



CARTAS CIENTÍFICAS

Dos hermanos con leucemia linfoblástica aguda: ¿casualidad o herencia?



Two siblings with acute lymphoblastic leukaemia: chance or genetics?

Sra. Editora:

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más frecuente y comprende el 80% de todas las leucemias agudas¹. Las causas subyacentes son en gran parte desconocidas. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en su etiología. Esta afirmación está basada en: 1) existe una estrecha asociación de las LLA y algunas translocaciones cromosómicas; 2) la frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con leucemia aguda, y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de leucemia aguda (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, síndrome de Schwachman, etc.)¹. En los últimos años, se han identificado mutaciones genéticas asociadas a un mayor riesgo de LLA, a pesar de lo cual el factor hereditario es incierto. Presentamos un caso de LLA en un hermano de un paciente a quien se diagnosticó 4 años antes LLA.

Paciente varón de 18 meses que acude a urgencias por cuadro febril de hasta 39 °C de 2 días de evolución, junto con síntomas catarrales y dificultad respiratoria. Embarazo, parto y periodo neonatal sin incidencias. Vacunación según el calendario. Sin otras patologías médico-quirúrgicas. En el hemograma se objetiva pancitopenia. A las 48 h de su ingreso se realiza médula ósea que muestra infiltración por 60% de células blásticas, con marcadores compatibles con LLA-B común. Antecedentes familiares: hermano mayor de 6 años, al cual se diagnosticó LLA-B precursora 4 años antes y que finalizó tratamiento 2 años tras el diagnóstico. Padre afecto de diabetes mellitus insulino dependiente desde los 25 años de edad, madre sana, tía paterna fallecida a los 40 años por cáncer.

Los 2 hermanos fueron tratados según el protocolo PETHEMA BR con buena respuesta a la quimioterapia, encontrándose actualmente ambos en remisión completa 6 y 10 años tras el diagnóstico, respectivamente.

La mayoría de los casos de LLA en la infancia son esporádicos y no se considera una enfermedad hereditaria. Solo en un pequeño porcentaje (<5% de LLA) existe evidencia

directa de una predisposición genética para LLA heredable en síndromes genéticos como el síndrome de Bloom, neurofibromatosis, ataxia telangiectasia y la trisomía 21. La base genética de la susceptibilidad para LLA transmisible fuera de estos síndromes no está definida. Sin embargo, se están obteniendo avances en los últimos años en esa dirección: estudios genómicos han encontrado que polimorfismos somáticos de ARD5B, IKZF1 y CDKN2A están asociados con un mayor riesgo de LLA (odds ratio: 1,3-1,9)^{2,3}. Otras mutaciones germinales raras en PAX5, ETV6, y particularmente de p53 pueden también predisponer al desarrollo de leucemia⁴. A pesar de todos estos hallazgos, no hay evidencia suficiente que demuestre el riesgo familiar para LLA en la infancia, probablemente en parte debido a la baja incidencia de la enfermedad. Un estudio escandinavo que incluía a 3.994 pacientes con LLA identificó 36 casos de LLA en hermanos: 10 casos de hermanos no gemelos y 26 de hermanos gemelos. Comparado con la población general, los hermanos gemelos de niños con LLA tenían en el estudio un riesgo mayor de desarrollar leucemia (razón de incidencia estandarizada [SIRS]: 163; IC 95%: 70-320), mientras que los hermanos no gemelares tenían solamente un ligero aumento de riesgo (SIRS: 3; IC 95%: 2-6)⁵. El alto riesgo en hermanos gemelos se atribuye a haber compartido la misma circulación sanguínea durante el periodo prenatal⁶. El aumento de riesgo en hermanos no gemelos no se relaciona con los hallazgos genómicos mencionados, por lo que estos autores sugieren que otras mutaciones germinales o polimorfismos desconocidos por el momento podrían subyacer tras este efecto familiar. Hasta el momento este es el primer estudio en la literatura que atribuye un mayor riesgo a los hermanos de pacientes con leucemia de padecer la enfermedad.

En el caso de nuestro paciente, en quien no encontramos datos sugestivos de ningún síndrome genético conocido con mayor predisposición para LLA, y con la información disponible en la bibliografía, consideramos que no hay suficiente evidencia como para establecer el carácter hereditario de esta agregación familiar. Por otro lado, dado que la LLA es una enfermedad de baja incidencia en la población general y un ligero aumento en el riesgo relativo entre hermanos no se traduce en una alta probabilidad de desarrollar leucemia, no recomendamos un programa de cribado para hermanos de pacientes con leucemia.

Es importante seguir avanzando en la investigación de la base genética de la enfermedad, no solo para determinar el factor hereditario, sino también para conocer posibles implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas.

Bibliografía

1. Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral*. 2016;20:380–9.
2. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41:1001–5.
3. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, et al. Loci on 7p12, 2, 10q21, 2 and 14q11. 2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41:1006–10.
4. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:2336–46.
5. Kharazmi E, da Silva Filho MI, Pukkala E, Sundquist K, Thomsen H, Hemminki K. Familial risks for childhood acute lymphocytic leukaemia in Sweden and Finland: Far exceeding the effects of known germline variants. *Br J Haematol*. 2012;159:585–8.
6. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:193–203.

Elena Carceller, David Ruano, Luis Madero López y Álvaro Lassaletta*

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lassaalar@yahoo.com (Á. Lassaletta).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.009>
1695-4033/

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Daño renal precoz en pacientes nacidos con agenesia renal unilateral



Early kidney damage in patients born with unilateral renal agenesis

Sra. Editora:

La agenesia renal unilateral o riñón único es una enfermedad frecuente (1/750 recién nacidos), con predominio en varones. Afecta mayormente al riñón izquierdo. La etiopatogenia es desconocida, habiéndose implicado posibles mecanismos genéticos e incluso ambientales¹. Se piensa que pueda formar parte de un síndrome, dada su frecuente asociación con otras malformaciones^{1,2}. El diagnóstico es ecográfico, habitualmente prenatal. Se recomienda realizar una prueba de medicina nuclear para descartar enfermedad nefrourológica asociada. Estos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar proteinuria, enfermedad renal crónica (ERC) y/o hipertensión arterial, siendo una causa frecuente de ERC en menores de 5 años^{3,4}. En este artículo presentamos nuestra experiencia con esta enfermedad.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, recogiendo datos de las historias clínicas de los recién nacidos vivos, en nuestro hospital, con agenesia renal unilateral entre 2008 y 2015. Durante el período estudiado se registraron 21 pacientes (57% varones) con edad media de 3,8 años. El 45% de los pacientes tenían diagnóstico prenatal de agenesia renal unilateral, y en todos ellos se confirmó posnatalmente mediante ecografía renal. Del 55% restante que se diagnosticó posnatalmente, el 66% de los pacientes presentaba alguna malformación al nacimiento (sobre todo digestiva), por lo que se les realizó ecografía renal para descartar malformaciones nefrourológicas asociadas (hallándose alguna en el 45%, destacando ectasia pielocalicial en el 29% y reflujo vesicoureteral [RVU] en el 21%). Otros motivos diagnósticos menos frecuentes fueron oligoamnios,

espina bífida o pielonefritis aguda en los primeros días de vida (11%, respectivamente).

Predominaba la agenesia renal izquierda (65%), y se detectó riñón único hipertrófico en el 55% de los casos. Se realizaron pruebas de urea y creatinina sanguíneas, sedimento de orina y cociente albúmina/creatinina en orina en todos los pacientes, sin encontrar alteraciones en el momento de la determinación. Se completó estudio con renograma, con ^{99m}Tc-mercapto-acetil-triglicina (MAG3), o con cistouretrografía miccional seriada (CUMS) en el 80 y 30% de los pacientes, respectivamente. El 81% de los pacientes recibieron seguimiento ambulatorio (mediana 3 años; rango 0-7 años), con control periódico, en todos los casos, de tensión arterial, ecografía renal, bioquímica de función renal, cociente albúmina/creatinina en orina, sedimento de orina y cálculo de tasa de filtrado glomerular (FG), según la ecuación de Schwartz actualizada en 2009. No se detectó ningún caso de hipertensión arterial. El 35% de los casos presentó al menos un episodio de pielonefritis aguda con buena respuesta a antibióticos. El 50% de estos casos presentaba RVU, y recibía tratamiento antibiótico profiláctico. Tres pacientes (17%) presentaron ERC precoz, uno de ellos con microalbuminuria asociada (tabla 1). Ningún paciente precisó terapia renal sustitutiva.

En nuestro estudio destaca la elevada morbilidad que presenta la agenesia renal unilateral, coincidiendo con lo reportado en la literatura. Así, Westland et al.⁵ analizan 2.684 casos de agenesia renal unilateral incluyendo población pediátrica y adulta, de los cuales presentaron hipertensión arterial, microalbuminuria o enfermedad renal crónica con FG < 60 ml/min/1,73 m² el 16, 21 y 10% de los casos, respectivamente (edad media calculada de aparición de complicaciones de 9,1 años en edad pediátrica). El desarrollo de estas complicaciones se explica por la hipótesis de hiperfiltración de Brenner et al.⁶ basada en estudios en animales, en la que se desarrolla una hipertrofia como fenómeno compensador del menor número de nefronas que tienen los pacientes con agenesia renal unilateral^{3,4}. En nuestra serie, el 17% de los pacientes desarrollaron complicaciones