

LEUCEMIA Y LINFOMA COMPLICADOS POR GESTACION*

Dr. ANDRES SOLIDORO ** y Dr. CESAR GUZMAN **

Leucemia y linfoma complicados por embarazo, son una rara condición en la que nadie ha podido acumular experiencia personal adecuada. Su rareza es debida a que se requiere la coincidencia de una serie de factores para su presentación: en primer lugar, la presencia de una enfermedad cuya incidencia es de 5-6 por 100 mil de la población general; luego, que las personas afectadas pertenezcan al sexo femenino, lo que reduce el grupo a menos de la mitad; se requiere además que las enfermas tengan entre 15 y 45 años de edad, lo que disminuye el número de casos a la sexta parte; y, finalmente, se necesita que este grupo reducido esté expuesto a la concepción.

Hasta el año 1964 se habían descrito 267 casos de leucemia y embarazo en la literatura mundial. En la revisión de la misma se advierte que a partir de 1950 hay un cambio notable en el pronóstico de la madre y del hijo; la mortalidad fetal y materna se ha reducido a niveles ínfimos gracias al progreso de los cuidados médicos generales. En los últimos años, por otra parte, se ha difundido el empleo de agentes químicos citotóxicos en el tratamiento de leucemias y linfomas; estas sustancias afectan a los tejidos en rápido crecimiento, por lo que el feto resulta particularmente dañado si se administran estas drogas en los primeros meses de gestación. Sin embargo, la revisión de la literatura revela que hay un buen número de casos reportados de hijos normales nacidos de madres tratadas con agentes quimioterápicos antileucémicos (1, 2, 3, 4) y sólo uno en que se presentaron malformaciones atribuibles a Busulfan (5).

El médico que asiste a una enferma portadora de leucemia o linfoma complicados por embarazo debe tener la respuesta a una serie de interrogantes que le plantea esta condición, tales como: si el embarazo agrava el pronóstico de la enfermedad; si el parto ofrece grave riesgo a la enferma con leucemia o linfoma; el pronóstico del feto; posibilidad de transmisión de la enfermedad de la madre al hijo; acción de la Radioterapia y Quimioterapia sobre el feto. En los párrafos siguientes intentaremos absolver estas interrogantes mediante un análisis de nuestra cosuística comparándola con los datos obtenidos de la revisión de la literatura.

* Este trabajo se realizó con ayuda de la Fundación Peruana de Cáncer.

** Del Departamenta de Medicina del Instituto de Enfermedades Neoplásicas.

INCIDENCIA

Nuestra casuística se compone de 325 casos de leucemia y 668 casos de linfoma atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas a partir del año 1952. De los 325 casos de leucemia, 125 correspondieron a mujeres, de las cuales 46 tenían entre 15 y 45 años que hemos considerado edad reproductiva; de estas 46, 8, o sea el 17 %, presentaron una o más gestaciones en concomitancia con la enfermedad. De los 668 casos de linfoma, 280 correspondieron a mujeres, y de ellas 93 tenían entre 15 y 45 años de edad; en éstas se presentaron 14 casos de gestación, lo que hace una incidencia de 15% (Cuadro N° 1).

CUADRO N° 1

LEUCEMIAS Y LINFOMAS COMPLICADOS POR GESTACION

	Total	Mujeres	Mujeres 15-45 años	Con gestación
Leucemias	325	125	46	8 (17 %)
Linfomas	668	280	93	14 (15 %)

Las 8 pacientes con leucemia presentaron 12 gestaciones, todas las cuales terminaron en parto; una de ellas hizo 2 gestaciones, y otra 4 durante su enfermedad; todas las gestantes tuvieron una sola gestación durante la enfermedad. El caso de la enferma con 2 gestaciones es el sexto ejemplo de dos embarazos sucesivos de una paciente con leucemia mieloide crónica, y el de la paciente que hizo 4 gestaciones es probablemente un caso único en el mundo (6). Las 14 pacientes con linfoma presentaron 16 gestaciones, una de ellas en dos ocasiones y la otra en tres durante la enfermedad; todas las restantes presentaron una sola gestación durante la enfermedad.

EFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE LA ENFERMEDAD

Hasta hace pocos años, las opiniones sobre este problema se basaban en la experiencia personal de los raros casos que los diferentes investigadores tenían la ocasión de estudiar. Y las versiones no sólo eran diferentes, sino hasta conflictivas, ya que a los que afirmaban que el embarazo agrava la evolución de la enfermedad, se oponían los que afirmaban que la enfermedad evolucio-

naba mejor con el embarazo. Sin pretender que el problema esté completamente resuelto, la revisión de la literatura deja entrever que el embarazo no afecta la sobrevida de las enfermas; que la "leucemia granulocítica se tolera exitosamente durante el embarazo" con o sin tratamiento, pero que "leucemia aguda y gestación es una enfermedad catastrófica" (1, 6) con alta mortalidad fetal y en la que casi todas las mujeres mueren antes o poco después del parto.

La evaluación del efecto del embarazo sobre la enfermedad a través de la sobrevida es más útil en linfomas. En un estudio de 84 casos de gestación y enfermedad de Hodgkin, comparado con 228 casos del mismo sexo y edades (7) se presenta fuerte evidencia de que el embarazo no afecta la sobrevida de las pacientes con enfermedad de Hodgkin; que la activación de la enfermedad coincidente con el embarazo no fue mayor que en el grupo control, y de que el aborto terapéutico no tenía ni efecto favorable ni efecto adverso.

CUADRO N° 2

LEUCEMIA Y GESTACION
SOBREVIDA

Caso	Diagnóstico	Gestaciones*	Sobrevida Postparto	Sobrevida Total
1	L.M.C.	2:7	1 a 5 meses	1 a 5 meses
2	L.M.C.	1:3	10 meses	3 a 7 meses
3	L.M.C.	4:8	4 a 10 meses	4 a 10 meses
4	L.M.C.	1:13	1 año	1 a 6 meses*
5	L.A.	1:2	30 horas	4 meses
6	L.A.	1:3	9 meses	10 meses
7	L.A.	1:14	13 días	9 meses
8	L.A.	1:1	4 meses	8 meses

En el cuadro N° 2 puede analizarse la sobrevida de nuestras pacientes con leucemia y gestación. Los 4 primeros casos corresponden a Leucemia Mielóide Crónica, y los 4 últimos a Leucemia Aguda. Debe recordarse que la sobrevida de las enfermas con L.M.C. es de alrededor de 40 meses y que la sobrevida promedio para L.A. de adulto es de 6-8 meses. Los 4 casos de L.M.C. complicada por gestación han sobrevivido entre 17 y 58 meses; una de ellas vive con enfermedad agudizada 18 meses después del inicio de la enferme-

* El numerador indica el número de gestaciones durante la enfermedad y el denominador la paridad total.

dad, y 12 meses después del parto. Las 4 pacientes con Leucemia Aguda han tenido sobrevidas entre 4 y 10 meses a la enfermedad complicada por gestación. La sobrevida post-parto en L.M.C. ha variado entre 10 y 58 meses; las enfermas con Leucemia Aguda sobrevivieron 30 horas, 13 días, 4 meses y 9 meses, respectivamente. Todos estos resultados son consistentes con la afirmación de que la gestación no modifica en forma sustancial la sobrevida de las pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, y que la sobrevida post-parto en Leucemia Aguda es habitualmente muy corta.

CUADRO N° 3

LINFOMAS Y GESTACION
SOBREVIDA

Estadio CL. 1			Estadio CL. 2			Estadio CL. 3		
Caso	Sobrevida	Condición	Caso	Sobrevida	Condición	Caso	Sobrevida	Condición
2	13 años	S.E.E.	3	3—8 m.	F	1	13 a.	C.E.
6	5 años	S.E.E.	5	5 a.	F	4	5 m.	P.V.
9	4 años	C.E.	7	7 a. 6 m.	S.E.E.			
10	10 meses	F.	8	1 a.	P.V.			
11	6 años	C.E.	14	6 a.	F			
12	10 años	C.E.						
13	9 meses	C.E.						

En el cuadro N° 3 hemos tabulada la sobrevida de nuestras pacientes con linfoma complicado por gestación. Hemos considerado 3 grupos de acuerdo al estadio clínico que es el factor más importante en el pronóstico de linfomas. Siete de las enfermas se encontraban en estadio clínico I; 5 en estadio II y 2 en el estadio III; ninguno de los casos en estadio IV estuvo complicado por embarazo. De las 7 pacientes en estadio I, solamente una ha fallecido a los 10 meses; las restantes viven aún entre 1 y 13 años, 2 sin evidencia de enfermedad, y las otras con enfermedad activa. De las 5 enfermas en estadio II, tres han fallecido entre las 4 y 6 años; una está viva 7 años y 6 meses sin evidencia de enfermedad, y hay una perdida de vista al año. Finalmente, las dos enfermas en estadio III, de las que una vive 13 años y tiene enfermedad activa, y la otra se perdió de vista a los 5 meses. Puede, pues, concluirse que la condición que nos ocupa es compatible con sobrevidas prolongadas e incluso "curación" de la enfermedad a 5 y 10 años, no siendo posible hacer afirmaciones más precisas debido a que el grupo es demasiado pequeño para sacar conclusiones estadísticas.

RIESGO QUE OFRECE EL PARTO A LA ENFERMA CON LEUCEMIA O LINFOMA

Aparentemente el parto es bien tolerado por las enfermas con Leucemia Mieloide Crónica, y la mortalidad de la madre no es alta. Hasta antes de 1943 la mortalidad dentro de las primeras 24 horas del parto fue de 7%, y posteriormente se le considera de 0%. En cambio Leucemia Aguda y embarazo todavía representa riesgo de muerte dentro de las primeras 24 horas del parto para la madre. Sin embargo, la mortalidad materna ha disminuido de 29% antes del año 1943 a 11.6% en los casos reportados entre 1958 y 1963 (1).

En el mismo cuadro N° 2, en la columna de Sobrevida Post-parto se advierte que ninguna de las pacientes falleció dentro de las 24 horas del parto. La enferma N° 1 falleció al año y 5 meses de su primer parto y al segundo día de su segundo parto durante la enfermedad, en la Maternidad, por "hemorragia profusa". La sobrevida post-parto ha oscilado entre 1 año y 4 años 10 meses para Leucemia Mieloide Crónica. Las 4 enfermas con Leucemia Aguda han sobrevivido al parto entre 30 horas y 9 meses; solamente en el caso que sobrevivió 30 horas al parto, éste fue desencadenante aunque no determinante de la muerte. Las pacientes con leucemia aguda, pues, han tolerado el parto sorprendentemente bien.

Todos los 8 partos ocurridos en las 4 enfermas con Leucemia Mieloide Crónica fueron espontáneos, y sólo uno de ellas, el segundo de la paciente N° 1, fue complicado por hemorragia, que fue la causa del fallecimiento de la enferma (Cuadro N° 4).

CUADRO N° 4
LEUCEMIA Y GESTACION
PARTOS

Nº	Diagnóstico	Características del parto	Condición del hijo
1*	L.M.C.	Espontáneo	Normal
2*	L.M.C.	Espontáneo; compl./hemorragia	Normal
3	L.M.C.	Espontáneo	Normal
4+	L.M.C.	Espontáneo	Normal
5+	L.M.C.	Espontánea	Natimuerto
6+	L.M.C.	Espontáneo	Normal
7+	L.M.C.	Espontáneo	Natimuerto
8	L.M.C.	Espontánea	Normal
9	L.A.	Distócico; compl./hemorragia	Muerto introútero
10	L.A.	Espontáneo	Normal
11	L.A.	Espontáneo	Normal
12	L.A.	Espontáneo	Muerto introútero

De los 4 partos que se presentaron en pacientes con Leucemia Aguda, 3 fueron normales y solamente un distócico y complicado por hemorragia; esta última paciente se encontraba con enfermedad activa terminal y había sido muy irregular en su medicación.

En el caso de Linfomas Malignos, el parto no ofrece mayor riesgo a la madre debido a la naturaleza de la enfermedad misma que es menos sistematizada que la leucemia y con menos frecuencia se acompaña de diátesis hemorrágica.

PRONOSTICO DEL FETO

Aborto, prematuridad y natimortalidad no son infrecuentes en los embarazos de madres leucémicas. Su incidencia está en relación con la severidad de las manifestaciones de la enfermedad (anemia, hemorragias, sepsis, compromiso del estado general, infiltraciones); por consiguiente, en los estados avanzados de la enfermedad y a falta de cuidados médicos (transfusiones, antibióticos, radio y quimioterapia), el pronóstico del feto es peor. La mortalidad fetal para Leucemia Mieloide Crónica es menor que para Leucemia Aguda: en la primera es de 13% y en la segunda se eleva a 34% (1).

En el cuadro Nº 4 se han puesto en lista las condiciones de los 12 niños nacidos de madres con leucemia en esta serie. Los 8 primeros fueron los hijos de las 4 enfermas con Leucemia Mieloide Crónica; seis de estos ocho niños nacieron vivos y sanos, y viven hasta donde sabemos sin anormalidad ostensible; los dos restantes fueron noti-muertos, ambos de la paciente con Leucemia Mieloide Crónica que tuvo 4 partos durante la enfermedad. Los cuatro últimos casos corresponden a niños nacidos de madre con Leucemia Aguda; de ellos, dos nacieron vivos y están sanos, y dos habían muerto intraútero. Estos dos últimos niños hicieron vida intrauterina en precarias condiciones, ya que una de las madres llegó al hospital con una cifra de hemoglobina de 2-3 gramos por ciento, estando en segundo trimestre de la gestación; la otra abandonó el tratamiento en repetidas ocasiones y presentó anemia severa, hemoblastosis y sepsis durante la gestación; la falta de latidos fetales fue constatada 3 días antes de inducir el parto.

En el cuadro Nº 5 se puede ver la evolución de las 28 gestantes en las 22 pacientes (8 con leucemia y 14 con linfoma) de esta serie. Se han presentado 3 abortos, 2 de los cuales fueron provocados; 1 parto prematuro; 4 natimuertos, y 20 niños que nacieron vivos y sanos. Los 4 natimuertos corresponden a leucemia, 2 a Leucemia Mieloide Crónica y 2 a Leucemia Aguda; no se presentaron abortos ni partos prematuros en las pacientes con leucemia. Doce de las 16 gestaciones en pacientes con linfoma terminaron en parto de niños vivos y sanos; uno fue parto prematuro de un niño de 2,090 gramos, pero vivo y sano; de los 3 abortos dos fueron inducidos.

CUADRO N° 5

EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD SOBRE EL HIJO

		Aborto	P. prematuro	Natimuerto	Normal
Leucemia aguda	(4)		0	2	2
Leucemia crónica	(8)		0	2	6
Linfoma localizado	(12)	2*	0	0	10
Linfoma generalizado	(4)	1	1	0	2
T O T A L	(28)	3	1	4	20

* Abortos provocados.

TRANSMISION DE LA ENFERMEDAD DE LA MADRE AL HIJO

No existe en la literatura un solo caso en que un niño nacido de madre con leucemia tenga la enfermedad al nacer. Todos los casos reportados de Leucemia Congénita son nacidos de madres sanas. Sólo existe publicada un caso (8) de un niño que nació sano de una madre cuyos síntomas de leucemia aguda linfoblástica comenzaron en el sexto mes de gestación, y que desarrolló Leucemia Aguda Linfoblástica a los 9 meses de edad. La madre no había sido sometida a ninguna forma de tratamiento con radiaciones ni agentes químicos. Leucemia ha sido reportada en hermanos, incluso gemelos; en padres e hijos, en primos, sobrinos, tíos y otros parientes más lejanos. Se tiene la impresión de que los factores hereditarios pueden jugar algún rol en el desarrollo de la enfermedad, aunque parece que el gen responsable no sería transmitido como simple recesivo o dominante. La posibilidad de que un agente transmisible fuera la causa de la leucemia no ha sido demostrada; pero si ello fuera cierto deberíamos esperar una mayor incidencia de leucemia en niños nacidos de madres con la enfermedad.

De los doce niños nacidos de madres con Leucemia, en nuestra serie no ha sido posible demostrar en ninguno la presencia de signos clínicos y/o de laboratorio de enfermedad neoplásica al nacer; alguno de los niños ha sido seguido por hasta 13 años sin que aparezca evidencia de enfermedad.

ACCION DE LA RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA SOBRE EL FETO

Radioterapia y Quimioterapia son procedimientos no electivos cuando se trata de linfomas y leucemias, pero la indicación del tratamiento puede ser perentoria o diferible según la condición de la enferma. El riesgo de daño al feto por estos tratamientos es uno de los factores que importan para diferir el tratamiento.

CUADRO Nº 6

EFECTOS DEL TRATAMIENTO SOBRE EL FETO

11 CASOS

Caso	Edad	Gestación	Tratamiento concomitante	Condición del hijo	Diagnóstico
1	4 — 8	semanas	372 r'/región esplénica	Normal	L.M.C.
2	16	semanas	6 Mercaptopurina	Natimuerta A.P.: N	L.A.
3	6	meses	6 MP mas Dexametasona	Normal	L.A.
4	5	meses	6 MP, MIX, VCR, DX.	Natimuerto	L.A.
5	4	meses	2,132 r'/axila derecha	Normal	E.H.
6	4	meses	3,880 r'/supraclav.	Normal	L.S.
7	3½	meses	3,670 r'/abdominal	Aborto 4 meses	L.S.
8	3	meses	2,300 r'/cervical	Normal	E.H.
9	2+	meses	2,200 r'/par., Cer., Tor., Man. Ciclofosfamida.	Prematuro 2,090 gm.	S.C.R.
10	5	meses	1,358 r'/cervicomed.	Normal	L.S.
11	6	meses	1,800 r'/cervical	Normal	L.S.

La Radioterapia puede producir daño somático y/o genético en el feto. El riesgo aumenta con la dosis; por eso, cuando la zona a irradiarse es la mitad inferior del abdomen o la pelvis, el riesgo es prohibitivo; cuando hay que irradiar zonas distantes y el útero puede ser adecuadamente protegido, los riesgos de la Radioterapia son aceptables en casos seleccionados. Los agentes quimioterápicos usados en cáncer y en particular en leucemias y linfomas ejercen su máximo efecto deletéreo en los tejidos de rápido crecimiento. Como una rápida veocidad de reproducción caracteriza a los tejidos del feto, es de esperar que éste sea bastante sensible a esa acción, y que el daño fetal sea la regla cuando se administran dosis efectivas de estas drogas a la madre. Si el daño es severo debe llevar al aborto espontáneo; de no ocurrir éste, el niño debe nacer con malformaciones congénitas. Estos efectos han sido demostrados en animales de experimentación, pero ese no es exactamente el caso en la clínica. Clara evidencia de daño fetal ha sido demostrada en humanos con el antifóli-

co Aminopterina, administrado en el primer trimestre, aunque no se han observado anomalías fetales cuando la droga se administró después del primer trimestre del embarazo. Se han reportado anomalías severas en un niño nacido de madre portadora de Leucemia Mieloide Crónica que fue tratada con Busulfán y 6-Mercaptopurina (5), pero hay una serie de otros casos tratados con las mismas drogas en las mismas circunstancias y los niños nacidos son normales; también se han publicado informes de casos tratados con Mostazas Nitrogenadas o Etilenoiminas sin producir anomalías fetales (4).

En el cuadro N° 6 analizamos los 11 casos en los cuales el feto fue expuesto a Radioterapia y/o Quimioterapia. En todos menos 2, la gestación tenía más de un trimestre. Siete casos recibieron Radioterapia, tres fueron tratados con agentes químicos, y uno recibió ambos tratamientos. De los 7 casos tratados con radiaciones, solamente uno recibió el tratamiento a través de un campo que incluía el abdomen inferior, totalizando 3,670 r'; este embarazo terminó en aborto de 4 meses. Los restantes fueron tratados en campos alejados de la pelvis, y los niños nacidos fueron sanos.

Las tres pacientes tratadas con agentes químicos fueron casos de leucemia aguda; la primera recibió 2.5 mg/kg. de peso de 6-Mercaptopurina a partir de la 16a. semana de gestación en forma irregular, dando a luz un natimuerto cuyo estudio anatómo-patológico no reveló anomalía grossera; la segunda recibió 6-Mercaptopurina y Dexametasono a dosis de 2.5 mg. y 0.2 mg/kg., respectivamente, naciendo el niño a término en condiciones normales clínicas y hematológicas; la tercera paciente recibió 6MP, MTX, VCR y DX a partir del quinto mes de gestación; la enferma había venido con severa anemia (2-3 gramos de hemoglobina %) y moderado síndrome purpúrico, recuperándose clínicamente y hematológicamente, y dando a luz un natimuerto. Finalmente, el caso N° 9 recibió radioterapia a través de varios campos por rápida diseminación de la enfermedad durante el embarazo a partir del segundo mes de la gestación; recibió además Ciclofosfamida a partir del sexto mes del embarazo, y a las 32 semanas dio a luz un prematuro de 2,090 gramos que, por otra parte, era normal.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se analizan los efectos de la gestación en 8 casos de leucemia y 14 casos de linfoma que presentaron esta complicación. En concordancia con lo publicado por otros autores, el embarazo no parece influir en ningún sentido en la evolución de la enfermedad. Las enfermas con Leucemia Mieloide Crónica y Linfoma toleran el parto bastante bien y casi sin riesgo, pero todavía existe ries-

ga de muerte dentro de las primeras 24 horas del parto para Leucemia Aguda, a pesar de que éste ha disminuído a un 12%. La mortalidad fetal es mínima para linfomas, la leucemia mieloide crónica responde por un 13% de mortalidad fetal, y en leucemia aguda ésta es de hasta 34%. No se ha demostrado que la enfermedad sea transmisible de la madre al hijo. La Quimioterapia no afecta al feto si se administra después del primer trimestre, y la Radioterapia puede ser aplicada en casos seleccionados sobre campos alejados de la pelvis siempre que se haga una adecuada protección del útero.

SUMMARY

Effects of pregnancy upon 8 leukemic patients and 14 cases of malignant lymphoma are analyzed. In concordance with data reported by other authors, pregnancy does not seem to modify the prognosis of these diseases. Patients with Chronic Myelocytic Leukemia and with Malignant Lymphoma, tolerate the delivery fairly well and almost without risk; but there is still risk of death during the 24 hours after parturition for patients with Acute Leukemia; this risk has diminished to 12 per cent.

Foetal mortality is minimal for malignant lymphomas; about 13 per cent in chronic myelocytic leukemia, and 34 per cent in Acute Leukemia. Transmission from the mother to the foetus has not been demonstrated. Chemotherapy does not seem to produce damage on the foetus when administered to the mother after the third month of pregnancy; radiation therapy can be given to selected cases. Through fields far from the pelvis and with adequate protection of the uterus.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—MOLONEY W. C.: Management of Acute Leukemia in Pregnancy. ANN. N. Y. AC. SCI. 114: 857-867, 1964.
- 2.—WHITE LAVERE G.: Busulfan in Pregnancy. J. A. M. A. 179: 973-974, 1962.
- 3.—RUIZ REYES G., TAMAYO PEREZ R.: Leukemia and Pregnancy: Observation of a case treated with Busulfán (Myleran). BLOOD 18: 764-768, 1961.
- 4.—SOKAL J. E., LESSMAN E. M.: Effects of Cancer Chemotherapeutic Agents on the Human Fetus. J. A. M. A. 172: 1765-1771, 1960.
- 5.—DIAMOND I., ANDERSON MM., Mc CREADIE S.: Transplacental transmission of Busulfán (Myleran) in a mother with leukemia. PEDIATRICS 25: 85-90, 1960.
- 6.—LEE R. A., JOHNSON C. E., HANLON D. G.: Leukemia during pregnancy. Am. J. Obst. & Gynec. 84: 455-458, 1962.
- 7.—BARRY R. M., DIAMOND H. D., CRAVER L. F.: Influence of Pregnancy on the course of Hodgkin's disease. AM. J. OBST. & GYNEC. 84: 445-454, 1962.
- 8.—GRAMBLETT H. G., FRIEDMAN J. L., NAJJAR S.: Leukemia in an Infant born from a Mother with Leukemia. THE NEW ENGLAND J. MED 259: 727-729, 1958.