# Leucemia linfoblástica aguda congénita en hermanas gemelas monocigóticas. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

## Congenital acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins. Case report and literature review

**Wittmund L.[1], Ferrero A.[1], Gutiérrez M.[1], Alonso C.[2], Gaillard I.[3], Aversa L.[1]**

*[1]Unidad de Hematología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, C. A. de Bs. As., Argentina.*
*[2]Servicio de Biología Molecular. Hospital J.P. Garrahan, C. A. de Bs. As., Argentina.*
*[3]Servicio de Inmunología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, C. A. de Bs. As., Argentina.*

laureanawittmund@gmail.com

*Fecha de recepción: 01/10/2015*
*Fecha de aprobación: 13-11-2015*

**PEDIATRÍA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 19 nº 3: 259-263
Septiembre - Diciembre 2015

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica aguda; Leucemia congénita; Gemelos; t(11;19).

**Keywords:** Acute Lymphoblastic leukemia; Congenital Leukemia; Twins; t(11;19).

**Resumen**

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) en mellizos de presentación neonatal es muy poco frecuente. Se presenta el caso de 2 pacientes gemelas con LLA pro B de presentación sincrónica a los 15 días de vida, t(11;19) (q23;p13.3) y se realiza una revisión de la literatura.

**Abstract**

Congenital leukemia is a rare disease with particular biological and clinical characteristics. Here we describe the neonatal synchronic occurrence of acute lymphoblastic leukemia in a pair of twins, diagnosed with pro B LLA at 15 days of life, with t(11;19) (q23;p23). We also present a brief review of published case reports and pertinent literature.

**Introducción**

Las leucemias agudas constituyen la primera causa de enfermedad neoplásica en pediatría, el 80% corresponden a LLA. La incidencia de LLA en menores de un año (infantes) es de 3-4% [1]. Según el *Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino* (ROHA), en el período 2000-2007 se reportaron en Argentina 116 casos de LLA en este grupo etario[2].
Alrededor del 4 ‰ de los nacimientos resultan en gemelos monocigóticos. Un gran número de rasgos o enfermedades tienen una tasa de concordancia de entre un 5 y un 75%. En cáncer, esta tasa varía marcadamente, siendo en la LLA infantil cercana al 100% [3].

**Objetivos**

Comunicación de un caso clínico de leucemia linfoblástica aguda con presentación sincrónica en hermanas gemelas en el periodo neonatal y revisión de la literatura.

**Desarrollo**

Gemelas de 17 días de vida derivadas a Neonatología por leucocitosis, anemia y plaquetopenia. RNPT/PAEG. Madre 17 años, G1P1; padre 22 años, no consanguíneos; embarazo gemelar monocigótico.

**Paciente 1**

Nacida de 32 semanas, peso 1600 gramos. Apgar 1/3. Presentó dificultad respiratoria severo y sospecha de sepsis. Hemograma al nacer: GB 14.600/mm$^3$ (N 56%), Hto 40%. Requirió 4 días de asistencia respiratoria mecánica (ARM). Al cuarto día de vida (DDV) presentó cuadro de enteritis con cultivos negativos. Requirió 2 transfusiones de glóbulos rojos desplasmatizados (TGRD). A los 15 DDV comenzó con distensión abdominal, se realizó hemograma donde se observó leucocitosis (300.000/mm$^3$) y se derivó a este centro para diagnóstico.
Al ingreso se realizó hemograma: Hb 10,7 g/dl, plaquetas 60.000/mm$^3$, GB 1.087.000/mm$^3$ (100% blastos, indiferenciados). Al examen físico presentó hepatoesplenomegalia sin adenopatías.
Inmunomarcación en sangre periférica (SP): 94,5% blastos. Fenotipo CD19+, CD45+, CD34+, CD13, CD10-, CD20-, CD38+, TdT+ débil, MPO, CD79a+, CD22+ débil, IgMcit-, CD33+ parcial, CD3cit-, CD123-, CD66cit-. LLA fenotipo progenie pro B con antígeno mieloide compartido (CD33). Biología molecular: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en células mononucleares de SP. Positiva para MLL-MLLT1, transcripto de fusión correspondiente a la t(11;19)(q23;p13.3), mientras que fue negativa para MLL-AF4, MLL-AF9 y MLL-AF10. También negativa para TEL-AML1 y BCR-ABL. El estudio citogenético fracasó, no obteniéndose metafases para la determinación de cariotipo. Punción lumbar: sistema nervioso central positivo (Status III).
Requirió 2 procedimientos de exanguinotransfusión y comenzó tratamiento con Protocolo GATLA Interfant 2006 (Dexametasona, Vincristina y Daunorrubicina, 1 dosis y Citarabina por 5 días). Buena respuesta al día 8 (0 blastos/mm$^3$). Presentó en su evolución aumento de ácido úrico con requerimiento de tratamiento con allopurinol, aumento de transaminasas, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y bilirrubina a predominio directo. Recibió una TGRD (10 ml/kg) y 5 unidades de plaquetas. Falleció al día 18 por shock séptico a foco enteral y cutáneo secundarios a neutropenia severa. No se pudo realizar PAMO correspondiente al día 15. Sobrevida 18 días.

**Paciente 2**

Nacida de 32 semanas, peso 1800 gramos. Apgar 3/5/7. Presentó difucultad respiratoria y sospecha de sepsis. Hemograma al nacer: GB 22.000/mm$^3$, Hto 38%. Requirió 6 días de ARM. Al cuarto DDV comenzó con cuadro de enteritis, con cultivos positivos para Klebsiella pneumoniae. Requirió 2 TGRD al tercer y décimo cuarto DDV por Hto de 28 % y 20% respectivamente. A los 15 DDV presentó distensión abdominal y hepatoesplenomegalia. Se realizó hemograma observándose leucocitosis (230.000/mm$^3$) y se derivó a este centro.
Al ingreso: Hb 9,3 g/dl, plaquetas 16.000/mm$^3$, GB 502.500/mm$^3$ (100% blastos, indiferenciados). Hepatoesplenomegalia. Petequias.
Inmunomarcación en SP: 94,5% de blastos con fenotipo CD19+, CD45+, CD34+, CD13, CD10, CD20-, CD38+, TdT+ débil, MPO-, CD79a+, CD22+ débil, IgMcit-, CD33+ parcial, CD3cit-, CD123-, CD66cit-. LLA fenotipo progenie pro B con antígeno mieloide compartido (CD33).
Biología molecular: Se realizó RT-PCR en células mononucleares de SP que permitió detectar MLL-MLLT1, transcripto de fusión correspondiente a la t(11;19)(q23;p13.3), mientras que fue negativa para

MLL-AF4, MLL-AF9 y MLL-AF10. Fue también negativa para TEL-AML1 y BCR-ABL.
Citogenético: 46,XX,[18] metafases.
Punción lumbar: sistema nervioso central positivo. Status III.
Requirió una exanguinotransfusión y comenzó tratamiento con Protocolo GATLA Interfant 2006. Obtuvo buena respuesta al día 8, no pudiendo realizarse evaluación en médula ósea al día 15 por mal estado general. En su evolución presentó aumento de transaminasas, GGT y bilirrubina a predominio directo junto a hiperuricemia que requirió tratamiento con allopurinol. Presentó como complicaciones síndrome ascítico-edematoso, sepsis con rescate de Acinetobacter baumannii, Candida parapsilosis y fallo multiorgánico. Requirió 30 unidades de plaquetas y 15 TGRD. Falleció por deterioro clínico progresivo a los 2 meses y 6 DDV.

**Discusión**

La LLA en infantes es una enfermedad infrecuente y biológicamente distinta a la de los niños mayores de un año de edad. Se caracteriza clínicamente por presentar recuento elevado de leucocitos, alta frecuencia de compromiso de SNC y de órganos no hematopoyéticos al diagnóstico. Los blastos suelen presentar inmunofenotipo pro B, con ausencia de expresión de CD10 y en el 80% de los casos presentan mutaciones que involucran al gen MLL (Mixed Lineage Leukemia), localizado en el brazo largo del cromosoma 11. Dentro de la LLA infantil existe un subgrupo que se define como LLA congénita, con edad al diagnóstico menor a 4 semanas de vida y que constituye el 6,5% de los casos[1, 2].
Algunas enfermedades hereditarias tienen una concordancia cercana al 100% en gemelos idénticos debido a la presencia de mutaciones de genes dominantes y de alta penetrancia. Dentro de las enfermedades con mutaciones adquiridas, como la patología neoplásica, las tasas de concordancia varían ampliamente según el tipo de cáncer. La reportada para los casos de la LLA en infantes es cercana al 100%. El primer reporte de leucemia concordante en gemelos idénticos se publica en forma anecdótica en la literatura alemana en 1882. Luego, a partir de 1930 se comenzaron a informar casos aislados, existiendo hasta el momento alrededor de 70 pares de gemelos monocigóticos con enfermedad concordante reportados en el mundo[5].
La teoría más aceptada para explicar el desarrollo de LLA en gemelos es que esta enfermedad se desarrolla en un feto y es transmitida al otro por vía transplacentaria a través de las anastomosis vasculares existentes en las placentas monocoriónicas. Esta teoría fue propuesta en el año 1962 por Wolman y desarrollada y publicada en el año 1971 por Bayard Clarkson y Ed Boyse[3]. El evento inicial sería la mutación o traslocación intrauterina del gen MLL o del ETV6-RUNX1. Este último sería insuficiente como mutación única para el desarrollo de la enfermedad y requeriría de un segundo evento, que en general es la deleción del ETV6, lo cual se asocia a desarrollo más tardío de la leucemia y muchas veces en forma asincrónica en ambos hermanos[4, 5].

El gen MLL, denominado también metiltransferasa específica de lisina (K) 2A (KMT2A), es un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q23.3), que codifica un factor de transcripción con actividad histona metiltransferasa que tiene una función clave en la hematopoyesis normal. Su desregulación conduce frecuentemente al desarrollo de leucemia aguda. La principal alteración genética del gen MLL resulta de la formación de proteínas quiméricas secundarias a traslocaciones, y menos frecuentemente a fenómenos de duplicación en tándem, amplificación o deleción exónica interna, entre otros descriptos. En al año 2013 se publicó un estudio multicéntrico internacional que evaluó 1590 muestras de ADN de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. Reveló un total de 121 rearreglos a nivel del gen MLL; 79 de éstos pudieron caracterizarse a nivel molecular. Sin embargo, sólo 7 rearreglos, que comprenden alrededor de un 90% del total, fueron los predominantes: AFF1/AF4, MLLT3/AF9, MLLT1/ENL, MLLT10/AF10, ELL, duplicaciones en tándem parciales (MLL PTDs) y MLLT4/AF6 [6].

La leucemia linfoblástica aguda con alteraciones del gen MLL suele presentar inmunofenotipo pro B, con expresión negativa para CD10 y coexpresión de antígenos mieloides (CD15, CD33 y CD65).
El transcripto de fusión MLL-MLLT1, también llamado MLL-ENL, deriva de la traslocación (11;19) y constituye uno de los tres productos de fusión hallados en forma más frecuente en leucemias agudas en menores de 1 año, junto al MLL-AF4 y el MLL-

AF9. En contraste con las otras dos traslocaciones que están predominantemente asociadas a fenotipo de linaje ambiguo linfoide-mieloide, esta traslocación se distribuye en forma similar en ambos subgrupos de leucemias. Cuando se cultivan células con la mutación MLL-ENL bajo condiciones de crecimiento linfoides, se genera una célula bifenotípica linfoide/monocitoide, que remeda a las células MLL positivas[7, 8, 9].

La alta tasa de concordancia de LLA infantil en gemelos monocoriónicos implica que, para el momento del nacimiento, el proceso de leucemogénesis ya se encuentra finalizado. Esto podría significar que los diferentes productos de fusión MLL derivados de las distintas traslocaciones podrían ser suficientes por sí solos para el desarrollo de leucemia aguda. Sólo cinco casos de LLA infantil en gemelos idénticos portadores de la traslocación MLL de presentación discordante fueron reportados en la literatura. En tres casos la placenta era dicoriónica, en otro el tipo placentario era desconocido y en el último el inicio del desarrollo de la leucemia se asumió como postnatal[10].

A pesar de los avances en el conocimiento de esta patología, el pronóstico de los infantes con LLA continúa siendo desfavorable. Con los tratamientos actuales de poliquimioterapia adaptados según el riesgo, se logran tasas de remisión completa de 90-95%. La principal causa de fallo de tratamiento es la recaída medular que ocurre en el 30-50% de los casos, siendo frecuentemente temprana durante el primer año del diagnóstico. Además, presenta una mayor tasa de complicaciones asociadas a la toxicidad del tratamiento intensivo.

La SLE y SG reportadas en los últimos años son de 28-47% y 30-50% respectivamente, lo que refleja la dificultad que existe para rescatar a los pacientes recaídos y la alta mortalidad relacionada con el tratamiento en este grupo etario[11].

Los factores de riesgo que se asocian con peor pronóstico son: edad (menor a 6 meses), alto recuento de leucocitos (mayor a 300.000/mm$^3$) y/o mala respuesta al día 8 de tratamiento, ausencia de expresión de CD10 y la presencia de rearreglos del gen MLL. La SLE reportada en este subgrupo de pacientes es de 13-34%.

En conclusión, se describe la presentación de la LLA infantil en un par de gemelos monocigóticos, siendo ésta una patología muy poco frecuente, de difícil manejo debido a las complicaciones que presentan y a la falta de estudios prospectivos que evalúen diferentes esquemas terapéuticos específicos para este grupo de pacientes.

**Declaración de conflictos de interés:**
Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Xue Li, Nianzheng Sun. Two Pairs of Monozygotic Twins with Concordant Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Case Report. Pediatr Hematol Oncol Volume 36, Number 5, July 2014.

2. Bas Suárez MP, López J. Congenital acute lymphoblastic leukemia: a two-case report and a review of the literature. European Journal of Pediatrics (2011).

3. Clarkson B, Boyse EA. Possible explanation of the high concordance for acute leukemia in monozygotic twins. Lancet. 1971; i: 699-701.

4. Greaves, MH, Maia AT., Wiemels JL. Leukemia in twins: lessons in natural history. Blood, Vol 102, number 7. October 2003.

5. Kempski H., Mensa K. Prenatal Chromosomal Diversification of Leukemia in Monozygotic Twins. Genes, Chromosomes & Cancer 37:406-411 (2003).

6. Meyer C., Hofmann J. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. Leukemia (2013) 27.

7. Wright RL., Vaughan AT. A systematic description of MLL fusion gene formation. Crit Rev Oncol/Hematol (2014).

8. Zeisig BB., García-Cuéllar MP. The Oncoprotein MLL–ENL disturbs hematopoietic lineage determination and transforms a biphenotypic lymphoid/myeloid cell. Oncogene (2003) 22.

9. De Boer J., Walf-Vorderwülbecke V. In focus: MLL-rearranged leukemia. Leukemia (2013), 1–5.

10. Kotecha RS., Murch A. Pre-natal, clonal origin of t(1;11)(p32;q23) acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins. Leukemia Research 36 (2012).

11. Van der Linden MH, Valsecchi MG, De Lorenzo P et al (2009). Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. Blood 114:3764–3768.