



CARTA CIENTÍFICA

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,

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

1695-4033/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría.

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: lassaalvaro@yahoo.com (Á. Lassaletta)