

# Asociación de la edad materna avanzada con la leucemia linfocítica aguda en la niñez

Association of advanced maternal age with acute lymphocytic leukemia in childhood

Associação da idade materna avançada com leucemia linfocítica aguda na infância

Robert Emmanuel León Castro<sup>1</sup>, María Victoria Paz Llerena<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar si la edad materna avanzada (más de 35 años) al momento de la concepción, es un factor de riesgo para engendrar hijos con leucemia. **Materiales y métodos:** estudio de casos y controles, en el que se compararon 112 casos del Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo, versus 119 controles del hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, entre los años 2005 - 2010. **Resultados:** no se encontró asociación estadísticamente significativa en mujeres mayores de 35 años para tener hijos con leucemia linfocítica aguda ( $p=0.085$ , OR: 0.5, IC 95 %: 0.23 - 1.10). En mujeres menores a 20 años, al momento de la concepción, representó una mayor frecuencia de tener hijos con leucemia linfocítica aguda, pero esta asociación tampoco fue estadísticamente significativa ( $p=0.098$ , OR: 1.93, IC 95 %: 0.89 - 4.18). **Conclusiones:** la asociación entre edad materna avanzada al momento de la concepción y tener hijos con leucemia, no demostró ser estadísticamente significativa ni conllevó un mayor riesgo. Esto podría estar asociado al pequeño tamaño muestral del estudio, la falta de ajuste de factores de confusión y a que gran cantidad de mujeres presentan su primer embarazo a temprana edad en la población ecuatoriana motivo por el cual es baja la frecuencia en mujeres mayores de 35 años en este estudio. Un mayor tamaño muestral, un diseño prospectivo y el ajuste de factores de confusión, esclarecería la naturaleza de esta asociación.

**Palabras clave:** Edad Materna. Leucemia Linfocítica Aguda.

## ABSTRACT

**Objective:** to determine whether advanced maternal age (over 35 years) at the moment of conception is a risk factor for fathering children with leukemia. **Materials and methods:** a case-control, cross-sectional and retrospective study was performed, in which 112 cases of the Juan Tanca Marengo National Cancer Institute versus 119 controls of the Roberto Gilbert Elizalde children hospital were compared between 2005 -2010. **Results:** it was shown that conception in advanced maternal age is not a statistically significant risk factor for having children with acute lymphocytic leukemia ( $p=0.085$ , OR: 0.5, IC 95 %: 0.23 - 1.10). In women under 20 years old, at the moment of conception, it represented a higher risk of having children with acute lymphocytic leukemia, but this was not statistically significant ( $p=0.098$ , OR: 1.93, IC 95 %: 0.89 - 4.18). **Conclusions:** the association between advanced maternal age at the moment of conception and having children with leukemia did not show to be statistically significant nor involve higher risk. This is associated with the small sample size of the study, unadjusted confounding factors and the most common age in women for childbearing of their first child in our population. A larger sample size, a prospective design and the adjustment of confounding factors should clarify the nature of this association.

**Keywords:** Maternal Age. Precursor Cell Lymphoplasmic Leukemia - Lymphoma.

## RESUMO

**Objetivo:** determinar se a idade materna avançada (mais de 35 anos) ao momento da concepção é um fator de risco para engendrar filhos com leucemia. **Materiais e métodos:** estudo caso-controle, transversal e retrospectivo, no qual se compararam 112 casos do Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo, versus 119 controles do hospital de crianças Dr. Roberto Gilbert Elizalde, entre os anos 2005 - 2010. **Resultados:** demonstrou-se que a concepção na idade materna avançada não é um fator de risco estatisticamente significativo para ter filhos com leucemia linfocítica aguda ( $p=0.085$ , OR: 0.5, IC 95 %: 0.23 - 1.10). Em mulheres menores de 20 anos, ao momento da concepção, representou um maior risco de ter filhos com leucemia linfocítica aguda, mas isto não foi estatisticamente significativo ( $p=0.098$ , OR: 1.93, IC 95 %: 0.89 - 4.18). **Conclusões:** a associação entre idade materna avançada ao momento da concepção e ter filhos com leucemia, não demonstrou ser estatisticamente significativo nem levou a um maior risco. Isto poderia estar associado ao pequeno tamanho da amostra do estudo, a falta de ajuste de fatores de confusão e a idade mais frequente na mulher em idade fértil para ter seu primeiro filho na população equatoriana. Um maior tamanho da amostra, um desenho prospectivo e o ajuste de fatores de confusão, esclareceria a natureza desta associação.

**Palavras-chave:** Idade Materna. Leucemia - Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras.

## Introducción

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes de la niñez, entre estas la leucemia linfocítica aguda es la de mayor incidencia.<sup>1-10</sup> Se presentan con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino<sup>1-3</sup> y entre los 2 a 5 años de edad.<sup>1,3,4</sup> Se han determinado actualmente factores de riesgo ambientales que están relacionados con esta patología; uno de ellos comprende la edad materna avanzada definida como edad mayor a 35 años al momento de la concepción.<sup>1-14</sup> Se ha propuesto como explicación para este fenómeno el incremento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas durante la maduración de células germinales maternas que se da proporcionalmente con la edad y por ello aumentando la oportunidad de desarrollar cáncer en la progenie.<sup>4-7</sup>

La Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) definió a la edad materna avanzada como aquella mayor a 35 años.<sup>15</sup> Actualmente existen varios estudios que han intentado establecer si la edad materna avanzada es un factor de riesgo para la leucemia linfocítica aguda, pero no se ha podido llegar a una conclusión respecto a este apartado porque la evidencia obtenida es contradictoria o inconclusa.<sup>1,5</sup> Existen estudios que asocian la edad materna avanzada con la leucemia linfocítica aguda,<sup>1,4,5,7,10,11</sup> otros que no encuentran una relación estadísticamente significativa entre ambas<sup>2,8,9,13,14</sup> y otros que inclusive relacionan edades menores a 20 años al momento de la concepción con una incidencia mayor de leucemia linfocítica aguda.<sup>11-14</sup> Por lo tanto el objetivo de este estudio es determinar si la edad materna avanzada, al momento de la concepción, es un factor de riesgo para el desarrollo de la leucemia linfocítica aguda en los productos de dichas madres.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio de casos-controles. Para los pacientes pertenecientes al grupo de casos se utilizaron los expedientes clínicos del Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo entre los años 2005 – 2010. **Criterios de inclusión:** pacientes de 0 a 5 años de edad<sup>4</sup> con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. **Criterios de exclusión:** pacientes con familiares de primer a segundo grado que tengan antecedente de leucemia linfocítica aguda,<sup>1</sup> pacientes con otras leucemias, cuyas madres hayan sido expuestas durante la gestación a otros

factores de riesgo determinados para leucemia linfocítica aguda como la radiación ionizante o sustancias químicas,<sup>1</sup> pacientes con síndrome de Down<sup>1</sup> y con otras patologías agregadas.

Para el grupo de controles se utilizaron los expedientes clínicos del hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde entre los años 2005 – 2010. **Criterios de inclusión:** pacientes de 0 a 5 años de edad<sup>4</sup> y con otras patologías diferentes de leucemia linfocítica aguda. **Criterios de exclusión:** pacientes mayores de 5 años de edad, cuyas madres hayan sido expuestas durante la gestación a otros factores de riesgo determinados para leucemia linfocítica aguda,<sup>1</sup> pacientes con síndrome de Down<sup>1</sup> y con alguna malignidad.

**Población y muestra:** en total 123 casos, los cuales estaban registrados en la base de datos del departamento de estadística del Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo, comprendidos entre el 2005 y el 2010. Se excluyeron cinco casos por presentar síndrome de Down como enfermedad concomitante; dos casos por presentar antecedente patológico familiar de leucemia linfocítica aguda en un familiar de segundo grado; y 4 casos, por presentar patologías diferentes a leucemia linfocítica aguda a pesar de estar clasificados con el mismo diagnóstico en la base de datos. Siendo así que de los 123 pacientes recolectados inicialmente, se incluyeron como muestra de estudio 112 (figura 1).

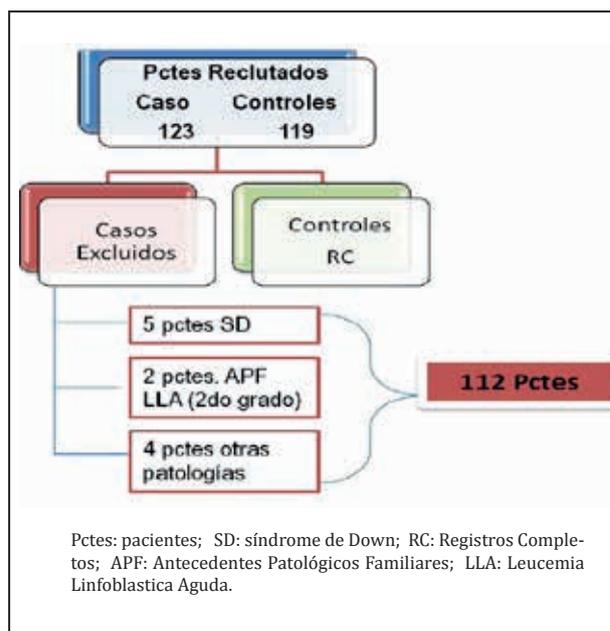


Figura 1. Selección de los pacientes a partir de la muestra inicial para la obtención de la muestra final.

Para los controles se reclutaron 119 pacientes, cuyos expedientes se encuentran en el departamento de Estadística del hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, comprendidos entre los años 2005 y 2010.

**Variabes:** sexo de los pacientes, edad al momento del diagnóstico para el grupo de casos o del reclutamiento para el grupo control (de 0 a 1 año, 2 a 3 años y 4 a 5 años), edad materna al momento de la concepción (menor a 20, 20 a 35 y más de 35 años).

**Análisis estadístico:** de los resultados obtenidos se procedió a utilizar el programa informático Microsoft Excel 2010 para la elaboración de tablas y gráficos. Se utilizó herramientas estadísticas como media, error estándar, frecuencias y porcentajes para valorar el comportamiento de la muestra, la prueba de chi cuadrado para estimación del valor  $p$  y el Odds Ratio (OR) como una aproximación al riesgo relativo con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

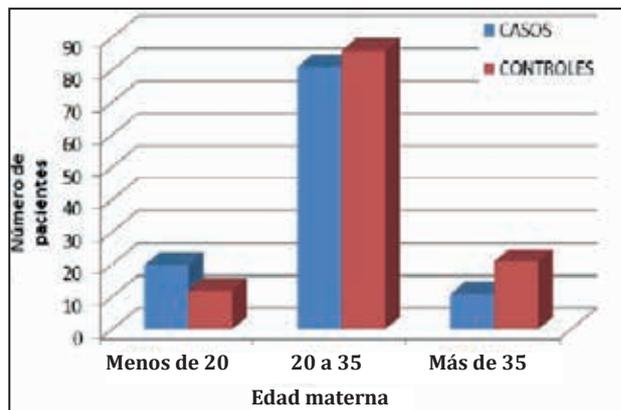
## Resultados

De la muestra: 57 fueron de sexo masculino (50.89 %) y 55 eran de sexo femenino (49.11 %), mientras que los controles 59 fueron de sexo masculino (49.57 %) y 60 de sexo femenino (50.42 %). En cuanto a la edad de diagnóstico, en los casos fue la más frecuente entre los 4-5 años de edad (54 %); mientras que en los controles la edad más frecuente fue entre los 0-1 años (46%). Una característica en cuanto a edad de diagnóstico de los pacientes casos es que la edad mediana fue de 4 años (+0.1422 de error estándar) en comparación con los controles cuya edad mediana fue de 2 años (+0.1476 de error estándar) (tabla 1).

En cuanto a la edad materna, el 10 % de las madres de los casos (11 pacientes) tuvo más de 35 años al momento de la concepción del paciente en comparación con el 18 % de las madres de los controles (21 pacientes). Una característica en cuanto a edad materna al momento de la concepción de los pacientes casos es que la edad promedio fue de 26.41 años (+0.60 de error estándar) en comparación con los controles en los cuales su edad promedio fue de 28.62 años (+0.67 de error estándar) (figura).

**Tabla 1. Cuadro descriptivo de la muestra de casos obtenidos del Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo y de los controles obtenidos del hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde entre los años 2005 a 2010**

Características	Casos		Controles	
	Número	Porcentaje (%)	Número	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>				
Masculino	57	50.89	59	49.57
Femenino	55	49.11	60	50.42
	Edad al diagnóstico		Edad al reclutamiento	
0 - 1	14	12	55	46
2 - 3	38	34	37	23
4 - 5	60	54	27	31



Casos: edad promedio 26.41 años ( $\pm 0.60$  de error estándar)  
 Controles: edad promedio 28.62 años ( $\pm 0.67$  de error estándar)

**Figura 2. Muestra según edad materna de casos obtenidos del Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo y de los controles obtenidos del hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde entre los años 2005 a 2010.**

El tener una edad materna mayor a 35 años se asoció un valor  $p = 0.085$ , OR: 0.5, IC 95%: 0.23 - 1.10 (tabla 2). El tener una edad materna menor a 20 años al momento de la concepción se relacionó con un mayor riesgo de tener un hijo con leucemia linfocítica aguda pero no fue estadísticamente significativa al obtenerse una  $p = 0.098$ , OR: 1.93, IC 95%: 0.89 - 4.18. La edad materna al momento de la concepción dentro del rango de 20 a 34 años presentó un valor  $p = 0.99$ , OR: 1, IC 95%: 0.56 - 1.78 (tabla 2).

**Tabla 2. Muestra (n) de casos y controles según edad materna, ODDS RATIOS (OR), intervalos de confianza del 95% (95% IC) y p de significancia estadística para la relación entre edad materna al momento de la concepción y el riesgo de tener hijos con leucemia linfocítica aguda**

	Casos (n=112)		Controles (n=119)		OR	95% IC	p
	Número	Porcentaje (%)	Número	Porcentaje (%)			
Edad materna							
< 20	20	18	12	10	1.93	0.89 - 4.18	0.087
20-35	81	72	86	72	1	0.56 - 1.78	0.992
> 35	11	10	21	18	0.5	0.23-1.10	0.085

## Discusión

En este estudio la edad materna avanzada no demostró ser un factor de riesgo estadísticamente significativo ( $p=0.085$ , OR: 0.5, IC 95 %: 0.23 - 1.10). Varios estudios han evidenciado que la edad materna avanzada es un factor de riesgo para tener hijos con leucemia linfocítica aguda.<sup>1,4,5,7,10,11</sup> Sin embargo las explicaciones que se confieren a sus resultados son variadas.

El motivo por el cual se ha investigado la relación entre la edad materna avanzada y la leucemia linfocítica aguda como factor de riesgo, es por la premisa teórica de que los daños genéticos se acumulan en las células germinativas,<sup>4,7</sup> transmitiendo mutaciones genéticas a la progenie cuales luego en la vida posnatal, agregado a exposiciones ambientales, se manifiestan como leucemia linfocítica aguda.<sup>4</sup>

Un estudio realizado en varios estados de Estados Unidos de Norte América, establece que la relación de edad materna avanzada y cáncer en la niñez parece relacionarse más con un silenciamiento transcripcional en el ADN promotor que luego transmite a los hijos genes silenciados.<sup>5</sup> Según esta fuente, esto ocurre más en los oocitos de madres

mayores que en los de las madres más jóvenes.<sup>5</sup> Otro estudio realizado en Washington en cambio establece que las mujeres mayores tienen un mayor tiempo de exposición a agentes ambientales como pesticidas, los cuales pueden estar relacionados con el desarrollo de leucemia en sus hijos.<sup>4</sup>

Según la Encuesta Demográfica de Salud Materna e Infantil realizada en el Ecuador en el 2004 por el Centro de Estudio de Población y Desarrollo Social (CEPAR), la edad más frecuente en que las mujeres de edad fértil en el Ecuador tienen su primer hijo es a los 21.2 años,<sup>16</sup> una edad aproximada a la edad materna promedio al momento de la concepción que se encontró en este estudio, tanto en casos como en controles. Podría decirse entonces que la edad a la cual las mujeres en edad fértil en el Ecuador tienen hijos, afecta de manera importante los resultados de esta investigación. Dentro del estudio también se analizó el riesgo que tenían los pacientes cuyas madres tenían menos de 20 años al momento de la concepción de padecer leucemia linfocítica aguda, y no fue estadísticamente significativo.

Considerando esta información, no se puede concluir que el tener una edad menor a 20 años conlleve un riesgo para tener un hijo con leucemia linfocítica aguda; más bien se podría sugerir que los resultados fueron producto del azar o que hay otros factores no considerados dentro del diseño del estudio que podrían sesgar los resultados.<sup>1</sup> Varios estudios encontraron como variables confusoras la edad paterna,<sup>4,5,7-12</sup> peso al nacer<sup>2,4,9,12,13</sup> y paridad,<sup>2,4,7-14</sup> que fueron consideradas para ajustar el análisis estadístico. Un estudio hecho en Alemania encontró relación estadísticamente significativa entre una edad materna al momento de la concepción menor a 20 años y la leucemia linfocítica aguda, lo cual a diferencia de este estudio, contó con tamaños muestrales mucho mayores y además se ajustó su análisis estadístico, excluyendo factores de confusión, dándole mayor poder relacionado a su resultado.<sup>13</sup>

Dos estudios encontraron una asociación bimodal entre leucemia linfocítica aguda y tanto edad materna avanzada a la concepción como edades maternas menores a 20 años.<sup>6,12</sup> Uno de ellos, realizado en Estados Unidos de América, explica este hallazgo estableciendo que los niños de madres mayores como de madres muy jóvenes están expuestos a condiciones ambientales similares in utero.<sup>12</sup>

La asociación entre edades de 20 a 35 años, al momento de la concepción y leucemia linfocítica aguda, no constituyó un factor de riesgo ni fue estadísticamente significativa ( $p = 0.99$ , OR: 1, IC 95 %: 0.56 - 1.78). Muchos estudios no hallaron asociación en este rango de edad.<sup>7,9,10,13,14</sup>

En definitiva en cuanto a la edad materna el resultado de este estudio como el de varios realizados previamente refleja inconsistencias por la incapacidad de determinar aún la relación entre el componente genético y la exposición ambiental como parte de la etiopatogenia de la leucemia.<sup>1</sup>

Hay autores que han establecido que la leucemia linfocítica aguda se da más frecuentemente en pacientes de sexo masculino.<sup>1-3</sup> En este estudio no hubo diferencia importante en cuanto a sexo en los pacientes casos (50.89 % de varones versus 49.11 % de mujeres). También estos autores establecen que la leucemia linfocítica aguda se da más frecuentemente en edades de 2 a 5 años.<sup>1,3,4</sup> En este estudio la edad más frecuente de diagnóstico correspondió al intervalo entre 4 a 5 años (54 % de los casos).

Las limitaciones principales que presentó el estudio fueron el tamaño muestral y la ausencia de información de los factores de confusión en los registros. El número bajo de casos nos proporcionó un poder estadístico limitado para detectar asociaciones estadísticamente significantes.<sup>1</sup> Los registros base de este estudio, carecían de estas variables siendo que constituyen un sesgo importante para esta investigación.

## Conclusiones

La edad materna avanzada no demostró ser un factor de riesgo estadísticamente significativo para tener hijos con leucemia linfocítica aguda. Estos resultados podrían estar influenciados por el número muestral bajo y por la gran cantidad de madres jóvenes. Aunque los análisis no son estadísticamente significativos, probablemente la leucemia linfocítica aguda está asociada con edades extremas de la madre, ya sea menores de 20 o mayores de 35 años.

## Referencias bibliográficas

1. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect.* 2007 Jan; 115(1):138-45. PubMed Central PMCID: PMC1817663.
2. Zack M, Adami H, Ericson A. Maternal and Perinatal Risk Factors for Childhood Leukemia. *Cancer Res.* 1991 Jul 15; 51:3696-701.
3. Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 2116-20
4. Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA, Williams M. Maternal and birth characteristics in relation to childhood Leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 Jul; 20(4):312-22. PubMed PMID 16879503.
5. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, et al. Parental age and risk of childhood cancer: A pooled analysis. *Epidemiology.* 2009 July; 20(4):475-83. PubMed PMID 19373093.
6. Maule MM, Vizzini L, Czene K, Akre O, Richiardi L. How the Effect of Maternal Age on the Risk of Childhood Leukemia Changed over Time in Sweden, 1960-2004. *Environ Health Perspect.* 2009 Feb; 117:299-302. PubMed Central PMCID: PMC2649235.
7. Reynolds P, Von Behren J, Elkin EP. Birth Characteristics and Leukemia in Young Children. *Am J Epidemiol.* 2002 Abr 1; 155(7): 603-13. PubMed PMID 11914187.
8. Wong DI, Dockerty JD. Birth characteristics and the risk of childhood leukaemias and lymphomas in New Zealand: a case-control study. *BMC Blood Disord.* 2006, 6:5. PubMed Central PMCID: PMC 1592292.
9. Ma X, Metayer C, Does MB, Buffler PA. Maternal pregnancy loss, birth characteristics, and childhood leukemia (United States). *Cancer Causes and Control.* 2005 Nov; 16(9):1075-83. PubMed PMID: 16184473.
10. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol.* 2001 Dec; 30(6):1428-37. PubMed PMID:11821358.
11. Feller M, Adam M, Zwahlen M, Brazzola P, Niggli F, Kuehni C, Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG), Swiss National Cohort (SNC). Family Characteristics as Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population-Based Case-Control Study. 2010 Oct 4; 5(10):e13156. PubMed PMID: 20957179.
12. Ou SX, Han D, Severson RK, Chen Z, Neglia JP, Reaman GH, et al. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes and Control.* 2002 Feb; 13(1): 15-25. PubMed PMID: 11899114.
13. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol.* 1999 Aug; 28(4):631-9. PubMed PMID: 10480689.
14. McKinney PA, Juszcak E, Findlay E, Smith K, Thomson CS. Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer.* 1999 Aug; 80(11):1844-51. PubMed Central PMCID: PMC2374272.
15. Ataulla I, Freeman-Wang T. The older obstetric patient. *Curr Obstet Gynaecol.* 2005; 15(1):46-53.
16. CEPAR [Internet]. CEPAR; c2013 [Actualizado 2013 Dec 9; citado 2011 Jun 3]. Publicaciones; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cepar.org.ec/endemain-publicaciones.html>