metafases 46XX) y molecular con reordenamiento del gen BCR/ABL positivo. Se suspendió tratamiento con Peginterferón y se comenzó con mesilato de imatinib (Glivec, Novartis®, Suiza) 400 mg/día.

Caso 2

Paciente femenina de 36 años de edad y diagnóstico de LMC desde el 12 de mayo de 2008, con tratamiento con Glivec 400 mg/día desde el diagnóstico hasta febrero de 2011. Suspendió el tratamiento por decisión propia, para salir embarazada. Se encontraba en respuesta hematológica completa (RHC), RCC, pero no molecular.

Aproximadamente al mes de suspendido el tratamiento quedó embarazada y con un tiempo de gestación de 7,4 semanas se comenzó tratamiento con interferón alfa recombinante (INF- α R) (Heberon Alfa R, Heber Biotec SA, La Habana, Cuba) en la dosis de 3 millones de unidades, subcutáneo, 3 veces por semana, sin que se presentaran reacciones adversas.

Durante el embarazo se mantuvo con hemogramas normales y a las 23,2 semanas de gestación presentó diabetes gestacional, por lo que se administró insulina simple 35 UI diarias hasta el parto. Posterior a lo cual se normalizaron las cifras de glicemia.

Se realizó el parto por cesárea a las 38.5 semanas de gestación y nació una niña con apgar 9/9, peso de 3 100 g y talla de 48 cm. Actualmente, a los 6 meses de vida, la niña tiene un buen desarrollo psicomotor sin malformaciones congénitas. Posterior al parto se reinició el tratamiento con Glivec en igual dosis.

DISCUSIÓN

La LMC comprende menos del 10 % de las leucemias en el embarazo, su incidencia se estima anualmente de 1 por 100 000 embarazos.¹⁷

Se han empleado diferentes tratamientos en las pacientes embarazadas con LMC, leucoféresis,^{5,16,18-20} hidroxiaurea^{16,19-22} e interferón,^{13,14,16,17,21} pero sigue siendo un desafío para pacientes y médicos la decisión de administrar o continuar tratamiento con el riesgo que implica para el desarrollo del feto, o suspenderlo con el riesgo de recaídas.¹⁷

Aunque existen reportes de embarazos satisfactorios y nacimientos normales con leucoféresis,¹⁸ hidroxiaurea,²⁰ imatinib,^{23,24} nilotinib,¹⁷ dasatinib,^{25,26} cada uno tiene ventajas y desventajas. Así, la leucoféresis seriada permite el control de la leucocitosis circulante, pero no modifica la evolución de la enfermedad. La hidroxiaurea es un agente citotóxico efectivo en reducir la masa proliferante, pero es teratogénica en el primer trimestre de la gestación y no produce remisiones citogenéticas. Por otra parte, existen numerosos reportes sobre la acción teratogénica del mesilato de imatinib (hipospadia, rotación apacible del intestino delgado, hueso frontal ausente o reducido, ausencia de huesos parietales, meningocele, prematuridad y abortos espontáneos),^{7-9,16} droga que se usa como terapia de primera línea en los pacientes con diagnóstico de LMC.

En este reporte se describen dos pacientes con diagnóstico de LMC y embarazo tratadas con IFN- α , el primer caso al diagnóstico de la enfermedad y el segundo a los 3 años de tratamiento con mesilato de Imatinib, el cual se había suspendido un mes antes de la gestación. Los dos embarazos se desarrollaron satisfactoriamente al igual que los fetos y nacieron dos niños con buena vitalidad, que actualmente se encuentran sanos y con un desarrollo psicomotor normal.

El IFN- α tiene actividad antiproliferativa en la LMC, incluso tiene la capacidad de producir remisión citogenética, no inhibe la síntesis de ADN directamente, no atraviesa la barrera placentaria y todos los embarazos resultan en bebés saludables sin anomalías congénitas. Por esta razón, se considera el tratamiento de elección en las pacientes con LMC en cualquier trimestre del embarazo.¹⁰⁻¹⁶

El aborto electivo en el primer trimestre de la gestación en las pacientes tratadas con Imatinib es una opción que debe ser cuidadosamente discutida con la paciente y su familia. La paciente debe ser informada sobre los escasos datos de que se dispone hasta la fecha, y si decide continuar el embarazo debe aconsejarse cambiar el tratamiento a IFN- α .¹³

El tratamiento de las pacientes embarazadas con LMC es muy polémico; se deben tener en cuenta los factores de riesgo, éticos, biológicos y psicológicos que influyen en la paciente, el embarazo y el producto de la concepción. En estas circunstancias el tratamiento con IFN- α parece ser seguro y eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buyukbayrak EE, Ergen B, Karsidag YK, Kars B, Turan C, Argon D. Pregnancy complicated with chronic myelogenous leukemia (CML) successfully treated with imatinib: a case report. Arch Gynecol Obstet. 2008 Aug;278(2):161-3.

2. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med.* 2003 May 20;138(10):819-30.
3. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003 Oct 9;349(15):1451-64.
4. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2000 Nov 15;96(10):3343-56.
5. Azarbashi MS, Smith MR, Karanes C, Zielinski I, Bishop CR. Successful management of Ph chromosome chronic myelogenous leukemia with leukapheresis during pregnancy. *Am J Hematol* 1991 Nov;38(3):235-7.
6. Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative Disease in Pregnancy and Other Management Issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:246-52.
7. Choudhary DR, Mishra P, Kumar R, Mahapatra M, Choudhry VP. Pregnancy on imatinib: Fatal outcome with meningocele. *Ann Oncol.* 2006 Jan;17(1):178-9.
8. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Beran M, Rios MB, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1204-8.
9. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5505-8.
10. Hernández-Ramírez Porfirio. Interferón: ave fénix en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2012 Dic 01];28(3):226-34. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300004&lng=es
11. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood.* 2011 May 5;117(18):4706-15.
12. Simonsson B, Hjorth-Hansen H, Bierrum OW, Porkka K. Interferon alpha for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Drug Targets.* 2011 Mar 1;12(3):420-8.
13. Tartas NE, Foncuberta MC, Avalos JC. Tratamiento de las neoplasias hematológicas en el embarazo. *Medicina (B Aires).* 2007;67(6 Pt 2):729-36.
14. Regierer AC, Schulz CO, Kuehnhardt D, Flath B, Possinger K. *Am J Hematol.* 2006 Feb;81(2):149-50.
15. Kumar S, Apostolova M, Woolley PV. A case of chronic myelogenous leukemia in pregnancy characterized by a complex translocation t(9;22;11) (q34;q11.2;q13). *Hematol Rep.* 2011 Oct 19;3(3):e27.
16. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev.* 2008 Sep;22(5):247-59.
17. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, Santos FM, Serpa M, Dorliac-Llacer PE. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to

nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. *J Hematol Oncol.* 2009 Oct 6;2:42.

18. Ali R., Ozkalemkas F, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozan U, Kimya Y, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with Leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;34(4):215-7.

19. Ault P, Cortes J. Planned Pregnancy for a Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Internet J Oncol.* 2010 [consultado: 1 de diciembre de 2012];7(2). DOI: 10.5580/bea. Disponible en: <http://archive.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-oncology/volume-7-number-2/planned-pregnancy-for-a-patient-with-chronic-myeloid-leukemia.html#sthash.4JR5u3hK.dpbs>

20. Pavlovsky C, Giere I, Van Thillo G. Planned pregnancy in a chronic myeloid leukemia patient in molecular remission. *Case Rep Hematol.* 2012;2012:624590. doi: 10.1155/2012/624590.

21. Celiloglu M, Altunyurt S, Undar B. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Sep;79(9):803-4.

22. Fadilah SA, Ahmad-Zailani H, Soon-Keng C, Norlaila M. Successful treatment of chronic myeloid leukemia during pregnancy with Hydroxyurea. *Leukemia.* 2002 Jun;16(6):1202-3.

23. Garderet L, Santacruz R, Barbu V, van den Akker J, Carbonne B, Gorin NC. Two successful pregnancies in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib. *Haematologica.* 2007 Jan;92(1):e9-10.

24. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozkan A. Imatinib and Pregnancy. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 24(23):3812-3.

25. Conchon M, Sanabani SS, Serpa M, Novaes MM, Nardinelli L, Ferreira PB, et al. Successful Pregnancy and Delivery in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia while on Dasatinib Therapy. *Adv Hematol.* 2010;2010:136252. doi:10.1155/2010/136252.

26. Oweini H, Mahfouz RA, Bazarbachi A. Successful pregnancy involving a man with chronic myeloid leukemia on dasatinib. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jan;283(1):133-4.

Recibido: 26 de mayo de 2013.

Aprobado: 3 de julio de 2013.

Dr. *Onel M. Avila Cabrera*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu
