

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DESMIELINIZACIÓN AGUDA DEL SISTEMA  
NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES DE EDAD  
PEDIATRICA POSTRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA:  
INFORME DE DOS CASOS

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA EL

**DR. JORGE IBARRA AGUILAR**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
**PEDIATRÍA**

TUTORA DE TESIS: DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ



MÉXICO, D. F.

2005

m342677



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

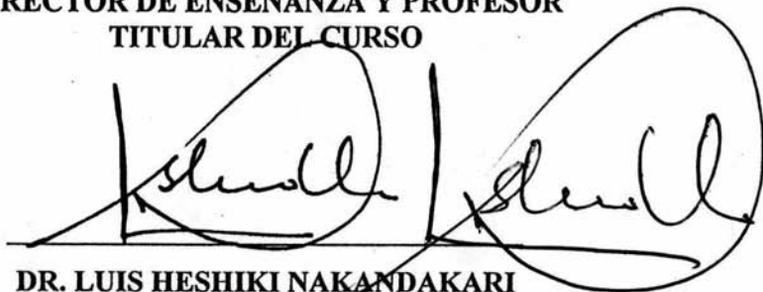
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

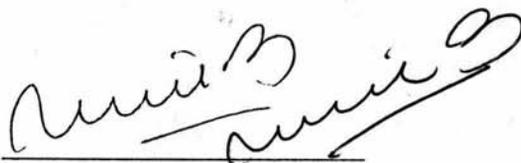
**DESMIELINIZACION AGUDA DEL SISTEMA NERVIOSO  
CENTRAL EN PACIENTES DE EDAD PEDIÁTRICA  
POSTRANSPLANTE ALOGÉNICO DE MÈDULA ÒSEA: INFORME  
DE DOS CASOS.**



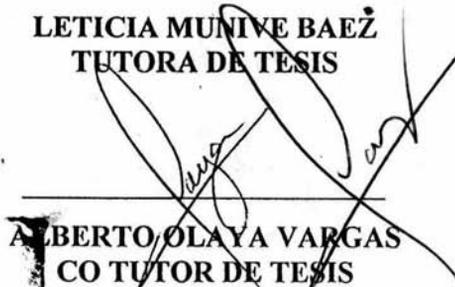
**DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR  
TITULAR DEL CURSO**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**LETICIA MUNIVE BAEZ  
TITORA DE TESIS**



**ALBERTO OLAYA VARGAS  
CO TUTOR DE TESIS**



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



# DESMIELINIZACION AGUDA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES DE EDAD PEDIATRICA POSTRANSPLANTE ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA: INFORME DE DOS CASOS.

\* Jorge Ibarra Aguilar, \*\*Leticia Munive Baez, \*\*\*Matilde Ruiz García, \*\*\*\* Alberto Olaya Vargas.

\*Residente de tercer año pediatría médica, INP.

\*\* Adscrito al servicio de neurología pediátrica , INP.

\*\*\* Jefe del servicio de neurología pediátrica ,INP.

\*\*\*\* \*Adscrito al servicio de oncología pediátrica , INP.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de médula ósea alogénico ( TAMO) es el tratamiento de elección para una variedad de trastornos malignos y no malignos. Las complicaciones neurológicas se presentan en el 50 % de los pacientes, reportando efectos neurotóxicos de los agentes inmunosupresores, eventos cerebrovasculares, infecciones, encefalopatía metabólica, crisis convulsivas, trastornos neuromusculares y muerte en 5 a 10 % de ellos. <sup>(2,10)</sup>

Recientemente se han reportado síndromes neuromusculares: como polineuropatía, polimiositis y miastenia , los cuales son la expresión de enfermedad de injerto contra huésped crónica (GVHD) contra el sistema nervioso central; identificando datos sugestivos de vasculitis en estudios de neuroimagen , así como angeitis en biopsias postmortem en humanos y modelos murinos de trasplante de médula ósea. <sup>(1,2,8,10,15)</sup>

## GENERALIDADES DEL TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE HEMATOPOYETICAS.

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) es el término preferido para indicar la transferencia de médula ósea, células sanguíneas periféricas o sangre del cordón umbilical de un individuo a otro (allogénico) o después de almacenar y cultivar sus mismas células (autólogo). La realización del trasplante de células madre hematopoyéticas era raro hasta 1970, año en que se perfeccionaron los conocimientos del sistema mayor de histocompatibilidad, en particular el sistema HLA, lo que permitió seleccionar características similares del donador y receptor. Desde entonces el número de procedimientos se ha incrementado y realizado para una serie de condiciones malignas y no malignas. <sup>(3,9,10,16)</sup>

### Indicaciones estandar ( aceptadas) para el Trasplante de células madre hematopoyeticas:

Malignas	No malignas
Leucemia aguda mieloblástica	Anemia aplasica severa
Leucemia aguda linfoblástica	Hemoglobinopatias
Leucemia linfocítica crónica	Talasemia mayor
Leucemia de células peludas	Enfermedad de células falciformes
Síndrome mielodisplásicos	Síndromes de inmunodeficiencia severa combinada
Linfoma no hodgkin	
Linfoma de hodgkin	
Mieloma múltiple	
Tumor de mama	
Neuroblastoma	

**Indicaciones experimentales ( no totalmente aceptadas) para el trasplante de células madre hematopoyéticas:**

Malignas	No malignas
Cáncer pulmonar de células pequeñas	Esclerosis múltiple
Tumor de ovario	Enfermedad de Alexander
Amyloidosis sistémica	Daño cerebral traumático
Tumores de células germinales	Enfermedad cerebrovascular
Tumores cerebrales	Leucodistrofia metacromatica
	Adrenoleucodistrofia

**ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED**

La enfermedad injerto contra huésped es una complicación potencialmente mortal en este tipo de procedimiento y puede minimizarse pero no eliminarse mediante las pruebas de compatibilidad de HLA.

La enfermedad injerto contra huésped ocurre, cuando se transplantan células inmunocompetentes o sus precursores , en receptores con inmunodeficiencia secundaria a la enfermedad primaria o al tratamiento previo con fármacos o radiaciones. Cuando esos receptores reciben células de médula ósea normal, de donadores alogénicos, las células T inmunocompetentes derivadas de la médula del donador reconocen al tejido del receptor como “extraño” y reaccionan contra el. Esto origina la activación de linfocitos citotóxicos y células T secretoras de linfocinas, que son dañinas para los tejidos del receptor. El síndrome resultante de rechazo de injerto contra huésped causa necrosis de las células epiteliales en órganos blanco descritos clásicamente: hígado, piel y mucosa intestinal,<sup>(2,3)</sup> dando como resultado ictericia, insuficiencia hepática, rash cutáneo, cambios parecidos a la esclerodermia, diarrea, adquiriendo importancia en forma reciente la afección en sistema nervioso central.<sup>(1,2,3)</sup>

## COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE HEMATOPOYETICAS.

Los regímenes preparativos para el trasplante de médula ósea exponen al sistema nervioso central a riesgos tóxicos y metabólicos.

Las complicaciones neurológicas del trasplante de células madre hematopoyéticas son reconocidas ahora tempranamente. La más importante de éstas es indudablemente la enfermedad injerto contra huésped ( GVHD) en pacientes sometidos a HSCT alogénico; <sup>(3,10)</sup> ésta ocurre en forma aguda (< 100 días después del trasplante) o crónica (> de 100 días posterior al trasplante). Actualmente las dos formas de enfermedad de injerto contra huésped se asocian a complicaciones neurológicas, además de que su prevención y tratamiento requieren fármacos que frecuentemente generan complicaciones infecciosas o tóxicas, que afectan al sistema nervioso central.<sup>(3)</sup> En las dos décadas anteriores numerosos estudios retrospectivos han descrito el espectro de complicaciones neurológicas relacionadas con trasplante de médula ósea;<sup>(3,4,5)</sup> muchos enfocados a las manifestaciones clínicas y otros a los hallazgos neuropatológicos en las autopsias. Las encefalopatías son las complicaciones más comunes reportadas en las series y los eventos cerebrovasculares son los diagnósticos neuropatológicos predominantes. Siguiendo la escala de frecuencia, se presentan las infecciones por agentes oportunistas en sistema nervioso central.

Estas complicaciones tienen un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes en los que se realiza HSCT.

Recientemente Sostak y colaboradores concluyeron un estudio prospectivo evaluando las complicaciones neurológicas después del trasplante de médula ósea alogénico, en donde determinan el espectro de secuelas y definen el perfil de riesgo de 71 pacientes,<sup>(7)</sup> conformando así una de las cohortes más extensas de sobrevivientes evaluados a largo plazo, reportando secuelas neurológicas en 65% de los pacientes, en donde el 18% presentó manifestaciones agudas y clínicamente significativas, y el 47% de los pacientes desarrollaron signos neurológicos nuevos o incremento de alteraciones neurológicas preexistentes en forma tardía, diagnosticadas al final de la evaluación. De las complicaciones neurológicas agudas 8 pacientes desarrollaron infección del sistema nerviosos central, 3 pacientes manifestaron complicaciones vasculares y 2 pacientes presentaron encefalopatías metabólicas agudas.

Dentro de las conclusiones del estudio se determinó que aproximadamente una quinta parte de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea desarrollan complicaciones neurológicas de etiología definida dentro del

primer año postransplante, en comparación al porcentaje de 11 a 26 % referido en estudios retrospectivos.<sup>(3,4,11,12)</sup> En este estudio las infecciones del SNC fueron las complicaciones agudas más frecuentes 11% comparadas con el 1 a 15% de los estudios retrospectivos anteriores,<sup>(1,3,11,13,14)</sup> coexistiendo en varios pacientes el antecedente de inmunosupresión severa y enfermedad de injerto contra huésped.<sup>(15)</sup> Las complicaciones cerebrovasculares se presentaron en 3% de los pacientes relacionándose a trombocitopenia, siendo similar la incidencia de las encefalopatías metabólicas, las cuales coincidían con síndromes de mala absorción severa secundaria a la enfermedad injerto contra huésped.<sup>(2,4,12,13,16,17,23)</sup>

Es importante mencionar que existe un subregistro de las complicaciones neurológicas tardías relacionadas a la enfermedad de injerto contra huésped por el equipo médico interdisciplinario, que muchas veces desconoce el tiempo de latencia para la presentación de manifestaciones.

Estudios retrospectivos mencionan que el 20 al 43 % de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea presentaron alteraciones neurológicas clínicas<sup>(12,13)</sup> diagnosticadas en comparación con el 57% reportado en el estudio prospectivo, en donde adquiere importancia los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad de injerto contra huésped, aplicados a sistema nervioso central.<sup>(7)</sup>

El análisis de los factores de riesgo revela una fuerte asociación entre las anomalías neurológicas de origen indefinido y varios parámetros clínicos como son la historia médica del paciente, trastornos metabólicos, inmunosupresión prolongada y enfermedad injerto contra huésped.

Sostak demostró que la enfermedad injerto contra huésped aguda fue el principal factor de riesgo para complicaciones neurológicas, pero su efecto en el sistema nervioso central ha sido asociado indirectamente a disfunción hepática con leucoencefalopatía secundaria, y a neurotoxicidad de terapia inmunosupresiva. Existe poca información de las alteraciones neurológicas periféricas agudas secundarias a la enfermedad de injerto contra huésped, quedando muchas veces identificadas como polineuropatías tóxicas o metabólicas.

## **ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICO A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

En forma reciente han adquirido importancia las manifestaciones tardías del GVHD, mencionando entre las alteraciones neurológicas la presencia de síndromes neuromusculares. La enfermedad injerto contra huésped aguda que evoluciona a crónica fue el principal factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas tardías, considerando a la vasculitis de pequeños vasos como uno de los mecanismos etiopatogénicos para su presentación.

Usando el modelo de enfermedad de injerto contra huésped crónico, en murinos sometidos a trasplante de médula ósea, se investigó la afectación a sistema nervioso central, encontrando linfocitos CD 45 del donador en el parénquima cerebral del receptor y a nivel perivascular en el modelo murino alogénico, 42 días después del trasplante. Los hallazgos histomorfológicos fueron encefalitis linfocítica, activación de la microglia y cambios compatibles con angeítis cerebral leve<sup>(1,2)</sup>.

La fisiopatología de la inflamación cerebral durante la enfermedad injerto contra huésped crónica sugiere fuertemente ser similar a la enfermedad sistémica y probablemente sea iniciada por la activación aloreactiva de los linfocitos del donador además de una activación de la microglia mediada por citocinas, con aumento de la expresividad de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, II en el parénquima y vasos cerebrales, similar al observado en modelos murinos previos, promoviendo la activación de las células T alogénicas con futura migración y adhesión<sup>(1)</sup>.

Padovan en 1999 reportó la presencia de angeítis cerebral en 5 pacientes sometidos a BMT que desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped crónica utilizando parámetros clínicos, radiológicos e histológicos. En este estudio, el autor presenta uno de los casos en el cual se confirma angeítis cerebral por medio de biopsia postmortem la cual desarrollo sintomatología neurológica 18 meses después del trasplante en ausencia de infección, evento vascular y quimioterapia. Esto sustenta la hipótesis previa del autor, en relación al involucro del sistema nervioso central en pacientes postransplantados de médula ósea alogénico.<sup>(8)</sup>

Bajo la misma línea de investigación, Padovan y colaboradores correlacionan los cambios clínicos, neuropsiquiátricos y neuroradiológicos de 66 pacientes sobrevivientes de trasplante de médula ósea alogénico y autólogo durante un periodo de dos años, reportando los siguientes datos: <sup>(15)</sup>

### Hallazgos clínicos y radiológicos en pacientes postrasplante de médula ósea.

	No. Pacientes	Estado neurológico anormal (%)	Estado neuropsiquiátrico Anormal (%)	Estado neuroradiológico anormal (%)	Lesiones de sustancia blanca.
TAMO alogénico	59	38/59 (64)	17/46 (37)	33/55 (60)	5+/- 10
CML	30	19/30 (63)	8/24 (33)	17/28 (61)	5+/- 11
AML	14	8/14 (57)	5/10 (50)	9/14 (64)	2+/- 2
ALL	7	4/7 (57)	1/5 (20)	4/6 (67)	13+/- 14
OTROS	8	7/8 (88)	3/7 (43)	3/7 (43)	4+/- 9
TAMO autologo	7	2/7 (29)	1/6 (17)	2/7 (29)	0.4+/- 1.1

Los pacientes que se sometieron a trasplante alogénico se dividieron en subgrupos de acuerdo con la enfermedad de base.

CML: Leucemia mieloide crónica. AML: Leucemia mieloide aguda. ALL: leucemia linfocítica aguda.

Otros: anemia aplásica (n=4). Síndrome mielodisplásico (n=3). Myeloma múltiple (n=1).

Trasplante autólogo. CML (n=1), AML (n=1), ALL (n= 1); Hodgkin's disease (n=2), Non Hodgkin's linfoma (n=1).

Más del 50% de los pacientes con sobrevida, presentaron lesiones de sustancia blanca y atrofia, diagnosticados por resonancia magnética cerebral de alta resolución. Las alteraciones de la sustancia blanca comúnmente ocurren como lesiones vasculares pequeñas en pacientes mayores de 50 años, siendo inusuales en jóvenes. Los cambios en los estudios de resonancia magnética cerebral son inespecíficos para diferenciar edema, desmielinización, gliosis post infarto y pérdida neuronal, siendo difícil diferenciar entre vasculitis cerebral, vasculopatía autoinmunitaria o en la angiopatía de Binswanger's.

Siguiendo los hallazgos experimentales sugestivos de involucro cerebral, aunado a los hallazgos clínicos y neuropatológicos de un número limitado de pacientes postrasplantados de médula ósea, consideramos importante el incluir las complicaciones neurológicas como uno de los elementos diagnósticos en la enfermedad de injerto contra huésped crónica, siendo

confundida en muchas ocasiones con accidentes lacunares , hemorragias o encefalitis like.

El involucro cerebral de la enfermedad injerto contra huésped crónica debe ser considerada tanto en pacientes con factores de riesgo ( medicación con ciclosporina, microangiopatía trombótica), como en aquellos que manifiesten datos de dicha reacción en otros órganos y sistemas, siendo necesario el identificar factores de riesgo intrínsecos al huésped que predispongan al desarrollo de procesos vasculíticos o desmielinizantes.

Considerando los antecedentes previos, se analiza el cuadro clínico de dos pacientes que presentaron desmielinización del sistema nervioso central, asociado a enfermedad de rechazo de injerto contra huésped.

## PACIENTE 1.

Masculino de 6 años de edad producto de la gesta 4, sin antecedentes perinatales de importancia, originario de población endogámica de Veracruz. Neurodesarrollo normal.

Antecedentes heredofamiliares tres hermanos finados con diagnóstico de adrenoleucodistrofia y cosanguinidad positiva.

Padecimiento actual : el 12 de marzo de 1998 se diagnóstica adrenoleucodistrofia por determinación de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma, así como estudios moleculares realizados en el Instituto Kennedy Krieger de Baltimore, en etapa presintomática, ante lo cual se inicia protocolo de estudio para la realización de trasplante de médula ósea alogénico.

Laboratorios

Paciente AzB60cw3DR8Da4. AxBxDR4DQ4.

Hermano AzB60cw3DR8Da4 Az4B60cw3DR11DQ7.

Anticuerpos virales : Citomegalovirus , Epstein-Barr, Varicela, Rubéola , Hepatitis A, B, y C, Herpes, y HIV negativos.

Evaluación bioquímica y endocrina normales.

Gabinete: Electroencefalograma, potenciales multimodales de tallo cerebral, Tomografía y resonancia magnética cerebral normales, descartando evidencia paraclínica de desmielinización.

Valoración neuropsicológica demostrando funciones mentales superiores normales.

Exploración física: Peso percentil 50, talla percentil 25, perímetro cefálico percentil 50.

Exploración clínica por aparatos y sistemas normal, evidenciando solamente a nivel neurológico discreta hiperreflexia.

Previa preparación sistémica e inicio de inmunosupresión con ciclofosfamida y prednisona se realiza trasplante de células madre el día 01 de Noviembre de 1999, continuando inmunosupresión con ciclosporina A y prednisona, sin complicaciones aparentes, logrando mantener al paciente en una fase estacionaria durante 10 meses, a pesar de persistir con niveles plasmáticos de ácidos grasos de cadena muy larga similares a los reportados previos al trasplante. En julio de 2000 se evidencia desmielinización en estudio de resonancia magnética cerebral, ante la sospecha de progresión de la enfermedad de base se programa para la realización de segundo trasplante de médula ósea, siendo realizado posterior a la actualización de evaluación sistémica clínica y paraclínica. El 11 de noviembre de 2000 se inicia manejo

inmunosupresor/inmunomodulador con busulfan y gammaglobulina, infundiendo células madre el 12 de diciembre del 2000, presentando distermias en el día +1 postransplante, sangrado de tubo digestivo en el día +17 e hipertensión arterial en el día +18, posteriormente en el día +21 deterioro neurológico caracterizado por alteración del estado de alerta, crisis convulsivas parciales motoras complejas y síndrome piramidal, por lo que se toma tomografía axial computarizada evidenciando incremento del espacio subaracnoideo y de los surcos así como del sistema ventricular compatible con atrofia cortical y subcortical moderada, además de imágenes hipodensas en sustancia blanca a nivel del centro semioval de predominio occipital compatibles con proceso desmielinizante. Ante la persistencia de fiebre y el inmunocompromiso del paciente recibe tratamiento con antibióticos de amplio espectro , antimicóticos y ganciclovir, con mejoría relativa disminuyendo intensidad de la fiebre, normalizando pruebas de funcionamiento hepático, persistiendo con taquicardia, polipnea , broncoespasmo y síndrome encefálico. Ante la sospecha de descompensación metabólica de la enfermedad de base se realiza tercera infusión de células madre hematopoyéticas el 30/01/01, incrementando las manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica, imposibilitando la realización de resonancia magnética cerebral, falleciendo el día 12/02/01.

## PACIENTE 2.

Paciente masculino de 6 años de edad producto de la gesta uno sin antecedentes perinatales de importancia, originario del Estado de México, sin historia heredofamiliar de importancia, neurodesarrollo normal.

Antecedentes patológicos, varicela a los cuatro años de edad , resto negados.

Padecimiento actual se diagnóstica leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo por carga tumoral pre B el día 6 de octubre de 2000 en el Hospital materno Infantil de ISSEMYM, por lo que se inicia quimioterapia con el protocolo de san Judas XIII, induciendo remisión completa continua el día 35 de tratamiento. Se realiza evaluación molecular determinando t 9:27 como factor de mal pronóstico, considerando la realización de trasplante de médula ósea como apoyo terapéutico.

Laboratorios:

Paciente A2 B35 Bw6 DR8 DQ4 A10 B44 BW6 DR11 DQ7.

Madre A10 B44 BW6 DR11 DQ7 A2 B35 Bw4 DR4 DQ8.

La madre comparte un haplotipo y el 50% de los genes de clase I, pero sin compatibilidad satisfactoria entre los genes de clase II, por lo que se realiza selección positiva de CD 34, obteniendo un 80% de compatibilidad para los antígenos leucocitarios. Los antígenos eritrocitarios compatibles al 100% . Ingresa a la unidad el día 26 de septiembre 2001 e inicia quimioterapia micloablativa con Ciclofosfamida y busulfan en dosis altas, realizando infusión de células madre el 10 de octubre 2001 sin complicaciones.

Inicia tratamiento profiláctico para enfermedad injerto contra huésped el día + 7 de octubre con ciclosporina A , a dosis de 5mgkd.

Evolución: día +17 presenta exantema maculopapular y cambios compatibles con escleredema, diagnosticando enfermedad injerto contra huésped aguda grado II a III, por lo que se incrementa la dosis de ciclosporina A, además de bolos de metilprednisolona; el día +21 presenta hipertensión arterial sistémica, deterioro neurológico súbito del estado de alerta y crisis convulsivas parciales complejas de difícil control, requiriendo manejo anticonvulsivo endovenoso y ventilación mecánica , con evolución tórpida, alterna estado de alerta, para posteriormente mantenerse indiferente a estímulos nociceptivos; se continúa tratamiento con anfotericina, ganciclovir, trimetropin con sulfametoxazol, ciclosporina, metotrexate, prednisona, gammaglobulina, neupogen, difenilhidantoína y ante la persistencia de plaquetopenia y datos de focalización neurológica se solicita estudio de neuroimagen y electroencefalograma. Con mejoría paulatina se extuba el día +30 , sin embargo presenta nuevo deterioro neurológico secundario a estado eléctrico, por lo que se induce a coma barbitúrico, bajo ventilación mecánica controlada y apoyo inotrópico. Al suspender barbitúrico, se evidencian datos

neurológicos de decorticación , espasticidad, ausencia de respuesta a estímulos auditivos y visuales, nistagmo horizontal, datos sugestivos de alteración de la mecánica de la deglución de origen pseudobulbar, hiperreflexia generalizada grado IV y respuesta de retiro ante estímulo doloroso. El día +35 con mejoría hemodinámica, logrando el control de tensión arterial, pero con persistencia de datos de daño neurológicos presentando conducta amaurótica, indiferencia a estímulos auditivos, afasia, alteración en la mecánica de la deglución, y crisis convulsivas parciales complejas en forma intermitente, evidenciando necrosis de ganglios basales, atrofia cortical y subcortical , así como imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 en sustancia blanca en el estudio de resonancia magnética cerebral, cambios compatibles con proceso vasculítico a nivel de ganglios basales y proceso desmielinizante de sustancia blanca, sugestivo de manifestaciones neurológicas de enfermedad injerto contra huésped.

Dado las condiciones neurológicas del paciente se realiza traqueostomía, presentando estabilidad relativa aparente, manifestando el día +42 inestabilidad hemodinámica evolucionando a choque hipovolemico secundario a sangrado por plaquetopenia y muerte secundaria.

## CONCLUSIONES.

Analizando los antecedentes de los pacientes, se observa que ambos comparten DR8 en el inmunofenotipo, así como manifestaciones sistémicas: cutáneas, digestivas, hemodinámicas y del sistema nervioso central secundarias a infiltración de células T citotóxicas del donador.

Las complicaciones de la enfermedad injerto contra huésped que afectan al sistema nervioso central usualmente no son consideradas en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, sin embargo representan una de las causas más importantes de morbimortalidad.

Existe suficiente evidencia clínica e inmunohistológica de los mecanismos inmunopatogénicos de daño celular del sistema nervioso central en la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, lo cual justifica la necesidad de realizar evaluación neurológica pre, trans y postransplante con seguimiento a largo plazo, dada la posibilidad de complicaciones a este nivel, las cuales son subestimadas en periodos tempranos.

Las alteraciones neurológicas relacionadas a la enfermedad injerto contra huésped no solo ponen en riesgo la vida de los pacientes sino que producen grados diversos de discapacidad permanente por lo que su identificación en periodos tempranos puede jugar un papel importante.

Es posible que en población mexicana, la presencia de DR8 juega un papel importante en la fisiopatología de procesos desmielinizantes autoinmunes, estableciendo por el momento solo una asociación de 2 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea que desarrollaron enfermedad injerto contra huésped con complicaciones neurológicas similares y mortalidad temprana, siendo necesario sistematizar la evaluación y análisis de la enfermedad injerto contra huésped, en relación a las características del inmunofenotipo, para poder establecer posibles factores de riesgo de complicaciones neurológicas y establecer estrategias terapéuticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Padovan CS, Gerbitz A, Sostak P, Holler E. Cerebral involvement in graft-versus- host disease after murine bone marrow transplantation. *Neurology* 2001; 56: 1106-1108.
2. Ma M, Barnes G, Pulliam, J, Jesek D, Berger, JR. CNS angiitis in graft vs host disease. *Neurology* 2002; 59.
3. Hendrikus GJ, Eelco FM. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurologic Clinics* 2003; 21;
4. Faraci M, Lanino E, Dini G, Dallorso S, Fondelli MP. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology* 2002; 59:
5. Graus F, Sainz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Tolosa E. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: A comparative study. *Neurology* 1996; 46: 1004-1009.
6. Gallardo D, Ferra C, Berlanga JJ, De la banda E. Neurologic complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 1996; 18: 1135-1139.
7. Sostak P, Padovan SC, Yousry TA, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology* 2003; 60.
8. Padovan SC, Bise K, Hahn J, Sostak P, Holler E. Angiitis of the central nervous system after allogeneic Bone marrow Transplantation?. *Stroke* 1999;30: 1651-1656.
9. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *The New England Journal Of Medicine* 1999;330: 827-839.
10. Pollard JD, Young GAR. Neurology and the bone marrow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 706-718.
11. Wiznitzer M, Packer JR, August CS. Neurological Complications of bone marrow transplantations in Childhood. *Annals of Neurology* 1984;16: 569-576.
12. Briemberg RH, Amato AA. Neuromuscular complications of cancer. *Neurologic Clinics* 2003;21:
13. Solaro C, Murialdo A, Giunti D, Mancardi G. Central and peripheral system complications following allogeneic bone marrow transplantation. *European Journal of Neurology* 2001; 8: 77-80.

- 14.Saito N, Tanaka T, Matsuda S, Inoue M, Yamamoto T. A case of inflammatory demyelinating myelopathy after bone marrow transplantation. *Rinsho Shinkeigaku, clinical neurology* 2000;40: 556-560.
- 15.Padovan CS, Yousry TA, Schleuning M, Holler E . Neurological and neuroradiological findings in long term survivors of allogenic bone marrow transplantation. *Annals of Neurology* 1998; 43: 627-633.
16. Bone marrow transplantation in pediatric Oncology. En Pizzo PA y Poplack DG. *Principles And Practice of pediatrics Oncology* Lippincott-Raven Publishers, philadelphia:1997.
- 17.Eliashiv S, Brenner T, Abramsky O, Shahin R, Agai E. Acute Inflammatory demyelinating polyneuropathy following bone marrow transplantation. *Bone marrow Transplantation* 1991; 8: 315-317.
- 18.Mohrmann LR, Mah V, Vinters VH. Neuropathologic Findings after Bone marrow transplantation: An autopsy Study. *Human pathology*;21:630-638.
- 19.Rouah E, Gruber R, Shearer W. Graft-versus-Host Disease in the central Nervous System: A real Entity? *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 543-546.
20. Patchell RA, White CL, Clark AW, Beschoner WE. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurology* 1985; 35: 300-306.
- 21.Mackey JR, Desai S, Larrant L. Myasthenia gravis in association with allogenic bone marrow transplantation: clinical observations, therapeutic implications and reviews of literature.
22. Brabander C, Cornelissen J, Smith PA. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogenic bone marrow transplantation from alternative donors. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 36-40.
- 23.Nagashima T, Sato F, Chuma T, Mano Y. Chronic demyelinating polyneuropathy in graft-versus-host disease following allogenic bone marrow transplantation. *Neuropathology* 2002; 22: 1-8.
24. Kumar, Cotran, Robbins. *El Sistema Inmune*. En *patología humana*. 5ta edición. Interamericana. 1998:138-139.