



CARTAS CIENTÍFICAS

Hipercolesterolemia familiar en 2 hermanos mellizos nacidos por fecundación *in vitro* con semen y óvulos de donante



Familial hypercholesterolaemia in twin brothers born using *in-vitro* fertilisation with donor semen and ovules

Sr. Editor:

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) representan aproximadamente el 8% de los nacimientos en España. El ocultismo relativo a estas gestaciones, junto con el anonimato proporcionado a los donantes de gametos por la ley española sobre TRA (a diferencia de otros países de nuestro entorno), genera nuevos conflictos en la práctica asistencial pediátrica¹. El informe de expertos que revisa la situación actual de las TRA en Europa cuestiona el anonimato de los donantes de gametos².

Presentamos 2 casos clínicos que consideramos de interés por las implicaciones éticas existentes tras el diagnóstico de una enfermedad de origen genético en 2 hermanos nacidos con TRA con donación de semen y óvulos y, por lo tanto, con antecedentes familiares desconocidos.

Se trata de 2 hermanos mellizos de 9 años, varón y mujer, derivados a la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel tras el hallazgo accidental de cifras de colesterol total y colesterol-LDL elevadas. De sus antecedentes personales destaca que nacieron de una gestación gemelar mediante fecundación *in vitro* bicorial biamniótica a las 35 semanas, con un peso adecuado a la edad gestacional. Ninguno presenta xantomas. La niña tenía obesidad (índice de masa corporal de +2,11 DE). Durante el seguimiento, se constata la persistencia de valores de colesterol-LDL mayores de 190 mg/dl, a pesar de instaurarse medidas dietéticas y de ejercicio físico diario. Ante la sospecha diagnóstica de hipercolesterolemia familiar (HF), se solicita estudio genético mediante secuenciación de segunda generación de los genes del receptor LDL, la apolipoproteína B y la *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*. En ambos pacientes se detecta una variante patogénica en heterocigosis en el exón 13 del gen del receptor LDL, p.Leu658Pro,c.1973T>C, que confirma el diagnóstico de HF.

La HF es una enfermedad genética frecuente que afecta aproximadamente a una de cada 300 personas de la población general. Se caracteriza por un aumento de los

niveles de colesterol-LDL desde el nacimiento, la aparición de xantomas y enfermedad coronaria prematura³. Se transmite de forma autosómica dominante, por lo que la mitad de la descendencia de una persona afectada puede presentar el trastorno. La mayoría se producen por mutaciones en el gen del receptor LDL, siendo las mutaciones *de novo* de este gen extremadamente raras⁴. Dado que el diagnóstico precoz y su tratamiento reducen la morbimortalidad coronaria, se recomienda que el diagnóstico se realice entre los 2 y los 10 años⁵. A pesar del elevado riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes, la mayoría se encuentran sin diagnosticar ni tratar.

Los donantes de semen u óvulo se someten de forma confidencial a un reconocimiento físico y analítico orientado a detectar enfermedades infecciosas y genéticas transmisibles a la descendencia. Dado el avance exponencial de los conocimientos sobre alteraciones genéticas, existe un debate acerca de qué cribado genético debería realizarse a los donantes de gametos². A pesar de la elevada prevalencia de la HF y de poder cursar de forma asintomática, la normativa vigente actual no obliga ni incluye su estudio genético.

Nuestro diagnóstico de HF en 2 pacientes hermanos nacidos mediante fecundación *in vitro* con donación de gametos nos plantea una serie de interrogantes éticos.

En primer lugar, el perjuicio producido a ambos pacientes, al transmitirles esta enfermedad, que precisarán ser tratados con medidas dietéticas y fármacos hipolipemiantes durante toda su vida.

En segundo lugar, aunque el proceso de donación es anónimo y confidencial, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre TRA, establece 2 situaciones en las que la identidad del donante pueda ser excepcionalmente revelada, de forma restringida y sin publicidad: «peligro cierto para la salud de la vida o la salud del hijo» y «cuando proceda con arreglo a leyes procesales»⁶. A pesar del riesgo de enfermedad coronaria prematura del donante afectado, la ley no contempla la revelación de la identidad por riesgo de salud del donante. Desconocemos si el donante pudo haber ocultado de forma intencionada el diagnóstico de HF, no proporcionando información veraz sobre su estado de salud, o bien lo desconocía. No obstante, en nuestro caso no está indicado buscar al donante para informarle.

Por otra parte, existe la posibilidad de que el donante de gametos transmita la enfermedad a otros descendientes, si bien la ley limita la donación tras haber engendrado 6 descendientes, independientemente de que se haya producido por reproducción asistida o natural.

En definitiva, la situación planteada requiere una reflexión prudente acerca de cómo podemos priorizar el bien del menor en los nacidos por TRA.

Bibliografía

- Gallego Riestra S, Riaño Galán I. ¿Quién decide qué datos deben constar en la historia clínica en relación con el origen biológico? *Aten Primaria*. 2018;50:74–8.
- Harper JC, Geraedts J, Borry P, Cornel MC, Dondorp WJ, Gianaroli L, et al., ESHG, ESHRE and EuroGentest2. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: Research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *Hum Reprod*. 2014;29:1603–9.
- Akiyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016461.
- Tada H, Hosomichi K, Okada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, et al. A de novo mutation of the LDL receptor gene as the cause of familial hypercholesterolemia identified using whole exome sequencing. *Clin Chim Acta*. 2016;453:194–6.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1–8.
- Enguer P, Ramón F. Dilemas bioéticos y jurídicos de la reproducción asistida en la sociedad actual en España. *Rev Latinoam Bioet*. 2017;18:104–35.

Desensibilización rápida a tocilizumab en artritis idiopática juvenil sistémica

Rapid desensitisation to tocilizumab in systemic idiopathic juvenile arthritis

Sr. Editor:

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) representa del 10 al 15% de los casos de AIJ, con una incidencia similar en ambos sexos. El 66% de los casos se presenta antes de los 5 años de edad, en este grupo de edad se encuentran los casos más graves y adquieren especial relevancia las manifestaciones extraarticulares¹.

La introducción de los anticuerpos monoclonales, anti-IL1 y anti-IL6 (tocilizumab), revolucionó el tratamiento de la AIJS con los cuales se logró la remisión de la enfermedad en casos refractarios al tratamiento estándar². Tocilizumab es un medicamento con buena tolerancia. Después de su administración se han descrito reacciones en el 8% de los casos, de los cuales el 0,13% son reacciones de hipersensibilidad^{3,4}.

Presentamos el caso de una paciente femenina de 2 años de edad y 10 kg de peso, con fiebre persistente de alto grado hasta 40°C de 3 semanas de evolución, rash maculopapular eritematoso generalizado evanescente que se exacerba durante los episodios febriles y cede de manera espontánea, adenopatías axilares, inguinales y cervicales 2 cm móviles, blandas y no dolorosas, artritis en rodillas, codos y manos acompañadas de dolor y limitación para la deambulación, así como hepatoesplenomegalia. Se realizan estudios analíticos evidenciando hipoalbuminemia, anemia

Pablo Alonso Rubio^{a,*}, Alba Megido Armada^b,
Eliecer Coto García^c e Isolina Riaño Galán^{b,d,e}

^a Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, Asturias, España

^b AGC de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^c Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^d IUOPA-Departamento de Medicina-ISPA, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^e CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pabloalonsorubio@gmail.com
(P. Alonso Rubio).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.01.021>

1695-4033/ © 2020 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/>).

microcítica hipocrómica, leucocitosis, elevación de enzimas hepáticas; se descartan causas hematooncológicas e infecciosas y se diagnostica AIJS según los criterios International League of Associations for Rheumatology.

Se inicia tratamiento con metotrexate, prednisona oral y bolos de metilprednisolona intravenoso, sin embargo desarrolla síndrome de activación de macrófagos: elevación de ferritina sérica (14,060 ng/ml), descenso brusco de velocidad de sedimentación globular, trombocitopenia, anemia y elevación de trasaminasas y deshidrogenasa láctica, por lo que se requiere iniciar tratamiento con tocilizumab a 12 mg/kg, dosis total 120 mg cada 15 días. Se administra primer ciclo de tocilizumab sin presentar reacciones de hipersensibilidad, pero la paciente continúa con parámetros clínicos y de laboratorio sugerentes a persistencia de actividad de la enfermedad, y se comenta con hematología para administrar etopósido, sin mejoría clínica.

Durante la segunda administración de tocilizumab intravenoso la paciente presenta posterior a los primeros 5 min: rash, edema facial, taquicardia, taquipnea, dificultad para respirar, desaturación de oxígeno al 88%, dolor abdominal, fiebre y piloerección; por lo que se decide suspender la infusión del medicamento y administrar adrenalina intramuscular, corticosteroide y antihistamínicos intravenosos con remisión de los síntomas.

Se realiza prueba cutánea prick con tocilizumab a una concentración 20 mg/ml la cual resulta positiva (pápula 7x6 mm, en comparación del control negativo solución glicerínada 1x1 mm). Debido a la gravedad de la clínica, la falta de tratamientos alternativos y la eficacia de tocilizumab se inicia protocolo rápido de desensibilización secuencial en 8 pasos (tabla 1) utilizando una disolución de tocilizumab 0,47 mg/mL con 6 mL de tocilizumab (200 mg/10 mL) en 250 mL de solución fisiológica 0,9%. Se