

## Embarazo exitoso de una adolescente con leucemia granulocítica crónica en la era de las terapias blanco

### Successful pregnancy of an adolescent with chronic granulocytic leukemia in the era of target therapies.

Luisa Basauri Garrido<sup>1</sup>, Daniela Jimenes Chanez,<sup>2</sup> Ilse Cayoja Valverde,<sup>2</sup> Monserrat Vázquez García,<sup>3</sup> Irlanda Campos Pérez,<sup>4</sup> Alberto Olaya Nieto<sup>5</sup>, Doris Rincones Monarrez<sup>6</sup>, María Cervantes Delgado<sup>7</sup>, Denisse Vázquez Zúñiga,<sup>8</sup> Alberto Olaya Vargas<sup>8,9</sup>

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** Las terapias blanco como el mesilato de Imatinib, el primero de los inhibidores de la tirosina quinasa, en la práctica clínica ha cambiado drásticamente el pronóstico de los pacientes con leucemia granulocítica crónica y otro tipo de cáncer; sin embargo, su riesgo teratogénico es elevado con base a su mecanismo de acción, como lo demuestran estudios en modelos murinos. A pesar de esto, su capacidad teratogénica no está clara en humanos.

**REPORTE DE CASO:** Adolescente de 16 años con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica con tratamiento a base de Mesilato de Imatinib, el cual fue administrado durante todo el embarazo, sin que el recién nacido presentara algún efecto teratogénico. La paciente presentó amenaza de parto pre término por lo que hubo la necesidad de interrumpir el embarazo en la semana 34 de la gestación, obteniéndose un producto hipotrófico, con buen estado general y adecuado desarrollo durante 2 años de seguimiento.

**CONCLUSIONES:** Si bien en este caso no se describe ningún efecto teratogénico sobre el producto del embarazo durante el mismo y su seguimiento extrauterino, se recomienda que todas las y los adolescentes utilicen un método anticonceptivo durante el tratamiento con este tipo de terapias blanco ante el potencial de su mecanismo de acción para afectar la embriogénesis, así como en el caso de embarazos programados esperar hasta que la paciente tenga 48 meses con remisión molecular completa.

**PALABRAS CLAVE:** Imatinib; embarazo; leucemia; granulocítica; adolescente.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** The introduction of target therapies such as Imatinib mesylate, the first of the tyrosine kinase inhibitors in clinical practice, has drastically changed the prognosis of patients with chronic granulocytic leukemia and other types of cancers; however, its teratogenic risk is high based on its mechanism of action, as shown by studies in murine models, although its teratogenic capacity is not clear in humans.

**CASE REPORT:** We describe the case of a 16-year-old adolescent girl diagnosed with chronic granulocytic leukemia with treatment based on Imatinib Mesylate, which was administered during the entire pregnancy, without the newborn showing any teratogenic effect. The patient presented a threat of pre-term delivery, for which reason it was necessary to interrupt the pregnancy in the 34th week of gestation, obtaining a hypo trophic product, with good general condition and adequate development during 2 years of follow-up.

**CONCLUSIONS:** Although in this case no teratogenic effect on the product of the pregnancy is described during the pregnancy and its extrauterine follow-up, it is recommended that all adolescents use a contraceptive method during treatment with this type of target therapy due to the potential of its mechanism of action to affect embryogenesis, as well as in the case of programmed pregnancies to wait until the patient is 48 months old with complete molecular remission.

**KEYWORDS:** Imatinib; pregnancy; leukemia, granulocytic; adolescent.

<sup>1</sup>Universidad Juárez del Estado de Durango. Departamento de trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia celular, Instituto Nacional de Pediatría. México.

<sup>2</sup>Departamento de trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia celular, Instituto Nacional de Pediatría. México.

<sup>3</sup> Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. México.

<sup>4</sup> Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría. México.

<sup>5</sup> Interno de Pregrado, Sth. Luke escuela de Medicina.

<sup>6</sup> Centro de Investigación en Alimentos y Nutrición de la Facultad de Medicina y Nutrición UJED.

<sup>7</sup> Programa Nacional de Servicio Social en Investigación, CIFRHS, departamento de trasplante hematopoyético y Terapia celular, Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>8</sup> Unidad de Trasplante de Células Hematopoyéticas y terapia celular del Centro Médico ABC.

<sup>9</sup> Jefe del Departamento de Trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia Celular, INP y Centro Médico ABC.

**Recibido:** 28 de agosto 2023

**Aceptado:** 11 de junio 2024

#### Correspondencia

Luisa Basauri Garrido  
luisabasauri@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Basauri Garrido L, Jimenes Chanez D, Cayoja Valverde I, Vázquez García M, Campos Pérez I, Olaya Nieto A, Rincones Monarrez D, Cervantes Delgado M, Vázquez Zúñiga D, Olaya Vargas A. Embarazo exitoso de una adolescente con leucemia granulocítica crónica en la era de las terapias blanco. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 638-641.

## ANTECEDENTES

La introducción de las terapias blanco como el mesilato de Imatinib (IM), el primero de los inhibidores de la tirosina quinasa en la práctica clínica, ha cambiado drásticamente el pronóstico de los pacientes con Leucemia Granulocítica Crónica (LGC). Esta es una pequeña molécula inhibidora de la tirosina kinasa-abl, que ha impactado en el resultado y la calidad de vida de los pacientes con LGC.<sup>1</sup>

Se estima que el IM podría prolongar la fase crónica de la LGC a un promedio de 12 a 25 años con repercusión sobre la calidad de vida incluyendo la capacidad para embarazarse en el caso de las mujeres en edad fértil.<sup>2</sup> Este medicamento es bien tolerado con pocos efectos secundarios en adultos, sin embargo, en niños hay un impacto importante en el crecimiento y el desarrollo endocrinológico, se han reportado casos de hiperparatiroidismo secundario, así como hipofosfatemia. La actividad osteoclástica, la cual es sumamente importante para la remodelación ósea, se ve disminuida en estos pacientes además de causar alteraciones en el metabolismo del calcio y fosfato.<sup>3</sup> Se han descritos efectos teratogénicos en ratas, pero no en conejos y es poco conocido acerca de sus efectos teratogénicos sobre el embarazo en humanos.<sup>4</sup>

Se han abordado problemas relacionados con la fertilidad y el embarazo asociados al uso del Imatinib, por lo que con frecuencia se pide a los médicos que aconsejen sobre la necesidad y/o la idoneidad de suspender el tratamiento para poder concebir y llevar a término los embarazos.

Actualmente un número cada vez mayor de terapias blanco son utilizadas en el tratamiento de un sin número de cáncer, tanto en la edad adulta como en los niños y adolescentes. El mesilato de Imatinib, es ahora una terapia estándar para pacientes con LGC.

## OBJETIVO

El presente artículo tiene como objetivo describir el desarrollo un embarazo exitoso en una paciente adolescente con LGC quien recibió tratamiento continuo con mesilato de Imatinib.

## REPORTE DE CASO

Femenino de 13 años de edad al momento del diagnóstico, quien tenía una biometría hemática inicial con leucocitos  $45,300\mu\text{l mm}_3$ , 91% neutrófilos, 18% mieloblastos,  $1,900,000\text{ mm}_3$  plaquetas. Se realizó aspirado de médula ósea reportando: Celularidad +++++, megacariocitos ++, Premielocitos 4%, mielocitos 20%, juveniles 15%, bandas 11%, segmentados 42%, eosinófilos 1%, linfocitos 4%, blastos 0%. En el cariotipo se observó fusión genética BCR/ABL en el 14% de los núcleos en interfase analizados por prueba de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de un total de 300 células analizadas.

Se diagnosticó LGC en fase crónica e inició tratamiento con IM a dosis de  $400\text{mg c}/24\text{hrs}$  con respuesta hematológica y citogenética por FISH completa, posteriormente se continuó su monitorización con reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR) manteniendo una respuesta molecular parcial.

A los 16 años, después de 3 años de tratamiento con IM, Se detectó embarazo a las 30 semanas de gestación (SDG), por lo que se solicitó ultrasonido obstétrico que confirmó el diagnóstico de embarazo, observándose un producto único vivo, sin malformaciones congénitas detectadas en el estudio con una edad gestacional calculada por ultrasonografía equiparable a la edad gestacional por fecha de última menstruación (FUM).

Es referida a otra institución para seguimiento de manera conjunta, se decidió no suspender el tratamiento con IM debido a que el periodo de organogénesis había concluido y no había

evidencia de malformaciones y la respuesta citogenética de la LGC al ser parcial, se ponderó el riesgo de una recaída hematológica o el inicio de una fase acelerada o blástica que pusiera en riesgo la vida del binomio materno-fetal. Los estudios presentaron: Biometría hemática: Hemoglobina: 13.5fg/dl, leucocitos 25,200 mm<sub>3</sub>, neutrófilos totales: 17600 mm<sub>3</sub>, linfocitos totales: 5300 mm<sub>3</sub>, monocitos totales: 2000 mm<sub>3</sub>, plaquetas 515,000 mm<sub>3</sub>. 2% de premielocitos, 5% mielocitos, 1% juvenil, 62% segmentados.

Cursó con amenaza de parto pretérmino manejada con orciprenalina, recibió esquema de maduración pulmonar a las 34 semanas de gestación, por lo que se decidió la interrupción del embarazo por medio de cesárea. Se obtuvo un recién nacido pretérmino, hipotrófico, retraso en el crecimiento intrauterino simétrico, presentación cefálica, vigoroso, realizando maniobras habituales de reanimación, con calificación APGAR 8/9, Silverman Anderson de 2, sexo masculino, peso al nacer de 1,990g, talla 41cm, perímetro cefálico 31cm, perímetro torácico 26cm, perímetro abdominal 25.5cm, longitud de pie 6.5cm, segmento superior 25.5cm, semanas de gestación por fecha de última menstruación 34, Capurro 35.4 semanas. Exploración física sin alteraciones.

Al seguimiento a los 8 meses de vida, el bebe se mantiene en buenas condiciones, con adecuada ganancia de peso y desarrollo para su edad.

## DISCUSIÓN

El manejo de leucemia durante la gestación es un problema difícil debido a los potenciales efectos de la terapia sobre la madre y el feto. El embarazo por sí mismo no afecta el pronóstico de la enfermedad.<sup>5</sup> Existen dos consideraciones importantes en el manejo de la paciente durante el embarazo, estos son: la madre quien necesita terapia antineoplásica óptima, y el desarrollo fe-

tal, quien podría potencialmente ser afectado por la enfermedad y/o la teratogenicidad de agentes antineoplásicos. La leucemia granulocítica crónica puede no ser tratada inmediatamente al aparecer el embarazo, pero existe el riesgo de leucostasis e insuficiencia placentaria que puede llevar a detención del crecimiento, prematuridad, deterioro del estado fetal e incremento de mortalidad.

Estudios preclínicos de organogénesis fetal en ratas embarazadas mostraron que el IM es teratogénico, causando defectos como anencefalia, encefalocele y deformidades de los huesos del cráneo con dosis de 45mg/kg que equivale a dosis de 400mg/m<sup>2</sup>/día en humanos, experimentado pérdidas postimplantación significativa con el aumento de resorción fetal, mortinatos, crías no viables, y mortalidad temprana. Con dosis mayores a 100mg/kg resulta en pérdida fetal total.<sup>6</sup> En la literatura se describe el incremento en la posibilidad de anomalías fetales cuando el feto se encuentra expuesto durante la embriogénesis (semana 1-9 de gestación). Han sido descritas 90 tirosin kinasas humanas,<sup>7</sup> de las cuales 58 son receptores. El desarrollo embrionario ocurre bajo un control complejo, ambos c-kit y miembros de la familia de los factores de crecimiento pueden jugar un papel en el desarrollo placentario y angiogénesis.

Según los datos publicados, del 10 al 20% de los embarazos de pacientes en tratamiento con Imatinib en el primer trimestre de embarazo termina en aborto espontáneo o malformaciones esqueléticas, anomalías en tejidos blandos (especialmente cardiopatías) y productos pequeños para la edad gestacional.<sup>8</sup>

En el presente caso la dosis recibida de IM se mantuvo alrededor de 400mg/m<sup>2</sup>/día con exposición durante el primer trimestre, segundo trimestre, al percatarse de la presencia de embarazo a las 30 semanas de gestación durante el tercer trimestre se ponderó riesgo-beneficio

decidiendo no suspender tratamiento, obteniendo recién nacido sin anormalidades fenotípicas. Estando de acuerdo en no amamantar debido a que el Imatinib y su metabolito han sido encontrados extensamente excretado en la leche humana.<sup>9</sup>

Actualmente la incidencia anual de leucemias durante el embarazo corresponde a 1 por cada 100.000 embarazos y de esos, la LMC constituye un 10%. En la población en general se estima que la LCM representa del 15-20% del total de las leucemias<sup>10</sup>

## CONCLUSIÓN

Los datos son insuficientes para evaluar cualquier relación potencial entre la dosis acumulada de IM y la ocurrencia de anormalidades fetales, está descrito que la exposición a IM durante el embarazo puede incrementar el riesgo de anormalidades fetales serias o abortos espontáneos. La anticoncepción está indicada, no obstante, en caso de presentarse un embarazo no planeado o accidental durante el tratamiento debe evaluarse riesgo-beneficio de mantener el tratamiento con IM bajo el consentimiento de los padres, en el caso de los adolescentes.

Se debe sugerir un método anticonceptivo eficaz a toda paciente con LGC en edad fértil en tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa y solo

planificar un embarazo al alcanzarse una EMR estable durante más de 24 meses.

## REFERENCIAS

1. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014028.
2. Hasford J, Pfirrmann M, Hochhaus A. How long will chronic myeloid leukemia patients treated with Imatinib mesylate live? *Leukemia.* 2005;19(4):497-9.
3. Athale U, Hijjiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(9):e27827.
4. Motohiro T. Successful Pregnancy in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia under Treatment with Imatinib. *Inteer Med.* 2009
5. 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.
6. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of Imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008;111(12):5505-8.
7. Manning G, Whyte DB, Martínez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 2002;298:1912-1934
8. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720966120
9. Gambacorti-Passerini CB, Tornaghi L, Marangon E, Franceschino A, Pogliani EM, D'Incalci M, et al. Imatinib concentrations in human milk. *Blood.* 2007;109(4):1790-1790.
10. Aguerre L, MB. Leucemia mieloide crónica y embarazo en la era de las terapias blanco-moleculares. *Hematología* 20 (3): 323 - 333.