

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog

ORIGINAL

Hemopatías malignas en el embarazo

Jesús Rodríguez Calvo, Patricia Peñas Silva y José Ramón De Miguel Sesmero*

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Cantabria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

Recibido el 16 de marzo de 2007; aceptado el 13 de enero de 2009

Accesible en línea el 10 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Leucemia;
Enfermedad de Hodgkin;
Linfoma;
Gestación

KEYWORDS

Leukemia;
Hodgkin's disease;
Lymphoma;
Pregnancy

Resumen

Objetivo: Analizar la incidencia, el manejo obstétrico y médico de la patología revisada, y los resultados maternos y perinatales en gestantes afectadas de tumores hematológicos malignos.

Sujetos y métodos: Se analizaron, mediante revisión de historias clínicas, todos los casos de mujeres con tumores hematológicos diagnosticados durante la gestación, comprendidos entre los años 2000 y 2005.

Resultados: Se hallaron 5 casos (2 leucemias agudas y 3 linfomas, 2 de ellos enfermedad de Hodgkin), en diferentes trimestres de la gestación, que consultaron principalmente por síntomas B, con datos analíticos y anatomopatológicos muy variables. En todos los casos, tras una adecuada estadificación y tratamiento, se obtuvo una remisión completa de la afección.

Conclusiones: El curso de la enfermedad no se altera con el embarazo. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es equiparable a la de mujeres no gestantes con la misma patología.

© 2007 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Malignant blood diseases in pregnancy

Abstract

Objective: To analyze the incidence of hematological malignancies, their obstetric and medical management, and maternal and perinatal outcomes in pregnant women.

Subjects and methods: Medical histories were reviewed, and all cases of women diagnosed with hematologic malignancies during pregnancy from 2000 to 2005 were analyzed.

Results: We found five cases (two leukemias and three lymphomas, two of which were Hodgkin's disease), in distinct trimesters of pregnancy. The women consulted mainly because of B symptoms. Blood tests and histological data were highly variable. In all patients, complete remission was achieved after proper staging and treatment.

Conclusions: Pregnancy does not alter the development of hematological malignancies. Long-term disease-free survival is similar in both pregnant and non-pregnant women with the same disease.

© 2007 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmsesmero@humv.es (J.R. De Miguel Sesmero).

Introducción

El cáncer es la segunda causa más común de muerte en las mujeres en edad reproductiva y complica a un 0,02-0,1% de todas las gestaciones. Se espera que esta incidencia aumente con el incremento de la media de edad de las embarazadas. Los tumores malignos más comunes asociados al embarazo son el cáncer de mama y de cérvix, el melanoma y el linfoma¹. Ante el diagnóstico de un cáncer en una mujer gestante, es imprescindible valorar cuidadosamente el riesgo y el beneficio del tratamiento, quirúrgico, quimioterápico o radioterápico, conciliando los intereses tanto maternos como fetales.

No se conoce bien la incidencia real de la leucemia en el embarazo. Se estima que oscila entre 1:75.000-100.000 embarazos. Las leucemias agudas son más frecuentes. De ellas, la leucemia mieloide aguda se diagnostica el doble de veces que la leucemia linfática. Respecto a las leucemias crónicas, la leucemia mieloide crónica representa menos del 10% de los casos y la leucemia linfocítica crónica es muy infrecuente, pues se diagnostica en edades más avanzadas².

La incidencia de la enfermedad de Hodgkin está entre 1:1.000-6.000 embarazadas. De 775 mujeres con enfermedad de Hodgkin en estadio IA y IIA tratadas con radioterapia, el 3,2% estaban embarazadas. Los linfomas no Hodgkin durante el embarazo son más infrecuentes².

Respecto al tratamiento de estas enfermedades, aunque frecuentemente se considera la interrupción legal del embarazo (ILE) como una opción, principalmente por debajo de las 22 semanas, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia puede valorarse durante el segundo y el tercer trimestres. Aunque la decisión de realizar la ILE no siempre es fácil, se convierte en una opción de peso cuando el diagnóstico de cáncer se realiza durante el primer trimestre de la gestación. En este trimestre los parámetros más importantes que se deben tener en cuenta son: el estadio de la enfermedad, la necesidad de administrar quimioterapia y la potencial curabilidad de la enfermedad. Respecto a la patología revisada en este trabajo, aunque no hay guías clínicas, la ILE puede recomendarse en el primer trimestre en casos de estadios III-IV de linfoma no-Hodgkin agresivo, en enfermedad de Hodgkin o en leucemias agudas².

Los motivos que hemos expuesto, indican la complejidad médica y las situaciones delicadas que, desde el punto de vista humano, plantean estas patologías en la gestación. Por estas razones, hemos decidido realizar el presente estudio, para valorar la conducta médica y los resultados materno-fetales en nuestro hospital.

Sujetos y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se realizó una búsqueda de casos mediante la codificación de las historias clínicas por diagnósticos, que incluyó a gestantes con leucemia, linfoma o enfermedad de Hodgkin, entre los años 2000 y 2005, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, de Santander. Se seleccionaron los casos en los que el diagnóstico de la enfermedad se había realizado durante la gestación y se obtuvieron los siguientes parámetros en cada caso: datos de filiación, profesión y exposición a agentes tóxicos en el medio laboral, antecedentes personales de

interés, antecedentes ginecoobstétricos, paridad posterior a la enfermedad, edad gestacional al diagnóstico, signos y síntomas en el momento del diagnóstico, pruebas complementarias, evolución del embarazo, resultados perinatales, estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, diagnóstico anatomopatológico, tratamiento, evolución, supervivencia y estado actual de la paciente.

Resultados

En el período comprendido entre los años 2000 y 2005 se han asistido 19.845 partos en nuestro hospital. Nuestra casuística incluye a 5 gestantes afectadas de una hemopatía maligna (2 con leucemia aguda, 1 con linfoma no Hodgkin y 2 con enfermedad de Hodgkin), lo que supone una incidencia del 0,2%. La edad media de estas mujeres fue de 29,6 años. Ninguna de ellas había experimentado una exposición laboral a agentes carcinógenos, ni tenía antecedentes personales de interés que se pudieran relacionar con este tipo de patología. De las 5 gestantes, 2 eran primigestas y el resto eran secundigestas. La edad gestacional en el momento del diagnóstico de la enfermedad fue variable; se diagnosticó 1 caso en el primer trimestre (9 semanas), 3 casos en el segundo (16, 17 y 25 semanas, respectivamente) y el otro caso en el tercero (37 semanas). En los casos diagnosticados antes de la semana 22 (3 casos), límite legal para la interrupción voluntaria del embarazo, las gestantes optaron por esta medida. De las 2 gestaciones restantes, una finalizó en la semana 25 + 4, mediante un parto vaginal espontáneo tras una rotura prematura de membranas (el estudio anatomopatológico de la placenta demostró la existencia de una corioamnionitis); nació una mujer de 850 g, con una puntuación en la prueba de Apgar de 3/6 y un pH de 7,37. En la otra paciente, se decidió realizar una cesárea programada en la semana 38; nació un varón de 2.800 g y una puntuación en la prueba de Apgar de 9/9.

Los síntomas más frecuentes por los que consultaron las gestantes fueron los síntomas B (pérdida de peso, fiebre y sudoración), astenia, disnea, dolores osteomusculares y adenopatías (en un caso de localización supraclavicular e inguinal, en otro caso de ubicación cervical y en un tercer caso sólo inguinal). En las pruebas complementarias se encontró una discreta anemia prácticamente en todos los casos; en 2 de las pacientes se observó una leucocitosis por encima de 20.000/ μ l; el resto de los parámetros fueron muy variables de unas gestantes a otras y, por lo tanto, no significativos. En todas las embarazadas se realizaron una biopsia de médula ósea y un estudio de extensión; de esta forma se obtuvo el diagnóstico anatomopatológico definitivo y la estadificación de cada paciente, en función de los cuales se programó el tratamiento más adecuado para cada gestante (tabla 1).

La evolución fue favorable en el 100% de los casos; después del tratamiento se consiguió una remisión completa de la enfermedad. En la actualidad, todas las pacientes están asintomáticas y una de ellas ha conseguido un embarazo, con resultado perinatal satisfactorio.

Discusión

Las leucemias se dividen en dos categorías principales: agudas y crónicas. Las leucemias agudas están entre las

Tabla 1 Correlación entre anatomía patológica, estadio, tratamiento y conducta obstétrica

	Anatomía patológica	Estadio	Tratamiento	Conducta obstétrica
Caso 1	Leucemia promielocítica aguda M3	—	Quimioterapia + ácido transretinoico	Parto eutócico
Caso 2	Leucemia mieloblástica aguda M5	—	Quimioterapia + trasplante de médula	ILE
Caso 3	Linfoma folicular B de células pequeñas (centrocítico)	I A	Radioterapia local	ILE
Caso 4	Enfermedad de Hodgkin, esclerosis nodular, subtipo depleción linfocitaria	III B	Quimioterapia	ILE
Caso 5	Enfermedad de Hodgkin, esclerosis nodular, subtipo celularidad mixta	II A Ext.	Quimioterapia	Cesárea

ILE: interrupción legal del embarazo.

neoplasias malignas más comunes entre las mujeres jóvenes; representan más frecuentemente con síntomas no específicos, como fatiga, astenia, anorexia, fiebre e infecciones recurrentes. Las leucemias crónicas pueden cursar con esplenomegalia palpable. En el hemograma podemos encontrar pancitopenia y células blásticas en sangre periférica³.

En nuestro estudio, tuvimos 2 gestantes con leucemias agudas. Las leucemias agudas progresan rápidamente; la supervivencia media sin tratamiento es de 2 meses tras el diagnóstico⁴. Con terapias agresivas se pueden lograr remisiones de hasta el 65-75%⁵ y supervivencias libres de enfermedad a largo plazo del 25-50%. Algunos estudios han demostrado que el curso de la enfermedad no se altera por el embarazo⁶⁻⁸. De hecho, se puede conseguir una tasa de remisión y curación similar a la de las mujeres no gestantes con una terapia agresiva^{6,9-14}. Dada la naturaleza agresiva de esta afección, es prudente instaurar la terapia apropiada inmediatamente después de establecer el diagnóstico, independientemente de la edad gestacional. En nuestro estudio, a 1 de las 2 gestantes se le realizó una ILE en la semana 10 y la otra tuvo un parto espontáneo tras una rotura prematura de membranas en la semana 25 + 4; ambas recibieron quimioterapia y evolucionaron favorablemente; su situación actual es de remisión completa de la enfermedad (tabla 1).

Tuvimos 2 gestantes con enfermedad de Hodgkin. El curso del embarazo y el resultado perinatal de las gestantes con enfermedad de Hodgkin son similares a los de las mujeres sanas, incluso en casos en los que las mujeres con la enfermedad activa reciben quimioterapia durante el embarazo. Esta información puede ser de utilidad para aconsejar a estas mujeres¹⁵. La inducción del parto puede llevarse a cabo cuando el feto sea viable y el recuento hematológico de la madre no esté comprometido por un tratamiento citotóxico reciente. La lactancia materna está contraindicada mientras la madre esté sometida a un tratamiento activo. No hay casos de metástasis a la placenta o al feto¹. De las 2 gestantes con enfermedad de Hodgkin de nuestro estudio, a una se le realizó una cesárea electiva en la semana 37 + 2, y a la otra una ILE en la semana 16; ambas recibieron quimioterapia y actualmente están libres de enfermedad.

Los tratamientos empleados para este tipo de procesos malignos, tanto la quimioterapia como radioterapia, son potencialmente teratogénicos. El riesgo de malformación fetal o muerte depende de la edad gestacional, la susceptibilidad fetal, el agente utilizado y la dosis que reciba el

feto^{16,17}. El primer trimestre es el período más crítico para la exposición a fármacos quimioterápicos; esta toxicidad se manifiesta en abortos espontáneos y malformaciones mayores. Durante el segundo y el tercer trimestres, entre los posibles efectos tóxicos están el bajo peso al nacimiento, el crecimiento intrauterino restringido, el parto prematuro, la muerte fetal intraútero, el desarrollo funcional alterado, el retraso mental y la disminución de la capacidad de aprendizaje. Respecto a la radioterapia, se deben tener en cuenta 3 aspectos fundamentales: se debe intentar postergar hasta el segundo o tercer trimestre, la dosis fetal total no debe superar los 0,10 Gy y el objetivo debe ser un tratamiento parcial, no total, hasta después del parto¹⁸.

En resumen, el manejo de cada gestante con un proceso hematológico maligno debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinar de profesionales e individualizarse, teniendo en cuenta aspectos clave, como la edad gestacional, el estadio de la enfermedad y el tipo histológico. Se debe informar a la gestante sobre las diferentes opciones terapéuticas y sus posibles efectos en el feto, y decidir de forma conjunta cuándo finalizar la gestación y cómo hacerlo.

Bibliografía

- Lishner M. Cancer in pregnancy. ESMO Summer Educational Conference 19–22, June 2003. Edinburgh, Scotland, UK. *Ann Oncol.* 2003;3(Suppl 3):iii31–6.
- Pavlidis, Nicholas A. Cancer in pregnancy. 25th ESMO Anniversary and 25th ESMO Congreso: Hamburg, Germany; 13–17 October 2000: Educational Book: Challenge Your Expert Sessions.
- Terek MC, Ozkinay E, Zekioglu O, Erhan Y, Cagircan S, Pehlivan M, Mgoyi L. Acute leucemia in pregnancy with ovarian metastasis; a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:904–8.
- Tivey H. The natural history of untreated acute leukemia. *Ann NY Acad Sci.* 1955;60:322–58.
- Linker CA. Treatment of acute leukemia in adults. *Curr Opin Oncol.* 1992;4:53–65.
- Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymph.* 2001;2:173–7.
- Peleg D, Ben-Ami M. Lymphoma and leukemia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25:365–81.
- Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med.* 1988;148:2058–64.
- Reynoso E, Shepherd F, Messner HA. Acute leukemia during pregnancy. The Toronto Leukemia Study Group experience with

- long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol*. 1987;5:1098–106.
10. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol*. 1991;36:243–8.
 11. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: Presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep*. 1980;64:679–83.
 12. Kawamura S, Suzuki Y, Tamai Y, Itoh J, Fukushima K, Takami H. Pregnancy outcome among long-term survivors with acute leukemia. *Int J Hematol*. 1995;62:157–61.
 13. Hansen WF, Fretz P, Hunter SK, Yankowitz J. Leukemia in pregnancy and fetal response to multiagent chemotherapy. *Obstet Gynecol*. 2001;97:809–12.
 14. Catanzarite VA, Ferguson JE. Acute leukemia and pregnancy. A review and management of outcome, 1972–82. *Obstet Gynecol Surv*. 1984;39:663.
 15. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*. 1989;16:337.
 16. Hackmon-Ram R, Holcherg G, Furman B, Hershkovitz R, Mazor M. Hodgkin's Lymphoma in pregnancy: maternal and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(Part 2): S163.
 17. Barnicle MM. Chemotherapy and pregnancy. *Semin Oncol Nurs*. 1992;8:124.
 18. Yahalom J. Management of Hodgkin's disease during pregnancy. UpToDate online versión 14.3 2007. Disponible en: <http://uptodateonline.com/utd/content/topic.do?topicKey=lymphoma/12375&type=A&selectedTitle=13~82>