

5. Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet*. 1953;265:255-6.

Víctor García-Nieto*, M. Cristina Ontoria Betancort, Pedro Carballo Martín y Mónica Ruiz Pons

Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vgarcianieto@gmail.com (V. García-Nieto).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.016>
1695-4033/

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Levamisol en el tratamiento del síndrome nefrótico



Levamisole in the treatment of nephrotic syndrome

Sr. Editor:

La utilización del levamisol en el tratamiento del síndrome nefrótico comienza poco tiempo después del uso reglado de la corticoterapia¹. Es un antihelmíntico con actividad inmunomoduladora no bien conocida, sin componente inmunosupresor a diferencia del resto de fármacos utilizados². Por otra parte, es el medicamento con menos efectos adversos y más barato³. En 2004 es retirado del mercado alegando falta de claridad en la indicación y baja utilización en humanos⁴. Es eficaz en algunos pacientes con síndrome nefrótico primario corticodependiente, como ahorrador de corticoides⁴.

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo sobre la población con síndrome nefrótico corticodependiente a dosis altas de corticoides que recibieron levamisol en la unidad de nefrología pediátrica de nuestro hospital, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2017. De 104 casos revisados con síndrome nefrótico, desecharnos el 38% por falta de datos. El levamisol se administró a pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente a dosis altas de prednisona (> 0,5 mg/kg/48 h). En algunos casos tras el tratamiento con ciclofosfamida oral, y en otros antes de la ciclofosfamida (2.º escalón de tratamiento). No se realizó estudio anatomopatológico previo, puesto que este se indica antes del inicio del 3.º escalón. La respuesta al levamisol se clasificó en 2 grupos: «completa» cuando no hubo

brotos durante 2 años de tratamiento, al menos, y «parcial» cuando hubo 2 brotes o menos en un año, permitiendo la interrupción de los corticoides. El fármaco fue preparado, según la dosis indicada, en el servicio de farmacia de nuestro hospital en forma de cápsulas. En todos ellos la dosis fue la estándar: 2,5 mg/kg de peso cada 48 h vía oral.

Se administró levamisol a 18 pacientes, 10 niñas y 8 niños, comprendidos entre 2 y 6 años. De los 18 pacientes tratados, 12 pacientes respondieron (66,6%): 5 respondieron completamente (27,7%) y 7 de forma parcial (38,8%) (fig. 1). El tratamiento se suspendió al cabo de 2 años en los pacientes que respondieron, pero fue necesario reintroducirlo en 7 de los 12 porque volvieron a recaer. El tiempo medio de tratamiento fue de 4,3 años. Un caso dependiente de levamisol continuó el tratamiento hasta que pasó a la unidad de adultos. En cuanto a efectos adversos, solo 2 pacientes presentaron sendas urticarias transitorias atribuibles al levamisol, que no precisaron interrumpir el tratamiento.

En años precedentes hay muy pocos trabajos que hayan valorado la eficacia del levamisol. Aún más sorprendente es la no inclusión en la mayoría de guías y protocolos de manejo clínico, salvo en Francia, no asignándole un escalón concreto en el tratamiento, a diferencia del resto del arsenal terapéutico⁵. Los pocos estudios realizados tienen un periodo de observación máximo de un año, habitualmente no prospectivos salvo el interesante ensayo clínico multicéntrico, publicado en 2018, sobre un periodo de un año³. En este estudio no habían sufrido recaídas el 26% de los tratados con levamisol tras un año, porcentaje similar al nuestro (27,7%) tras 2 años. En otro trabajo se administraron dosis mayores (doble dosis) con buenos resultados, cuando no había respuesta con la dosis convencional⁶.

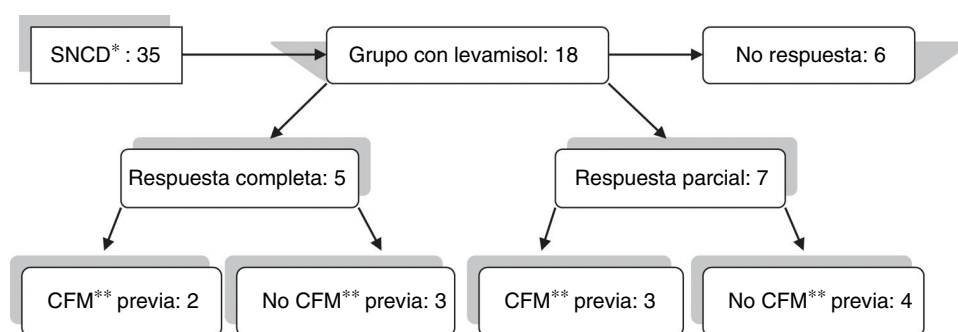


Figura 1 Diagrama de flujo sobre la respuesta al levamisol, y relación con la utilización previa o no de la ciclofosfamida. *SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente. **CFM: ciclofosfamida.

En cuanto a efectos adversos, además de la urticaria, también se ha informado sobre neutropenia moderada-leve, que no apareció en nuestra serie³.

El levamisol en España está disponible mediante el protocolo de medicación extranjera. Actualmente los medicamentos autorizados pero empleados con indicaciones diferentes a su ficha técnica, son solicitados siguiendo dicho protocolo y no requieren autorización expresa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio).

El levamisol en una opción válida de tratamiento, mal valorada en cuanto a eficacia, y olvidada en los protocolos de tratamiento del síndrome nefrótico. Por ello proponemos realizar ensayos clínicos de calidad con levamisol con periodos de tiempo más prolongados y darle el protagonismo en las guías de tratamiento que, a nuestro juicio, se merece.

Bibliografía

1. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978;13:159–65.
2. Szeto CC, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin 18 and shifts TH1/TH2 balance. *Immunology.* 2000;100:217–24.
3. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al., all members of the Levamisole Study Group. A randomized clinical trial indicates the levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93:510–8.
4. Davin JC, Merkus MP. Levamisol in steroid nephrotic syndrome of childhood: The lost paradise? *Pediatr Nephrol.* 2005;20:10–4.
5. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:283–301.
6. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalagahoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S. Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:1363–7.

Laura García Soto, Patricia Miranda Romera,
Juan Esteban Vintimilla Andrade,
María Amelia Gómez Llorente
y Pablo de Diego Fernández*

Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pdiediego@gmail.com

(P. de Diego Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.010>
1695-4033/

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Primer caso español de discapacidad intelectual sindrómica con dismorfia facial, crisis y anomalías de extremidades por mutaciones bialélicas en el gen *OTUD6B*



First Spanish case of syndromic intellectual disability with dysmorphic facies, seizures, and distal limb anomalies caused by biallelic mutations in the *OTUD6B* gene

Sr. Editor:

Mutaciones bialélicas en el gen *OTUD6B*, localizado en la región 8q21.3, han sido recientemente descritas como causales de discapacidad intelectual (DI) sindrómica en 7 familias a nivel mundial^{1,2}. Este gen codifica una enzima implicada en la desubiquitinación, proceso de retirada de la ubiquitina de las proteínas marcadas para su degradación. Las enzimas encargadas de la ubiquitinación/desubiquitinación regulan además, múltiples procesos como la señalización celular, interacciones proteína-proteína y tráfico intracelular³. Recientemente se ha relacionado la alteración de estos mecanismos con afecciones como las enfermedades autoinflamatorias⁴ y neurológicas⁵, y la desubiquitinasa *OTUD6B* codificada por este gen, con procesos de crecimiento celular y cáncer⁶.

El síndrome de DI con dismorfia facial, crisis y anomalías de las extremidades (OMIM 617452), asocia en todos los casos

descritos las características que lo definen, siendo habitualmente la DI grave. Otras manifestaciones frecuentemente presentes son el antecedente de un retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), talla baja, cardiopatía y anomalías esqueléticas y neurológicas variables (rasgos del espectro autista, ataxia, etc.). Describimos por su excepcionalidad, un nuevo caso con la mutación homocigota c.433C>T en gen *OTUD6B* presente en 3/7 familias publicadas.

Se trata de una niña de 4 años española sin antecedentes familiares, hija de padres sanos no consanguíneos. Fue remitida a consulta de genética médica a los 3 meses por rasgos particulares, microcefalia y antecedente de RCIU. La gestación cursó sin incidencias hasta la semana 20, en la que se detectó ausencia de hueso nasal y comunicación interventricular (no confirmada). Se realizó amniocentesis resultando la qF-PCR y cariotipo normales. No presentó enfermedad perinatal y la somatometría fue normal (peso: 2.745 g, p15, DE: -1,05; longitud: 48 cm, p21, DE: -0,83; PC: 33 cm, p19, DE: -0,9).

Evolutivamente se evidenció hipotonía generalizada y retraso global del desarrollo moderado. La sedestación se consiguió a los 11 meses, y en la actualidad presenta una deambulación inestable. Asocia rasgos del espectro autista y ausencia de lenguaje expresivo. Inició crisis tónico-clónicas febriles a los 8 meses siendo posteriormente afebriles. Los EEG y vídeo-EEG realizados han sido normales. No obstante, se ha iniciado tratamiento con ácido valproico con adecuado control de crisis. Acude a atención temprana y sigue revisiones por neuropediatría. La resonancia magnética cerebral mostró un aumento leve inespecífico del IV ventrículo sin otras anomalías asociadas.