



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**EVALUACIÓN CLÍNICA Y POR RESONANCIA MAGNÉTICA
CEREBRAL DE LOS PACIENTES CON
ADRENOLEUCODISTROFIA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.**

EXPERIENCIA CLÍNICA DE 14 AÑOS

**TESIS
QUE PRESENTA LA**

DRA. LILY RIVERA FIGUEROA

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
TUTOR**

MÉXICO., D.F. 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

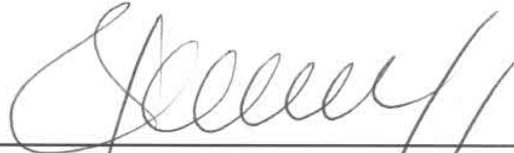
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**EVALUACIÓN CLÍNICA Y POR RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL DE
LOS PACIENTES CON ADRENOLEUCODISTROFIA SOMETIDOS A
TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.**

EXPERIENCIA CLÍNICA DE 14 AÑOS.




DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA Y TUTOR DE TESIS**



DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTUNEZ

CO-TUTORA DE TESIS



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

CO-TUTOR DE TESIS

CONTENIDO

INDICE GENERAL	3
ANTECEDENTES	6
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	53

Evaluación clínica y por resonancia magnética cerebral de los pacientes con adrenoleucodistrofia sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Experiencia clínica de 14 años.

*Rivera Figueroa Lily, **Ruiz García Matilde, ***López Antúnez Blanca Gloria,
****Olaya Vargas Alberto.

* Tesista para obtener el grado de Especialista en Neurología Pediátrica, INP.

** Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica, INP.

*** Médico adscrito al servicio de Neurología Pediátrica, INP.

**** Jefe del Servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, INP.

RESUMEN

Introducción. La ADL- X es una enfermedad genética severa y progresiva que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso central, glándulas adrenales y testículos, en este estudio observacional se analizó retrospectivamente la evolución de pacientes que fueron trasplantados con células hematopoyéticas procedentes de cordón umbilical compatible y de familiares de primer orden en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivo: Conocer las características clínicas, evolución y complicaciones de los pacientes con ADL-X sometidos a TCPH entre 2000-2014.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo en el que se describe la evolución de los pacientes trasplantados, considerando evolución clínica, imagen de RMC, complicaciones y causas de mortalidad.

Resultados: Se describe la evolución de 7 pacientes diagnosticados en fase presintomática o con síntomas cerebrales incipientes. 4 pacientes

(57%), fallecieron, quienes recibieron trasplante de familiar en primer orden mostraron mayor sobrevida, la principal complicación fue la EICH, la principal causa de mortalidad fueron las complicaciones infecciosas. En los pacientes vivos se observó detención de la progresión de la desmielinización cerebral.

Conclusión: Tienen mejor pronóstico aquellos pacientes quienes son trasplantados en edades tempranas y con desmielinización cerebral incipiente. Aquellos pacientes que reciben trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de familiares sanos de primer orden tienen evolución favorable. La primera complicación es la enfermedad de injerto contra huésped. La primera causa de mortalidad es de origen infeccioso que termina en sepsis grave.

Palabras clave: Adrenoleucodistrofia (ADL-X), Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), Resonancia magnética cerebral (RMC), enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

I. ANTECEDENTES

A. Introducción

La adrenoleucodistrofia (ADL- X) es una enfermedad genética severa y progresiva que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso central, glándula adrenal y testículos (1). El primer caso de ADL-X fue publicado por Siemerlingy Creutzfeldt en 1923, quienes reportaron el caso de un niño de 7 años con hiperpigmentación cutánea progresiva, trastorno de conducta, disfagia y espasticidad de las extremidades inferiores (2). Con el transcurso del tiempo describen que desarrolla disartria, epilepsia, cuadriparesia espástica y muere seis meses después (2,3). El nombre de adrenoleucodistrofia se introduce en 1970. La clave del conocimiento de la enfermedades el hallazgo de inclusiones lipídicas (esteres del colesterol) en las células adrenales y denominados posteriormente ácido grasos de cadena muy larga (AGCML) (4,5). En 1981 se detecta el locus de la adrenoleucodistrofia en la región Xq28 y en 1993 se identifica la predisposición genética de la enfermedad (5).

B. Epidemiología

La ADL-X, es una enfermedad multiétnica, con una incidencia estimada entre 1:20 000 a 1:100 000 nacimientos (2-5).

C. Etiología

La ADL-X es una enfermedad por almacenamiento peroxisomal, debido a la acumulación de AGCML en tejidos corporales en especial cerebro, glándula adrenal y testículos. Algunos de los AGCML provienen de la dieta, aunque la mayoría se produce en el organismo (6). Su acumulación es secundaria a la incapacidad para degradar éstas sustancias en el peroxisoma (7). Los pacientes con ADL-X tienen deficiencia de una proteína necesaria para la degradación de los AGCML. Ésta proteína se denomina proteína de la familia "ATP binding cassette" [ALDP] y pertenece a la familia de las "ATP binding cassette". Su función todavía no está bien definida, pero se piensa, que participa en la aproximación de los AGCML hacia el peroxisoma (6,7). Recientemente se ha postulado la importancia de la función mitocondrial en ésta patología, ya que la ALDP facilita la interacción

entre el peroxisoma y la mitocondria. Se ha demostrado en ratones que la deficiencia de ALDP causa acumulación de AGCML a pesar de una función peroxisomal normal (7). La ADL-X es causada por una mutación en el gen que codifica para la ADLP el cual está localizado en el cromosoma X gen ABCD1 (6,7). Desde su reconocimiento y hasta el 2013, se han identificado cerca de 591 mutaciones en el gen ABCD1 (5).

D. Patogénesis

La acumulación de AGCML, en especial el ácido graso saturado de 26 átomos de carbono, hexacosanoico (26:0), es responsable del daño en el sistema nervioso central, la glándula adrenal y testículos. El exceso de éstos ácidos grasos es tóxico para las células adrenales por saturación de la maquinaria enzimática mitocondrial y microsomal (3-5).

El secuestro de colesterol en forma de ésteres de C26:0, disminuye su utilización como precursor para la síntesis de las hormonas esteroideas. Un exceso de C26:0 en la membrana plasmática altera la estructura de la misma y modifica la función de los receptores de la ACTH, causando un incremento en su secreción (8).

El involucro del sistema nervioso central y periférico en las variantes cerebrales es secundario a la respuesta inmune; evidenciado en las formas activas por acumulación de mononucleares a nivel perivascular y aumento de los niveles de IgG en hasta 30% de los pacientes (9).

Diferentes trabajos demuestran la presencia del factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa] en los macrófagos y astrocitos de las zonas de la mielina con lesiones activas de las variantes cerebrales (10). Se sabe que el TNF-alfa es tóxico para los oligodendrocitos y aumenta la permeabilidad de la membrana de las células endoteliales cerebrales, y que es responsable directo del daño tisular en la esclerosis múltiple. Existe evidencia del aumento de TNF-alfa en suero de los pacientes con afección cerebral confirma el componente inflamatorio y su ausencia en la adrenomieloneuropatía apoya la participación de esta citoquina en el proceso inflamatorio (10).

E. Hallazgos patológicos

Las anomalías son evidentes particularmente en el sistema nervioso central y periférico, testículos y glándulas adrenales (11). Se encuentran inclusiones lamelares en el citoplasma de macrófagos cerebrales, células de Schwann, células de Leydig y células adrenales. Esas inclusiones lamelares contienen AGCML (7-11).

El examen postmortem de la variante cerebral infantil muestra desmielinización y cavitación periventricular de la sustancia blanca, predominantemente en la región occipital respetando las fibras del U y la sustancia gris; además de infiltrado linfocítico perivascular (12,13). En la adrenomieloneuropatía se encuentra afectada la médula espinal y el nervio periférico, existe axonopatía distal con degeneración de la mielina secundaria (12).

F. Manifestaciones clínicas

La clasificación clínica de los diferentes fenotipos de ADL-X en varones se basa en la edad de inicio, el órgano afectado y la progresión de los síntomas (1,2,4,11,14-16).

Hasta el momento se conocen 7 variantes clínicas de las cuales la forma cerebral infantil es la más frecuente (17-19).

La expresión fenotípica de la ADL-X es amplia y no puede ser predicha por la historia familiar, concentración de AGCML, ni por hallazgos en neuroimagen (18-20). Una amplia variedad de fenotipos pueden coexistir en una familia o parientes y muchos individuos con ADL-X permanecen asintomáticos hasta la edad adulta (17,18, 20).

Dentro de los fenotipos de ADL-X en varones homocigotos existentes, las neurológicas por desmielinización son más frecuentes entre los 4 y 8 años con una edad promedio de 7 años. Los niños afectados inician con trastornos de conducta, inatención, problemas de aprendizaje, agnosia visual y son pueden ser diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad en etapas tempranas (20).

Estas alteraciones persisten, se agrega deterioro de las habilidades motoras, disminución en el rendimiento escolar, afasia sensitiva (la percepción de los sonidos es normal), dislexia, disgrafía, problemas con la orientación en el espacio, trastornos visuales y diplopía (17,18). Conforme continúa el deterioro se presenta síndrome frontal, síndrome piramidal, extrapiramidal y cerebeloso. El estudio de resonancia magnética de cerebro realizada en estas etapas revela hiperintensidad del esplenio del cuerpo calloso y parietooccipital bilateral, aunque los síntomas sean leves. En algunos niños la presencia de crisis convulsivas puede ser el primer síntoma. El grado de progresión es variable, puede ser rápido con una discapacidad total en 6 meses a 2 años, hasta llegar a la muerte. La mayoría de los individuos tiene alterada la función adrenal al tiempo de que las alteraciones neurológicas son evidentes. El estudio patológico revela desmielinización inflamatoria cerebral (18-20,21,23).

G. Tratamiento

Deben considerarse dos tipos de tratamiento para la ADL-X: El sintomático y el preventivo (15,24-27).

A) Sintomático

Evaluación de la **funcional adrenal**, mediante determinación de hormona adrenocorticotrópica, cortisol, sodio y potasio; dando el tratamiento sustitutivo en caso necesario y previniendo las complicaciones que pueden aparecer cuando el paciente esté sometido a situaciones de estrés o esté en período de crecimiento.

Tratamiento de la **espasticidad**, tanto farmacológico como fisioterapéutico.

Tratamiento farmacológico de la epilepsia asociada.

B) Preventivo

Incluye el **tratamiento dietético**, cuyo objetivo es la restricción de AGCML (cuyo marcador principal es el C26:0), de las grasas saturadas (fuente para la formación endógena

de AGCML) y para ello se emplea una mezcla de glicerol trioleato/glicerol trierucato (GTO/GTE) en una proporción 4:1, denominada aceite de Lorenzo. La limitación de C26:0 a 5-10 mg/día es efectiva para disminuir los niveles de AGCML cuando se aporta GTO/GTE. El beneficio del aceite sobre la desmielinización del encéfalo es no se ha podido demostrar (4,15).

Fármacos como **Edaravone** que actúa como acarreador para los radicales libres, minimizando el efecto de estos en la sustancia blanca, está siendo utilizado en pacientes con falla al Trasplante con células progenitoras hematopoyéticas, con resultados alentadores en reportes de casos aislados (45).

El Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) ya sea a partir de médula ósea, sangre de cordón o sangre periférica provee de una población de células hematopoyéticas del donante que pueden entrar al sistema nervioso central y transformarse en microglía (29). Estas células son capaces de degradar los AGCML o de proveer factores correctivos que previenen la evolución de las formas cerebrales infantiles (31,32).

En la actualidad, se consideran candidatos a TCPH aquellos pacientes en quienes habiéndose demostrado la alteración bioquímica de la X-ALD y o genética, muestran en el seguimiento evidencia de desmielinización precoz, definida por resonancia magnética y por neurofisiología (33, 34).

En general debe considerarse TCPH cuando un varón presenta lesiones incipientes en la resonancia magnética cerebral (RMC) y se acompaña signos sutiles de enfermedad progresiva: aumento de las lesiones en el seguimiento de RMC, captación de gadolinio típica, cambios característicos en

la espectroscopia, afectación neuropsicológica incipiente progresiva o nuevos síntomas neurológicos (26).

Los grupos de mayor experiencia en éste tratamiento recomiendan las siguientes consideraciones importantes en cuanto al TCPH:

a) La búsqueda de donante compatible debe realizarse inmediatamente después del diagnóstico bioquímico de un paciente asintomático de X-ALD (35-37).

b) No se recomienda utilizar como donante una heterocigota de X-ALD.

c) Tener en cuenta que la mortalidad es de un 10% empleando donantes de la familia y un 30% si el donante es no emparentado. En la actualidad se están obteniendo también buenos resultados con el uso de sangre de cordón incluso con donantes no idénticos (38-40).

d) Es importante remarcar que el TCPH no corrige la insuficiencia adrenal.

e) No debe usarse en pacientes X-ALD asintomáticos sin evidencia en la RMC de enfermedad inflamatoria, ya que la historia natural indica que la mitad no desarrollará ese fenotipo (41,42).

f) No está indicado el TCPH en las formas cerebrales avanzadas o del adulto (43).

Una vez realizado el trasplante se debe determinar si se mantiene el quimerismo y se normalizan los AGCML. Por otra parte, deben realizarse las RMC y las valoraciones neuropsicológicas cada 6 meses durante los primeros tres años y, posteriormente cada año, ante la posibilidad de pérdida tardía del quimerismo y reactivación de la enfermedad.

Terapia génica. Basados en los resultados esperanzadores del TCPH, N. Cartier y colaboradores, llevaron a cabo

trasplantes autólogos de médula ósea tras corrección génica mediante lentivirus en dos pacientes con ADL en los que no se obtuvo donador compatible para trasplante; observaron disminución de las zonas de desmielinización cerebral, disminución en los AGCML y posterior regresión de las zonas de desmielinización, por la corrección de la β -oxidación peroxisomal después de la transferencia viral, en células hematopoyéticas (36).

A. Pacientes con ADL-X en el Instituto Nacional de Pediatría.

En el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2000 se han tenido diagnosticado 37 familias afectadas con ADL-X (44). Se les realizó el diagnóstico bioquímico mediante la identificación de un caso índice y el posterior estudio ampliado de los familiares que lo aceptaron; esto ha permitido dar un seguimiento estrecho a pacientes afectados en etapas presintomática, quienes son el blanco del presente estudio.

II. JUSTIFICACION.

El tratamiento con TCPH es una de las estrategias terapéuticas que, en base a lo reportado en la literatura médica internacional, modifican la enfermedad de los pacientes con ADL-X e involucro temprano del sistema nervioso central. El presente proyecto incluye la revisión de los casos sometidos a TCPH en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período 2000-2014, su evolución clínica y por imagen de RMC, así como analizar las complicaciones y sobrevida de esta serie de pacientes.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con ADL-X con desmielinización incipiente tratados con TCPH evolucionan con detención de la desmielinización y estabilización de la enfermedad clínica.

IV. OBJETIVOS

A. General

- Conocer las características clínicas, evolución y complicaciones de los pacientes con ADL-X que fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas entre 2000-2014.

B. Específicos

- Conocer el número de casos de ADL-X tratados con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
- Conocer la evolución de los síntomas previos al trasplante de los pacientes con ADL-X trasplantados con células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir las características por RMC de los pacientes con ADL-X pre sintomáticos o sintomáticos tempranos (adrenales y cerebrales) que fueron sometidos al TCPH.
- Conocer la evolución de las zonas de desmielinización en estudios de RMC realizadas antes y después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en los pacientes con ADL-X variedad cerebral infantil.

V. MATERIAL Y MÉTODO

A. Diseño y tipo de estudio:

Descriptivo, observacional. Reporte de casos.

B. Población objetivo:

Pacientes con ADL-X detectados en etapa presintomática con manifestaciones cerebrales incipientes, o pacientes con ADL-X variedad infantil temprana, que

fueron trasplantados con células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2000 a mayo 2014.

C. Cálculo de tamaño de la muestra

Muestreo no probabilístico, por descripción de datos disponibles de acuerdo a los casos que se logren recolectar por la baja incidencia de esta enfermedad, reportada en la literatura médica internacional.

D. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes masculinos con diagnóstico de ADL-X con insuficiencia suprarrenal y manifestaciones tempranas de la variedad cerebral infantil
- b. Pacientes trasplantados con células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría
- c. Pacientes que cuenten con expedientes clínicos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- d. Pacientes con resonancia magnética cerebral antes y después del trasplante

E. Criterios de exclusión.

- a. Pacientes que no cuenten con seguimiento por el servicio de neurología en el Instituto Nacional de Pediatría posterior al trasplante.

F. Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Indicador	Tipo
Edad de inicio	Edad cronológica a la que inician los síntomas	Se calculará restando la fecha de nacimiento de la fecha de inicio de los síntomas	Edad en años y meses	Cuantitativa continua
Antecedente familiar	Evidencia de afección en un familiar con adrenoleucodistrofia en alguna de sus modalidades	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Presente/ ausente	Cualitativa categórica.
Variedad familiar heredada	Variedad de las formas conocidas de adrenoleucodistrofia.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Cerebral infantil Cerebral del adolescente Adrenomielo-neuropatía Cerebral del adulto Olivo ponto cerebelosa Enfermedad de Addison Asintomática	Cualitativa categórica.
Familiar afectado	Integrante de la familia afectado	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Madre Padre Hermano Hermana Tía materna	Cualitativa categórica
Falla escolar	Desempeño escolar académico alterado (reporte de maestro): Disminución del rendimiento escolar respecto al previo inmediato	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con deterioro Sin cambios Con mejoría	Cualitativa ordinal

Agnosia visual	Dificultad para reconocer los estímulos visuales: Alteración de la percepción de las aferencias visuales (falta para identificar figuras o cosas previamente conocidas)	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con deterioro Sin cambios Con mejoría	Cualitativa ordinal
Inatención visual	Dificultad para centrar la atención en objetos o eventos por afección del campo ocular frontal (área 8 de Brodmann) Evidencia clínica de desinterés por el seguimiento de objetos y eventos.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con deterioro Sin cambios Con mejoría	Cualitativa ordinal
Hipoacusia	Falta de respuesta a estímulos auditivos Evidencia clínica o disminución de la respuesta auditiva (prueba con el diapasón)	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con deterioro Sin cambios Con mejoría	Cualitativa ordinal
Agnosia auditiva	Dificultad para reconocer estímulos auditivos Alteración en la percepción de las aferencias auditivas (falta en reconocer estímulos auditivos previamente reconocidos)	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con deterioro Sin cambios Con mejoría	Cualitativa ordinal
Neuropatía periférica	Aparición de cambios atróficos de piel y anexos, trastornos de la sensibilidad superficial y profunda. Cambios neuropáticos a la exploración física neurológica.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con deterioro Sin cambios Con mejoría	Cualitativa ordinal

Deterioro motor	Condición en la que los movimientos precisos y coordinados de las extremidades se encuentran deteriorados Con hiperreflexia, torpeza motora, incoordinación motora, marcha de puntas.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con deterioro Sin cambios Con mejoría	Cualitativa ordinal
Marcha paraparética	Marcha que aparece tras lesión del sistema motor piramidal. El paciente tiene la pierna extendida con el pie en flexión, tiene que levantar la pelvis para levantar el pie haciendo un semicírculo (circunducción)	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con deterioro Sin cambios Con mejoría	Cualitativa ordinal
Crisis convulsivas parciales	Signos y síntomas transitorios compatibles con una actividad neuronal cerebral anormal excesiva e hipersincrónica localizada a un área cortical Evidencia clínica de la presencia de 2 o más crisis parciales.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con aumento Sin cambios Con reducción	Cualitativa ordinal
Crisis convulsivas generalizadas	Signos y síntomas transitorios compatibles con una actividad neuronal cerebral anormal excesiva e hipersincrónica de manera generalizada Evidencia clínica de la presencia de 2 o más crisis convulsivas.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con aumento Sin cambios Con reducción	Cualitativa ordinal
Hiperpigmentación cutánea	Aumento del pigmento cutáneo en especial en tronco y la región genital, secundaria al aumento de ACTH circulante, determinada con la exploración física del paciente.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con aumento Sin cambios Con reducción	Cualitativa ordinal

Insuficiencia suprarrenal	Cuadro clínico debido a la falta de hormonas esteroideas, caracterizada por debilidad, pérdida de peso, náusea, vómito, anorexia, hipotensión, hiperpigmentación cutánea. Evidencia clínica de debilidad, pérdida de peso, náusea, vómito, anorexia, hipotensión, hiperpigmentación cutánea.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Presente/ ausente	Cualitativa nominal
Atrofia óptica	Proceso degenerativo multifactorial del nervio óptico caracterizado por disminución del tamaño del disco óptico y palidez del mismo. Evidencia clínica de afección del nervio óptico.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Con aumento Sin cambios Con reducción	Cualitativa ordinal
Síndrome piramidal	Conjunto de signos y síntomas secundarios al daño en la vía piramidal Cuadro clínico caracterizado por la presencia de hipertonía, espasticidad, clonus y signos piramidales (Hoffman y Babinski)	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Presente/ ausente	Cualitativa nominal
Síndrome extrapiramidal	Conjunto de signos y síntomas compatibles con afección del sistema motor extra piramidal Cuadro clínico caracterizado por la presencia de rigidez, signo de rueda dentada, movimientos coreoatetósicos.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Presente/ ausente	Cualitativa nominal

Síndrome cerebeloso	Conjunto de signos y síntomas compatibles con lesión en la función del cerebelo. Cuadro clínico caracterizado por presentar incoordinación de los movimientos (ataxia) del tronco, de la marcha, dismetría y disdiadococinecia.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Presente/ ausente	Cualitativa nominal
Síndrome frontal	Conjunto de signos y síntomas compatibles con lesión del lóbulo frontal Cuadro clínico caracterizado por presentar el paciente conducta desinhibida, falta de atención, pérdida del control voluntario de esfínteres, aparición de chupeteo, reflejo glabellar, reflejo palmomentoniano, reflejo de prensión.	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Presente/ ausente	Cualitativa nominal
Tomografía axial computada de cráneo	Método imagenológico que utiliza rayos X para crear imágenes transversales de las estructuras intracraneanas	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Lesiones de Dismielinización parietooccipital/ Dismielinización frontal Con aumento Sin cambios Con reducción	Cualitativa categórica Cualitativa ordinal
Potenciales evocados auditivos	Estudio neurofisiológico en donde se estimula la vía auditiva y se registra su respuesta eléctrica por medio de amplificadores colocados en el cuero cabelludo, obteniéndose 5 ondas que representan sitios de relevo de la vía auditiva. Disminución de la amplitud: la respuesta	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Normal Disminución en amplitud Con dispersión	Cualitativa categórica

	<p>obtenida está disminuida en voltaje.</p> <p>Dispersión: ausencia de los componentes normales esperados.</p>			
Resonancia Magnética de cerebro.	<p>Estudio no invasivo que obtiene imágenes de las estructuras cerebrales utilizando imanes y ondas de radio.</p>	<p>Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente</p>	<p>Lesiones de Dismielinización parietooccipital/ Dismielinización frontal</p> <p>Con aumento Sin cambios Con reducción</p>	<p>Cualitativa categórica</p> <p>Cualitativa ordinal</p>
Potenciales evocados visuales	<p>Estudio neurofisiológico en donde se estimula la vía visual y se registra su respuesta eléctrica por medio de amplificadores colocados en el cuero cabelludo.</p> <p>Disminución de la amplitud: la respuesta obtenida está disminuida en voltaje.</p> <p>Dispersión: ausencia de los componentes normales esperados.</p>	<p>Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente</p>	<p>Normal</p> <p>Con disminución en amplitud</p> <p>Con dispersión</p>	<p>Cualitativa categórica</p>
Potenciales evocados somato sensoriales	<p>Estudio neurofisiológico en donde se estimula el sistema sensitivo y se registra la respuesta eléctrica por medio de amplificadores a nivel cutáneo sobre el trayecto medular.</p> <p>Disminución de la amplitud: la respuesta obtenida está disminuida en voltaje.</p> <p>Dispersión: ausencia de los componentes normales esperados.</p>	<p>Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente</p>	<p>Normal</p> <p>Con disminución en amplitud</p> <p>Con dispersión</p>	<p>Cualitativa categórica</p>

Velocidades de conducción nerviosa	<p>Estudio neurofisiológico el cual determina la velocidad de conducción nerviosa mediante el registro de la respuesta a estímulos eléctricos en dos sitios distintos de estimulación midiendo la diferencia en tiempo de respuesta y la relación entre la distancia entre dos puntos.</p> <p>Patrón axonal: disminución de la amplitud.</p> <p>Patrón desmielinizante: alteración de la latencia y bloqueo de la conducción nerviosa.</p>	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Normal Axonal Desmielinizante Mixta	Cualitativa categórica
Electroencefalograma	<p>Estudio neurofisiológico que registra la actividad eléctrica amplificada de electrodos colocados en el cuero cabelludo.</p> <p>Encefalopático: lentificación focal y/o generalizada</p> <p>Paroxístico: Presencia de puntas y ondas agudas en forma focal o generalizada.</p>	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Normal Encefalopático Paroxístico	Tipo cualitativa categórica
Estado final del paciente	Condición física del paciente por valoración clínica	Se obtendrá la información con los datos consignados en la historia clínica del expediente del paciente	Vivo sin progresión Vivo con progresión Muerte	Cualitativa categórica

- G. Instrumentos de medición.
 - a. Expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
 - b. Hoja de recolección de datos de pacientes con ADL-X con TCPH en el Instituto Nacional de Pediatría elaborada específicamente para este estudio (anexo 1).

- H. Diseño de intervención.

Se revisarán cada uno de los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes con ADL-X, que hayan sido sometidos a TCPH en el Instituto Nacional de Pediatría, durante el período comprendido de enero 2000 a marzo de 2014 y se recabarán los datos requeridos en la Hoja de recolección de datos de pacientes. (Anexo 1).

Con los datos recolectados, se creará un archivo digital como base de datos para su posterior descripción detallada.

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio de apega a lo estipulado en la declaración de Helsinki en donde el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Al ser un estudio retrospectivo que contempla la revisión de expedientes clínicos, es considerado sin riesgos lo cual se encuentra asentado en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. En todo momento se resguardará la identidad de las familias y sujetos evaluados, manteniéndose la confidencialidad de los datos.

VII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Revisión de la literatura	X						
Desarrollo del protocolo	X						
Evaluación y aprobación por el comité académico						X	
Recolección de datos		X	X	X	X		
Realización de análisis							X
Resultados							X

VIII. PRESUPUESTO

Recursos materiales

Papelería

Artículos

Computadora

Transporte

Alojamiento

Alimentación

IX. FACTIBILIDAD

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con los recursos necesarios tanto materiales como humanos para poder realizar el presente estudio.

X. RESULTADOS.

De las 37 familias estudiadas, se identificaron a 6 pacientes en etapa pre sintomática, siendo estos evaluados semestralmente y considerados candidatos a trasplante al momento de inicio de la desmielinización, a uno de ellos se le realizó terapia génica como tratamiento de investigación en estados Unidos de Norte América. Cuatro pacientes acudieron en fase sintomática temprana de los cuales en uno de ellos no se obtuvo donador compatible con la progresión de la enfermedad y fallecimiento; en otro por motivos religiosos de los padres no aceptaron la realización del trasplante y el paciente dejó de asistir a la institución. El tercer y cuarto pacientes si se trasplantaron.

En siete pacientes se realizó el procedimiento, de los cuales se resumen las características demográficas, clínicas y radiológicas en el anexo 2.

Caso 1.

Paciente originario de Veracruz, producto de la cuarta gesta de madre de 32 años y padre de 38 años, embarazo normoevolutivo, parto sin complicaciones, con neurodesarrollo normal, dos hermanos de 10 y 7 años fallecidos por ADL-X con variedad cerebral infantil y un hermano sano.

A los 4 años de edad, mediante determinación de (AGCML) se realiza el diagnóstico de ADL-X en etapa presintomática. Durante el seguimiento se evidencia desmielinización parietooccipital, por lo que se considera TCPH, se realizan estudios neurofisiológicos.

Electroencefalograma: con asimetría por mayor voltaje en hemisferio derecho, brotes de ondas lentas 1 a 2 segundos y alteración subcortical occipito-central izquierda.

Potenciales evocados visuales: Dispersión de respuesta cortical de ojo derecho

Potenciales evocados auditivos sin alteraciones.

Potenciales evocados somatosensoriales: Tibial posterior: con severa disminución en amplitud de predominio izquierdo. Mediano derecho: disminución en amplitud del 30% respecto al contralateral.

Se realiza trasplante a los 5 años 6 meses de edad, siendo donador el hermano no afectado. Durante el seguimiento neurológico al año después del trasplante se documenta progresión de la desmielinización y pérdida de la quimera, por lo que se programa un segundo trasplante a los 6 años 9 meses de edad. En las evaluaciones posteriores clínicamente se identifica atrofia óptica, síndrome piramidal, síndrome frontal. En el seguimiento radiológico se realiza una resonancia magnética la cual se reporta sin evidencia de lesiones desmielinizantes activas.

Durante el seguimiento hematológico se identifica enfermedad de injerto contra huésped (EICH), con afección a piel, sistema digestivo además de trombocitopenia, falleciendo 60 días posteriores al segundo trasplante por sangrado de tubo digestivo masivo.

Caso 2.

Paciente Originario de Huixquilucan Estado de México, producto de la novena gesta, de madre de 39 años, la cual cursa con embarazo normoevolutivo, con neurodesarrollo normal. Es referido al INP a los 6 años de edad, por probable insuficiencia suprarrenal, por vómito, náusea, astenia y adinamia, hiperpigmentación, por lo cual se refiere a neurología con la finalidad de descartar ADL-X, realizándose diagnóstico por determinación de AGCML, asimismo se realiza estudio a los familiares encontrándose dos hermanas portadoras, 4 sanas, 2 hermanos sanos.

Un año después presenta lesiones desmielinizantes, alteraciones en la marcha y coordinación, sin alteración en las gnosias. En los estudios de imagen se reportan lesiones desmielinizantes subcorticales, hemisferios cerebelosos, mesencéfalo, periventriculares y otras subcorticales de predominio regiones frontales, sin desmielinización activa.

En los estudios neurofisiológicos correspondientes al abordaje de la extensión de la enfermedad se reporta electroencefalograma con lentificación generalizada.

Potenciales evocados visuales normales

Potenciales evocados auditivos: discreta prolongación del intervalo I-V izquierdo

Potenciales somato sensoriales: Disminución del 70% del potencial tálamo cortical

Se inicia abordaje multidisciplinario para la realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el cual se lleva a cabo a la edad de 7 años 8 meses de cordón compatible.

Durante el seguimiento neurológico se describe clínicamente sin progresión de la enfermedad, asimismo los estudios de imagen posteriores no reportan progresión de las lesiones desmielinizantes.

En el seguimiento hematológico se describen hallazgos compatibles con EICH, falleciendo posteriormente por sepsis grave, choque séptico.

Caso 3.

Paciente que es originario y radica en Veracruz, producto de la sexta gesta de madre de 38 años al embarazo, normo evolutivo, finalizado de pretérmino a las 36 semanas de gestación, sin complicaciones, egresado como sano, con antecedente de 4 hermanos fallecidos por adrenoleucodistrofia variedad cerebral infantil y un hermano de 18 años sano. El diagnóstico se realiza a los 2 años 2 meses de edad, mediante determinación de AGCML.

A los 5 años 7 meses de edad presenta hiperpigmentación, insuficiencia adrenal, en estudios de resonancia magnética se describen lesiones desmielinizantes parietooccipitales, hiperintensidad en cuerpo y esplenio del cuerpo calloso. Se realizan estudios neurofisiológicos reportándose potenciales evocados visuales dentro de límites normales, se realiza preparación para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el cual se realiza a los 6 años 1 mes de edad, siendo el donador su hermano mayor sano.

Durante el seguimiento neurológico se describe exploración neurológica normal, en el seguimiento radiológico por resonancia magnética no se reporta progresión de las lesiones desmielinizantes.

En el seguimiento Hematológico se reporta EICH ojo, hepático crónico, pulmonar activo, EICH piel remitido. Encontrándose hasta la actualidad en tratamiento con terapia inmunosupresora, sin progresión de la enfermedad.

Caso 4.

Originario de Cuautitlán Estado de México, producto de la segunda gesta de madre de 30 años, normoevolutivo, finalizado vía abdominal a las 39 semanas, sin complicaciones con posterior neurodesarrollo normal, con antecedentes familiares positivos siendo afectados tío y primo por línea materna de ADL-X variedad cerebral infantil. Se realiza determinación de AGCML y estudio molecular diagnosticándose la enfermedad al año y cinco meses de edad así como a dos tías portadoras de la misma.

A los 5 años de edad, se identifican signos de insuficiencia suprarrenal, se realizan estudios complementarios encontrándose en resonancia magnética zona focal de desmielinización en el esplenio del cuerpo calloso y en estudio posterior mayor extensión en lesión en esplenio y sustancia blanca peri atrial. En los estudios neurofisiológicos el electroencefalograma con lentificación generalizada, potenciales evocados visuales y auditivos normales, potenciales evocados somato sensoriales con Disminución en amplitud y prolongación de la latencia en ambos nervios tibiales, prolongación de la latencia y disminución en la amplitud para nervio mediano izquierdo. Previo estudio multidisciplinario, se realiza trasplante a los 5 años 7 meses, con células procedentes de cordón compatible.

Durante el seguimiento neurológico se encuentra sin signos sugestivos de progresión de la enfermedad, coincidente con la imagen de resonancia magnética de control en donde no se observa progresión de la desmielinización.

En el seguimiento hematológico se identifica EICH a pulmón crónico, afección a piel grado II, gastrointestinal grado II, colitis neutropénica, desarrollando posteriormente neumonía nosocomial, infección de catéter, con evolución desfavorable por las complicaciones infecciosas falleciendo por choque séptico de foco pulmonar.

Caso 5.

Paciente originario de Zacatecas, residente en el Estado de México, producto de la primera gesta de madre de 19 años, normoevolutivo, finalizado de término vía cesárea sin complicaciones. Se refiere neurodesarrollo normal hasta los 3 años de edad, en donde inicialmente presenta alteraciones visuales, a los 6 años 8 meses de edad presenta falla escolar, agnosia visual, inatención visual, neuropatía periférica, deterioro motor, crisis epilépticas, atrofia óptica. Es estudiado en el extranjero donde se realiza el diagnóstico mediante estudio molecular, y referido a éste Instituto para recibir tratamiento.

El estudio de imagen inicial muestra lesiones desmielinizantes parietooccipitales. En los estudios neurofisiológicos el electroencefalograma con lentificación generalizada, los potenciales evocados visuales con severa alteración por dispersión en la respuesta cortical bilateral, los potenciales evocados auditivos muestran alteración de la vía auditiva en tallo alto, aferencia derecha, pérdida relación V/I; los potenciales somatosensoriales muestran disminución en la amplitud del nervio tibial derecho.

Se realiza trasplante a los 7 años de edad, siendo donador el hermano menor sano. En el seguimiento Neurológico persiste con la afección de la vía visual bilateral, sin otras manifestaciones. El seguimiento Hematológico no reporta EICH, ni complicaciones. La evolución del paciente, hasta su última valoración por clínica y estudios de imagen, es sin progresión de la enfermedad

Caso 6.

Paciente originario de Guanajuato, producto de la segunda gesta, embarazo y parto sin complicaciones, con neurodesarrollo normo evolutivo, con antecedente de un hermano afectado con adrenoleucodistrofia variedad cerebral infantil. Realizándose el diagnóstico en otra institución al año de edad.

A los 4 años desarrolla insuficiencia suprarrenal, falla escolar, síndrome frontal, al iniciar abordaje complementario se detectan por resonancia magnética lesiones en sustancia blanca peritrigonal y esplenio del cuerpo calloso con desmielinización activa, quiste aracnoideo temporal por lo que es referido para tratamiento a el

INP, siendo trasplantado a los 5 años 4 meses, con células procedentes de doble cordón.

En el seguimiento neurológico no se encuentra evidencia de progresión de la enfermedad.

Durante el seguimiento hematológico desarrolla mucositis grado II, parasitosis intestinal, micosis cutánea, colitis neutropénica. Falleciendo por choque cardiogénico, como complicación de sepsis abdominal.

Caso 7.

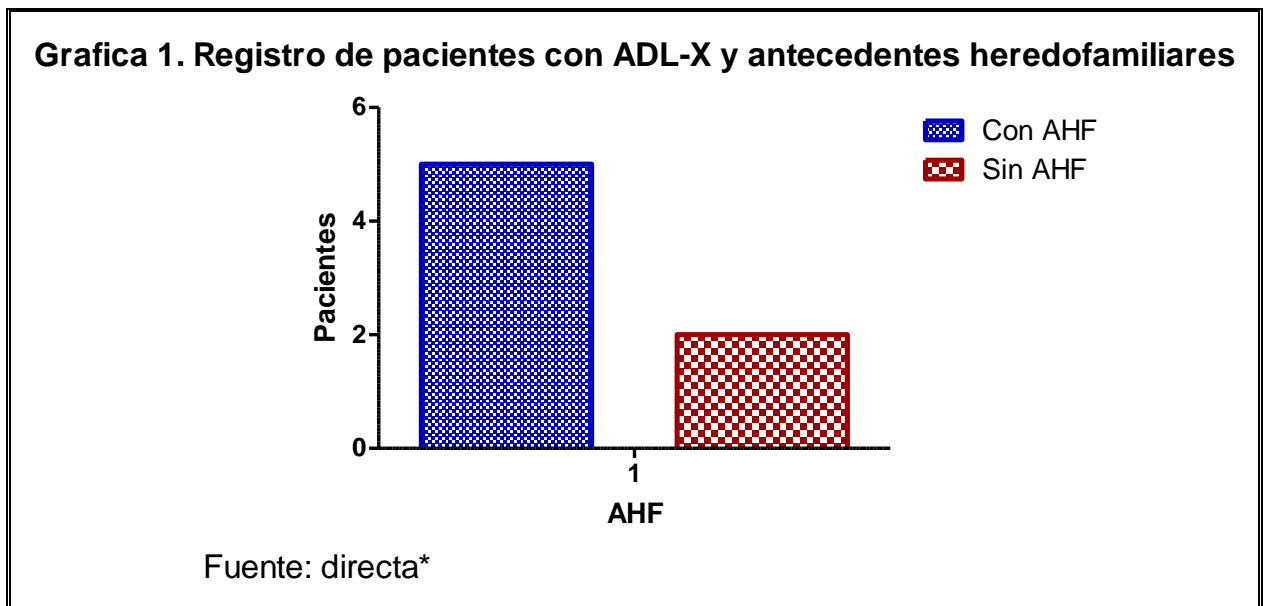
Originario de San Luis Potosí, producto de la primera gesta de madre de 26 años, padre 42, embarazo normoevolutivo, finalizado de término vía vaginal, sin complicaciones, neurodesarrollo normal. A los 8 años de edad, presenta falla escolar, inatención visual, marcha paraparética, síndrome piramidal, síndrome frontal, crisis convulsivas generalizadas. Abordándose en su lugar de origen confirmándose el diagnóstico con la cuantificación de AGCML y posteriormente mediante estudio molecular. Se envía al INP para realización de trasplante y durante su estudio se documentan por resonancia magnética lesiones desmielinizantes parietooccipitales y temporo-ocipitales. En electroencefalograma Actividad de base con lentificación en hemisferio izquierdo en regiones central, parietal y occipital. Sin actividad paroxística. En los potenciales evocados visuales se describe prolongación de las latencias de forma bilateral, con disminución de la amplitud de la respuesta en ojo izquierdo. Los potenciales evocados auditivos con pérdida de la relación V/I izquierda, alteración de la vía auditiva a nivel mesencéfalo. Se realiza abordaje multidisciplinario concluyéndose es candidato para trasplante el cual se realiza a la edad de 11 años 6 meses, siendo la madre la donadora. En el seguimiento por neurología se encuentra Dificultad para la deambulaci3n, hemiparesia derecha, sospecha de progresi3n de desmielinizaci3n. El seguimiento hematol3gico reporta EICH a piel grado1, EICH intestinal grado 1, sospecha EICH ocular.

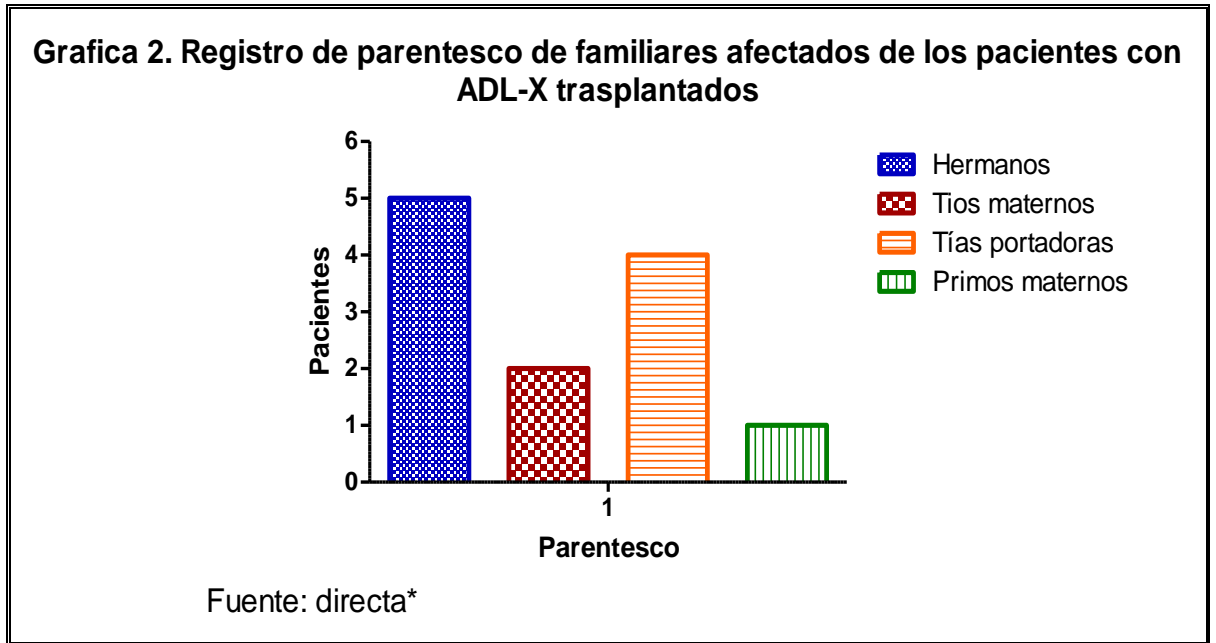
Se encuentra en estudio para valorar la posible progresi3n de la desmielinizaci3n.

XI. DISCUSIÓN.

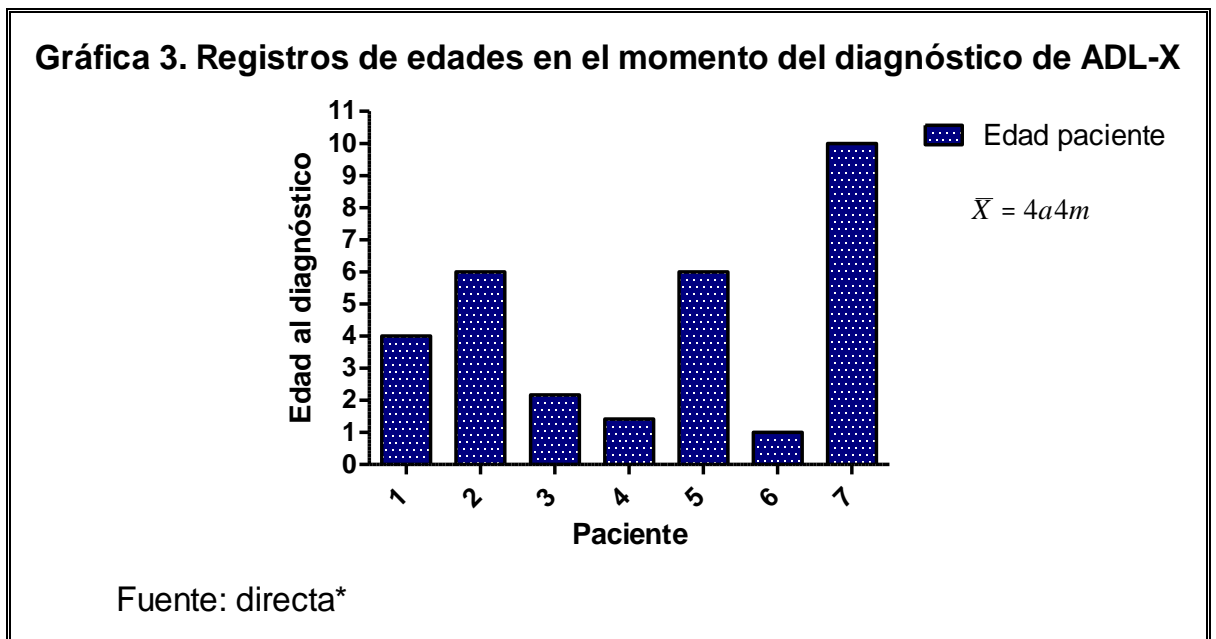
En el Instituto Nacional de Pediatría a partir del año 2000 al año 2014, se realizaron 8 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, a pacientes con ADL-X diagnosticados por determinación de AGCML y estudio molecular.

De los 7 pacientes trasplantados 5 de ellos tenían antecedentes heredofamiliares positivos adrenoleucodistrofia (ADL-X). (Gráficas 1 y 2).



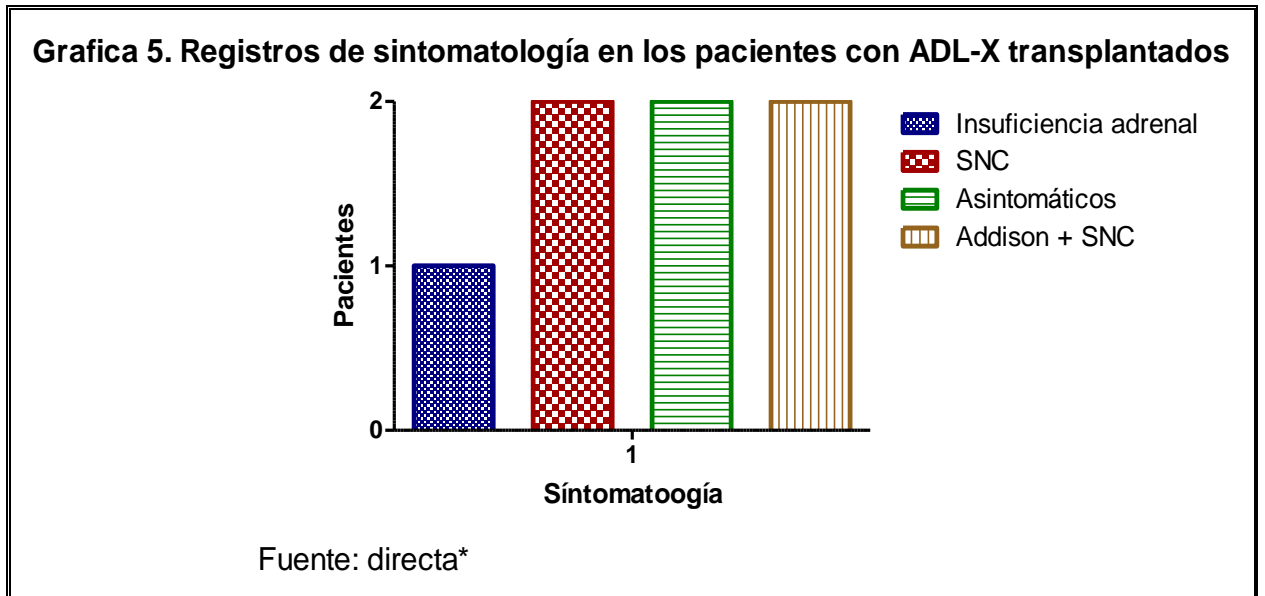
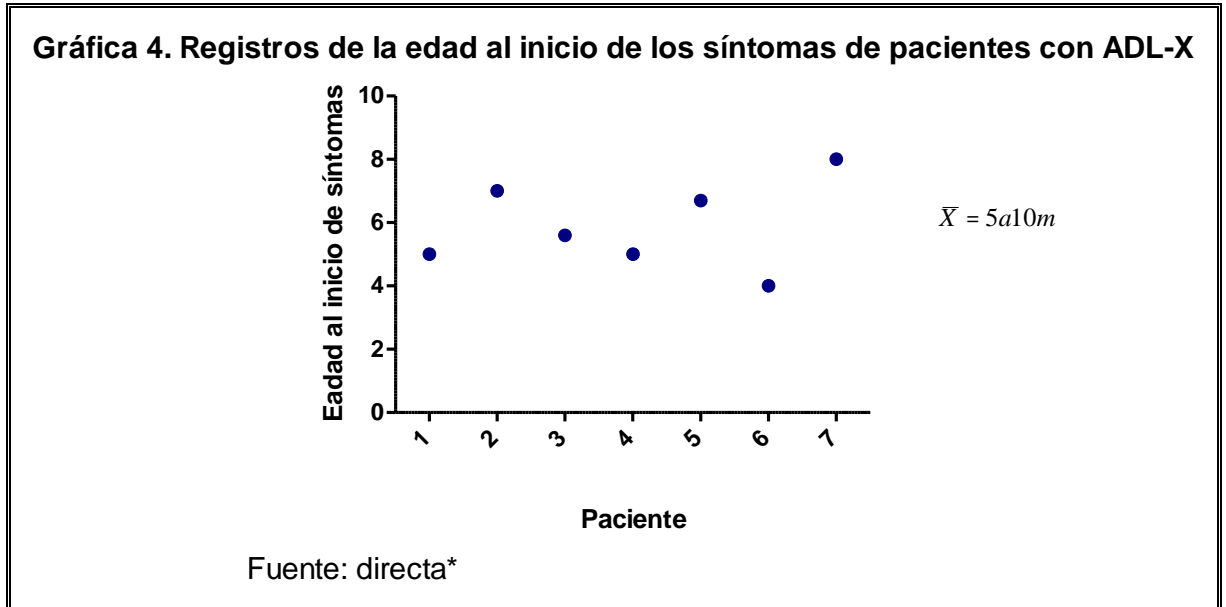


La edad de diagnóstico osciló entre 1 y 10 años, con un promedio de 4 años y 4 meses. (Gráfica 3).



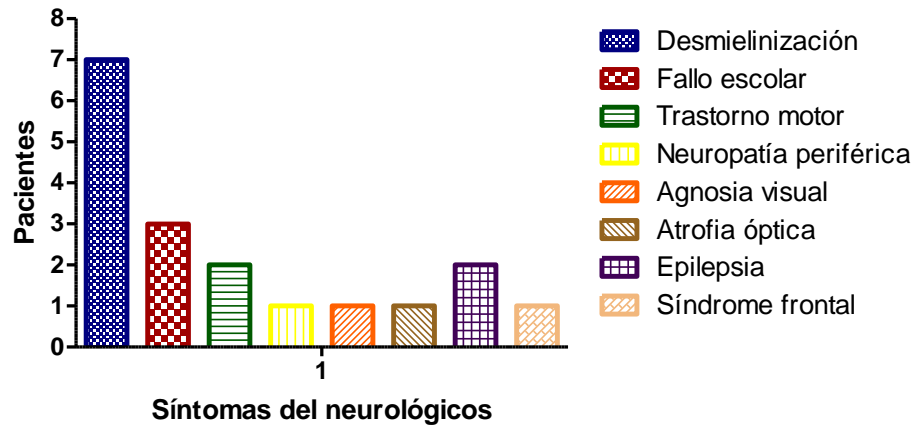
El inicio de la sintomatología tuvo un rango de edad de los 4 a los 8 años, con un promedio de 5 años con 10 meses, y se caracterizó por

insuficiencia suprarrenal y síntomas secundarios a desmielinización como se muestra en las siguientes gráficas. (Gráfica 4 y 5)



Los síntomas de daño al sistema nervioso central correspondieron a demielinización, falla escolar, agnosia visual, neuropatía periférica, deterioro motor, crisis epilépticas, atrofia óptica y síndrome frontal.

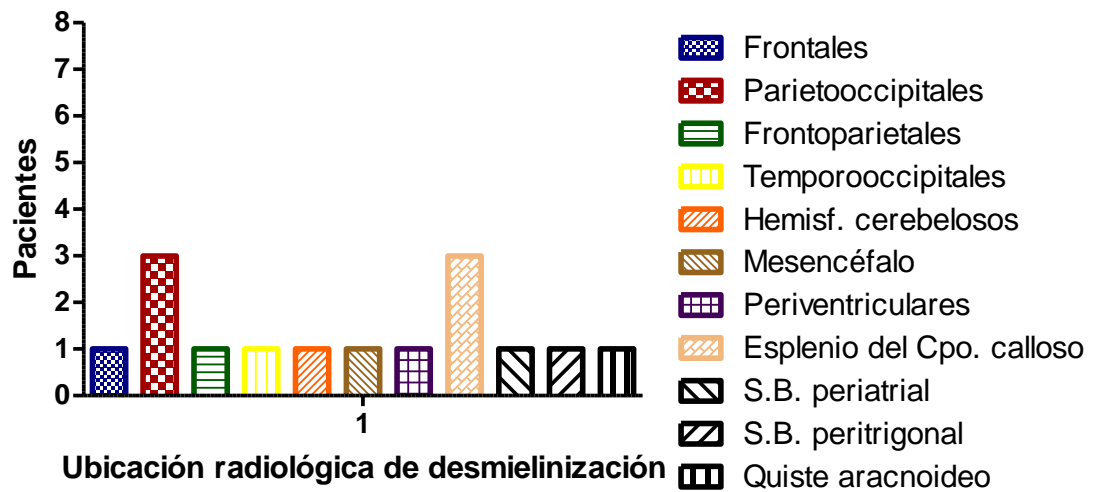
Gráfica 6. Registros de síntomas neurológicos en pacientes con ADL-X trasplantados



Fuente: directa*

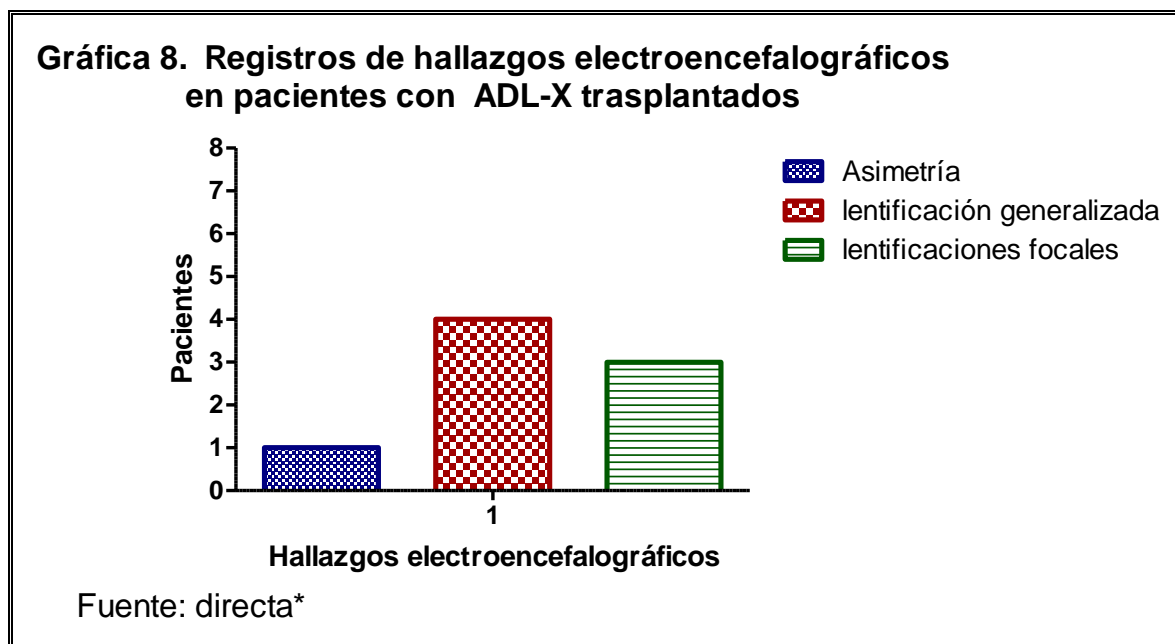
Los hallazgos de resonancia magnética fueron desmielinización en regiones frontales, parietooccipitales, frontoparietales, temporooccipitales, hemisferios cerebelosos, mesencéfalo, periventriculares, esplenio del cuerpo caloso, sustancia blanca periatral y peritrigonal.

Gráfica 7. Registros de hallazgos en resonancia magnética de encéfalo en pacientes con ADL-X trasplantados al inicio de los síntomas neurológicos



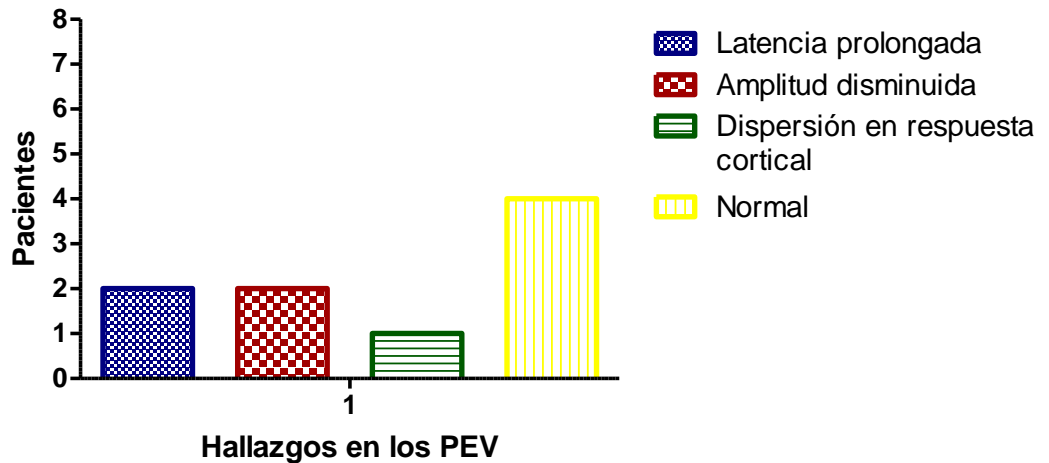
Fuente: directa*

Los hallazgos electroencefalográficos fueron asimetría de voltaje, lentificación generalizada ó focal.



Los resultados de los potenciales evocados visuales mostraron latencias prolongadas, amplitud disminuida y dispersión en la respuesta cortical.

Gráfica 9. Registros de hallazgos en los potenciales evocados visuales en pacientes con ADL-X trasplantados

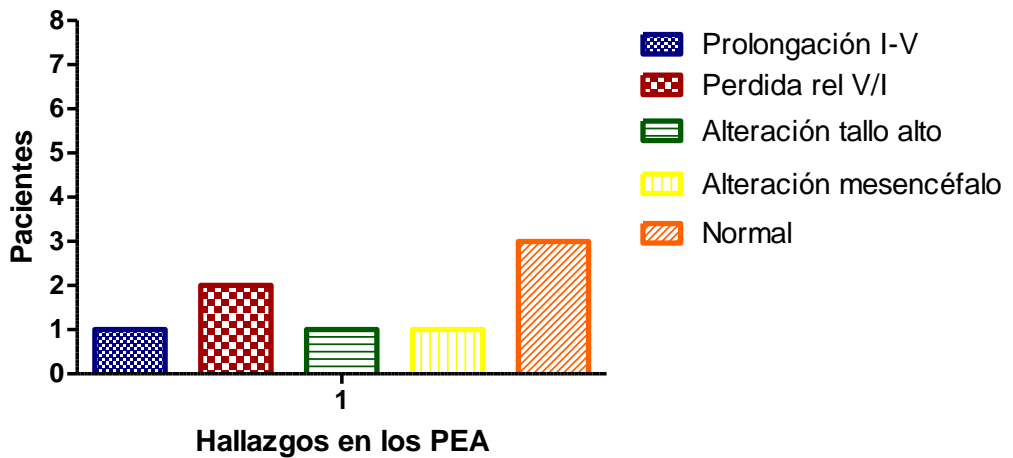


Fuente: directa*

Los resultados de los potenciales evocados auditivos mostraron prolongación del intervalo I-V, pérdida de la relación V/I, alteraciones de tallo alto y alteraciones en mesencéfalo.

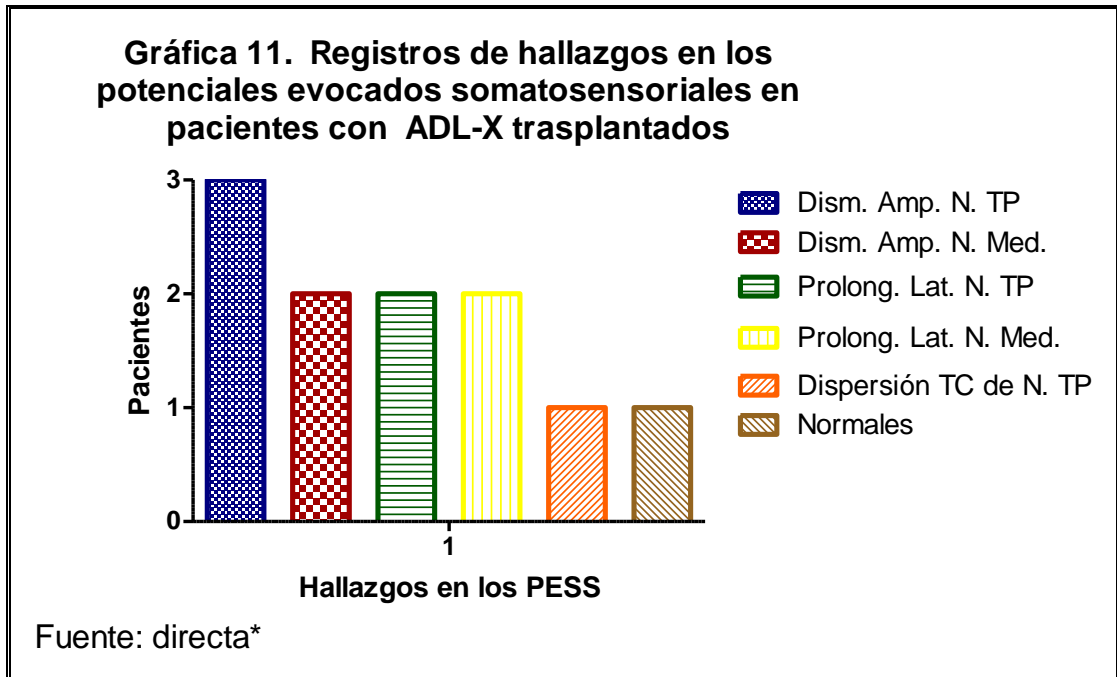
Los estudios normales se identificaron en pacientes presintomáticos.

Gráfica 10. Registros de hallazgos en los potenciales evocados auditivos en pacientes con ADL-X trasplantados

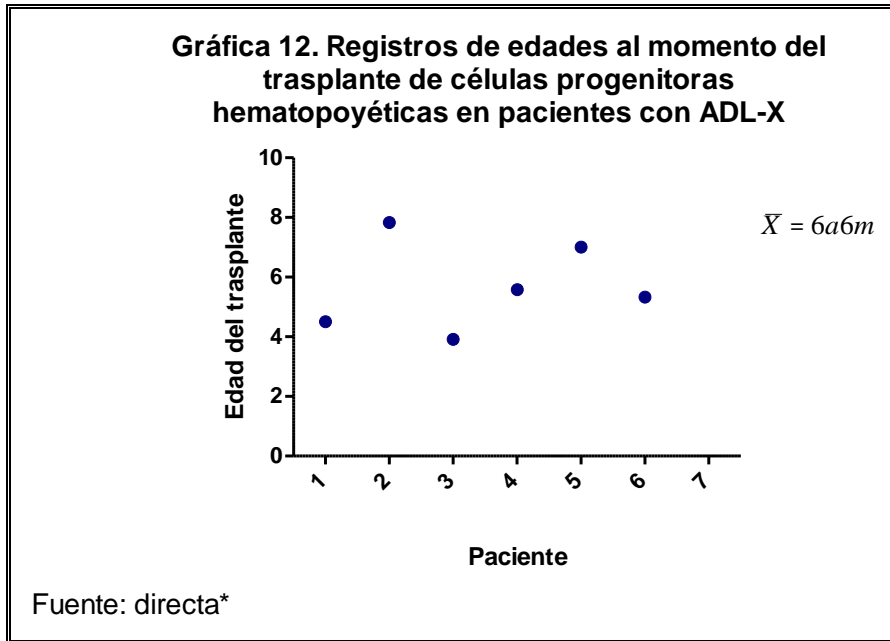


Fuente: directa*

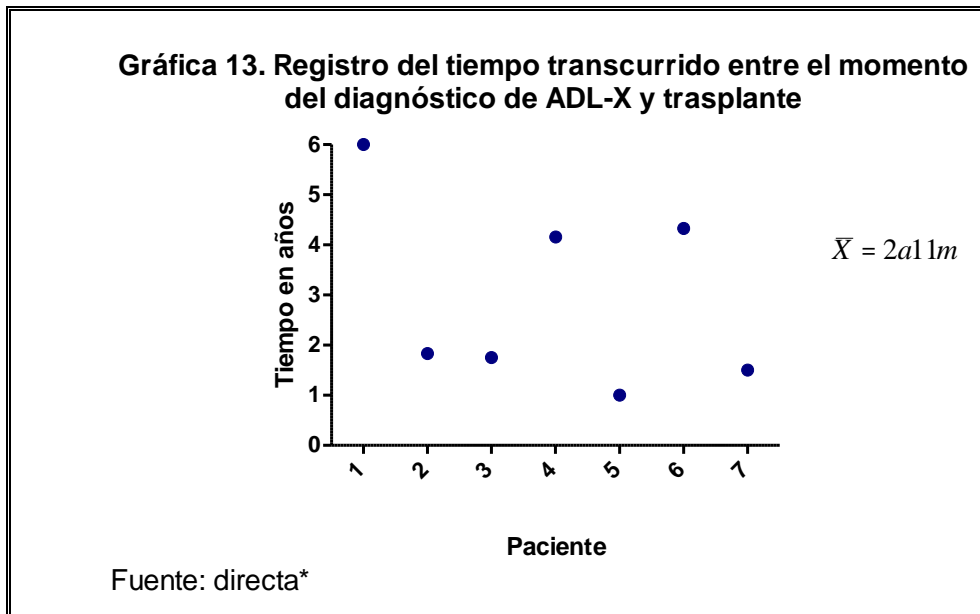
Los resultados de los potenciales evocados somatosensoriales mostraron disminución de la amplitud y prolongación de las latencias de los nervios tibial posterior y medianos, así como dispersión tálamo-cortical del nervio tibial posterior.



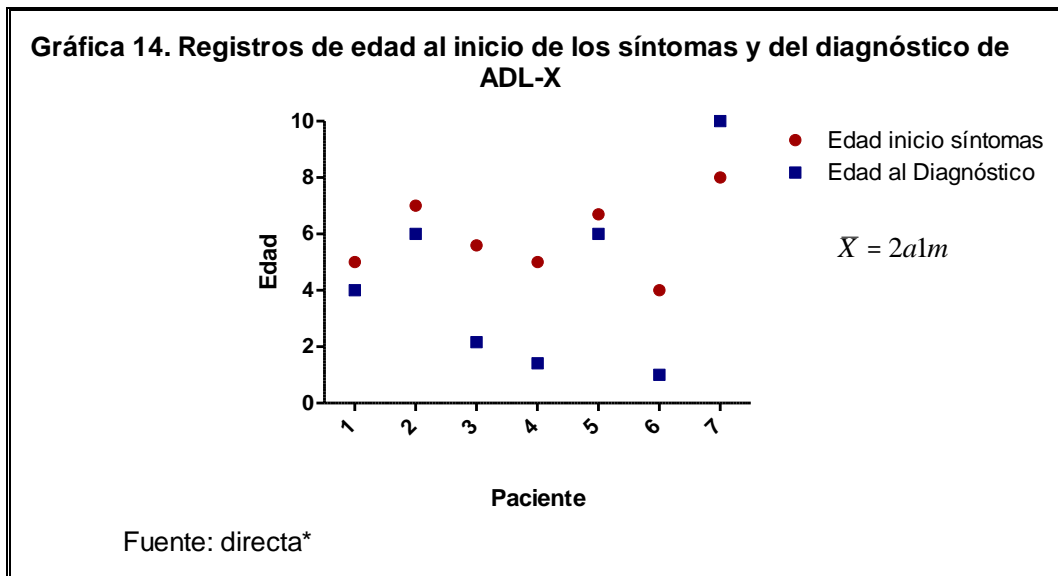
Las edades al momento del trasplante variaron desde los 3 años con 11 meses hasta los 11 años con 6 meses, con una media de 6 años con 6 meses. (Gráfica 12)



El tiempo que transcurrió desde el momento del diagnóstico hasta el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas osciló desde el año hasta los 6 años del diagnóstico, con una media de 2 años y 11 meses. (Gráfica 13)

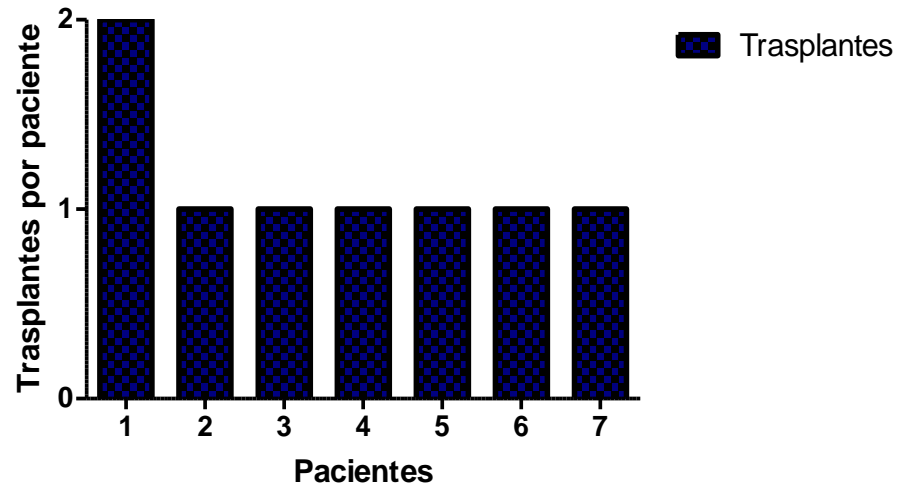


Las indicaciones para el trasplante de las células progenitoras hematopoyéticas fueron etapas tempranas de la enfermedad con sintomatología y desmielinización incipientes. Se registró el tiempo transcurrido entre la edad de cada paciente al momento del diagnóstico así como la edad de inicio de los síntomas, con un tiempo promedio de 2 años y 1 mes en 5 pacientes. En 2 pacientes se realizó el diagnóstico después del inicio de la sintomatología. (Gráfica 14)



Los 8 trasplantes fueron realizados en 7 pacientes. En el paciente del caso número 1, durante el seguimiento neurológico se encontraron signos de radiológicos de progresión de la enfermedad por la presencia de zonas de desmielinización perdida del quimerismo, por lo que un año después del primer trasplante se realizó un segundo trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (Gráfica 15).

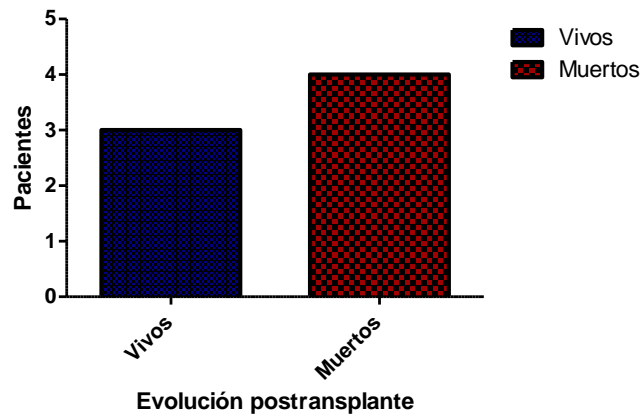
Gráfica 15 . Registros de trasplantes en pacientes con ADL-X



Fuente: directa*

Hasta el día 1 de marzo del 2015, se registraron tres pacientes vivos y cuatro muertos en fechas posteriores al trasplante. (Gráfica 16)

Grafica 16. Registros de sobrevida de pacientes con ADL-X a los 4 años posteriores al trasplante

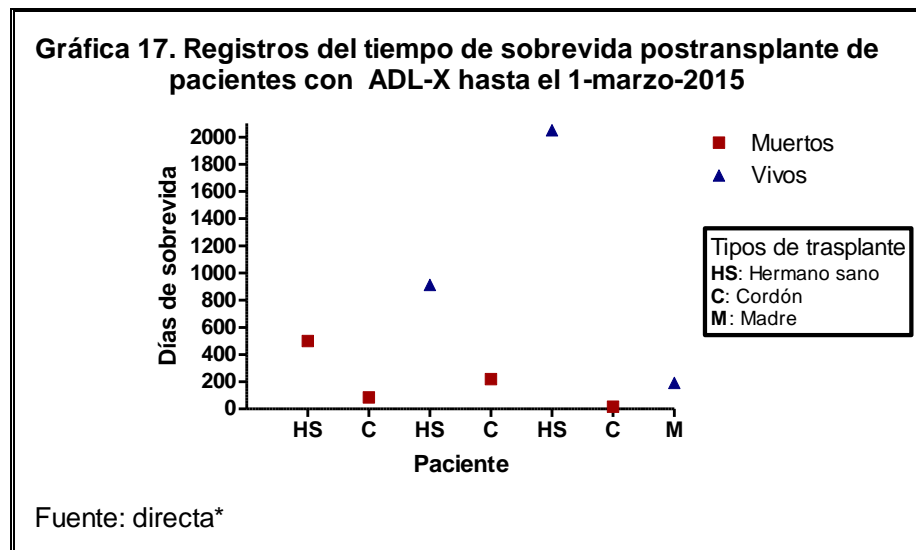


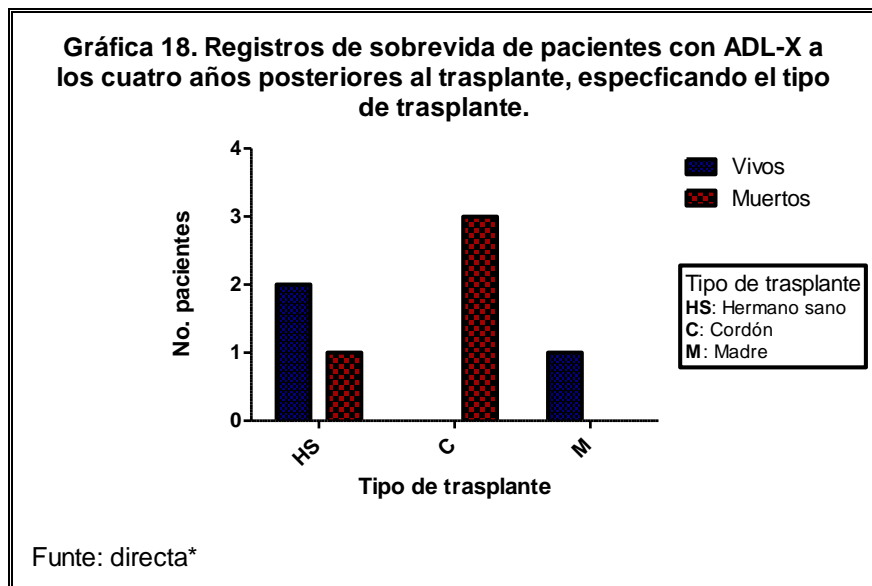
Fuente: directa*

El origen de las células progenitoras utilizadas en los pacientes que fallecieron fue para tres pacientes se obtuvieron células de cordón umbilical compatible, en uno de ellos el donador fue el hermano mayor sano.

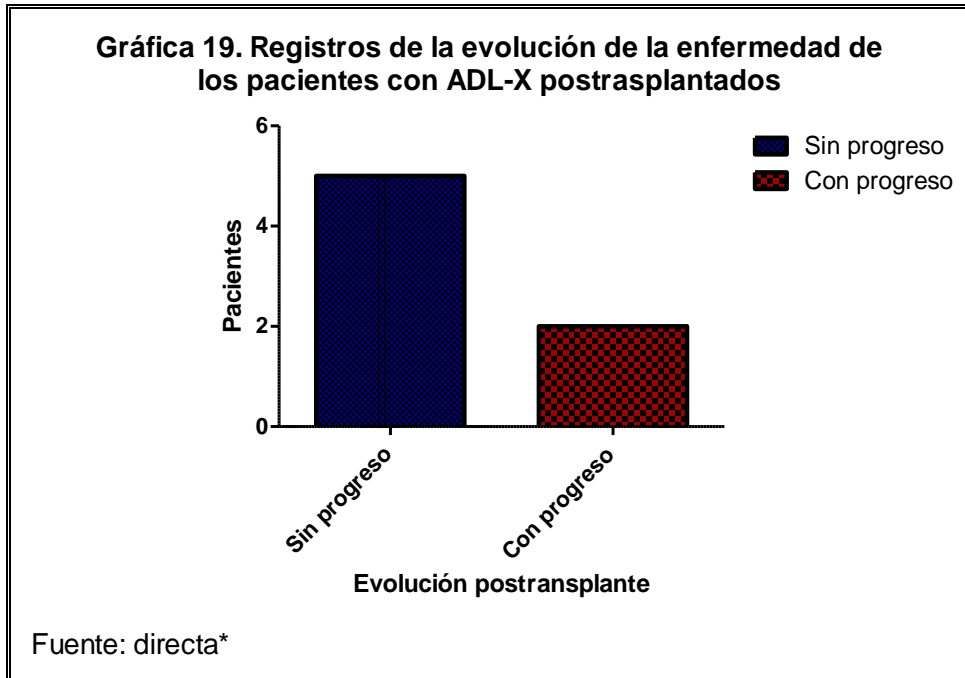
De los pacientes vivos a dos de ellos se trasplantaron células de un hermano sano y al último paciente se trasplantó células de la madre por no contar con donadores ni cordón compatible e inminente progresión de la enfermedad cerebral.

Se observó que la sobrevivida de los pacientes fue distinta en relación al tipo de trasplante, con mortalidad temprana en los pacientes trasplantados con células progenitoras hematopoyéticas de cordón, con 84, 220 y 17 días, en comparación a aquellos que recibieron el trasplante de hermanos sanos, con 500, 912 y 2050 días de sobrevivida y de 192 días en el paciente que recibió trasplante de la madre. (Gráficas 17 y 18)

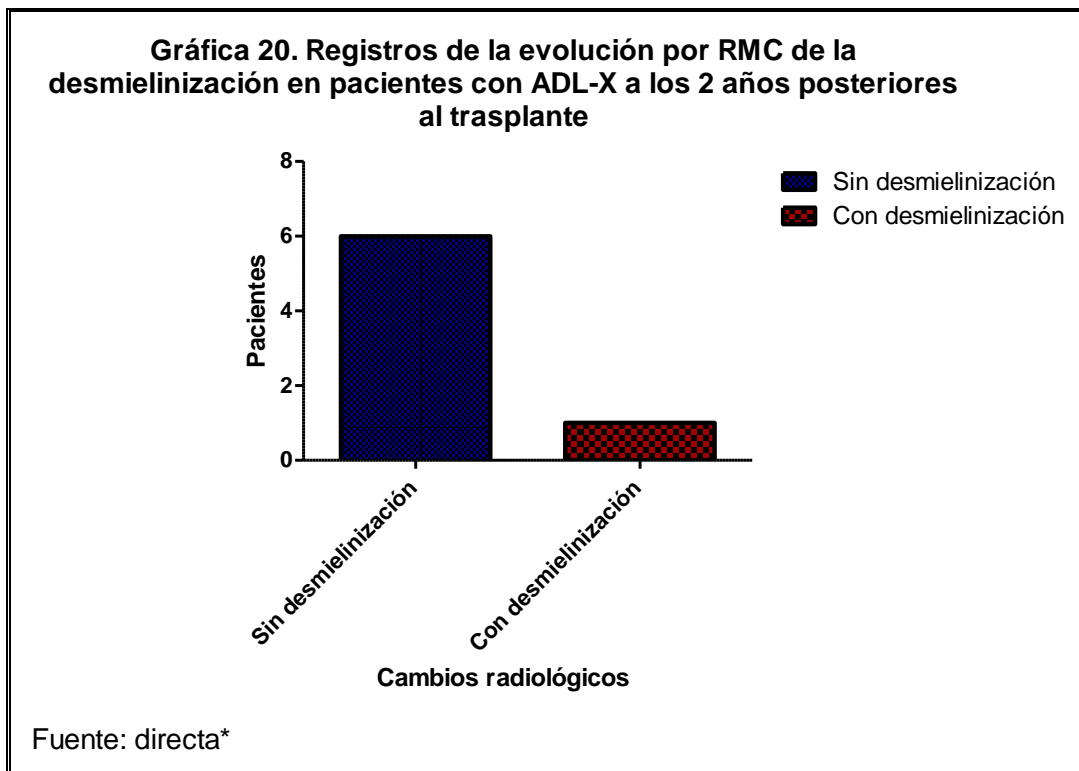




Se registró la progresión de la enfermedad en dos pacientes postrasplantados y detención de la progresión de la enfermedad en cinco casos, considerando los registros de seguimiento de la consulta externa por neurología, en donde se refiere que los síntomas previos al trasplante se mantienen sin cambios, esto definido como detención de la progresión mediante la evaluación clínica. En ninguno de estos cinco pacientes se agregaron otros síntomas de los descritos en nuestros criterios como progresión de la enfermedad. (Gráfica 19)

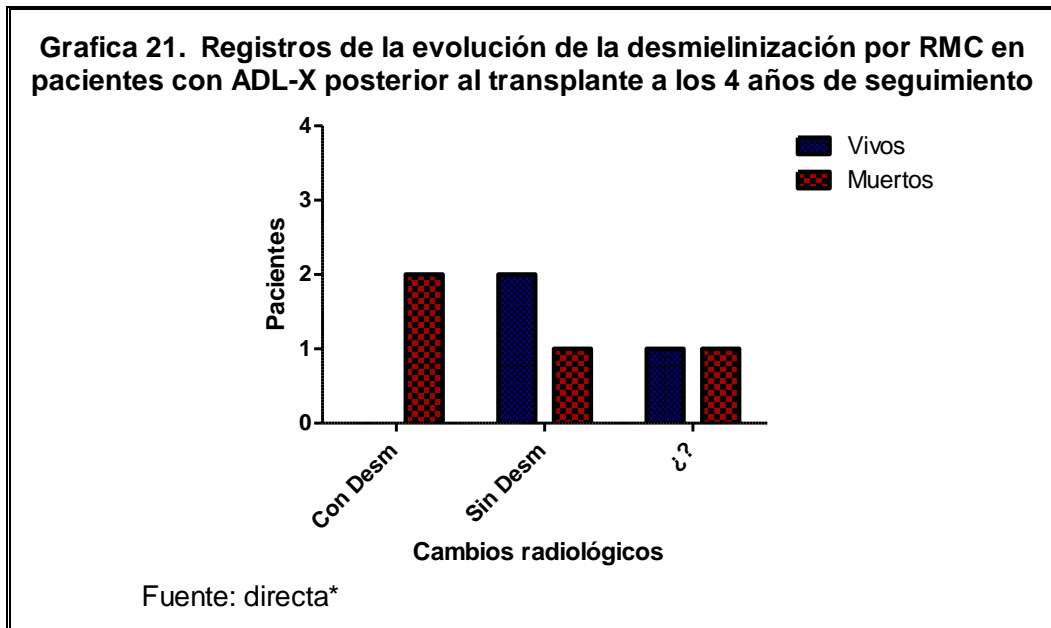


El seguimiento por resonancia magnética es el método ideal para evaluar la progresión subclínica. En 6 pacientes, el estudio de control semestral y hasta por dos años posteriores al procedimiento no mostraron zonas de desmielinización activa. (Gráfica 20)

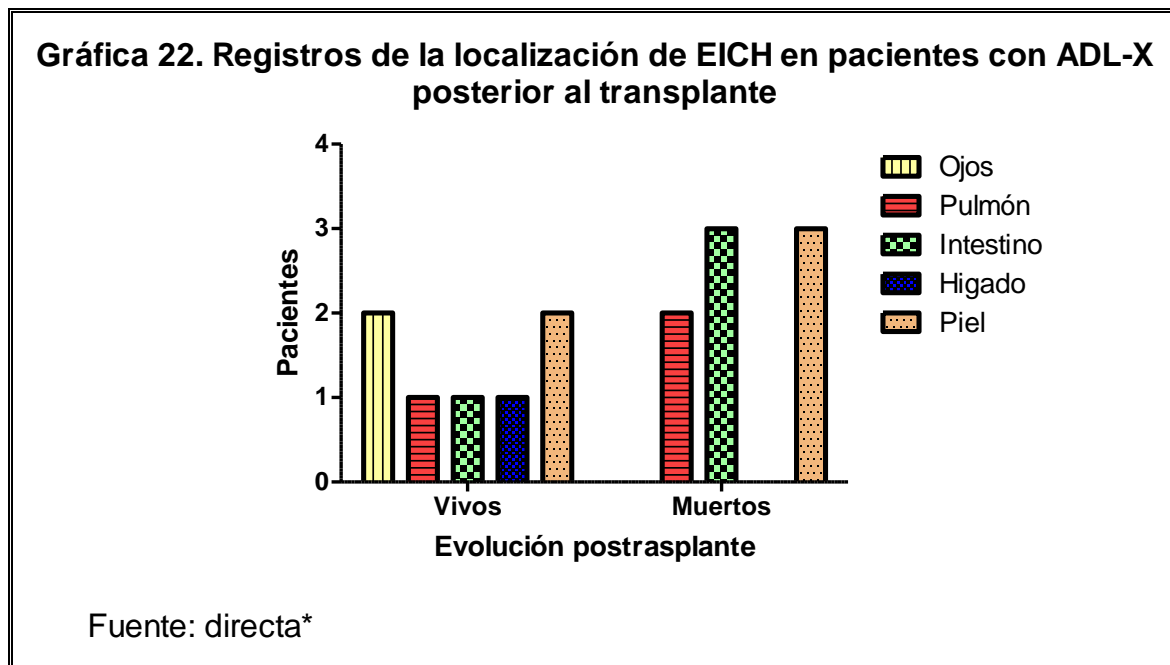


De los tres pacientes que actualmente se encuentran vivos, con seguimiento neurológico clínico y con estudio de resonancia magnética, dos de ellos no han mostrado signos clínicos ni por imagen de progresión de la enfermedad a los 4 años posteriores al trasplante.

Un paciente falleció en las primeras semanas post trasplante por lo que no se pudo documentar la estabilización de la enfermedad. En un paciente con seguimiento a 6 meses, se identificó dificultad para la marcha y hemiparesia derecha y se encuentra en proceso de evaluación para determinar la progresión radiológica de la enfermedad. (Gráfica 21)

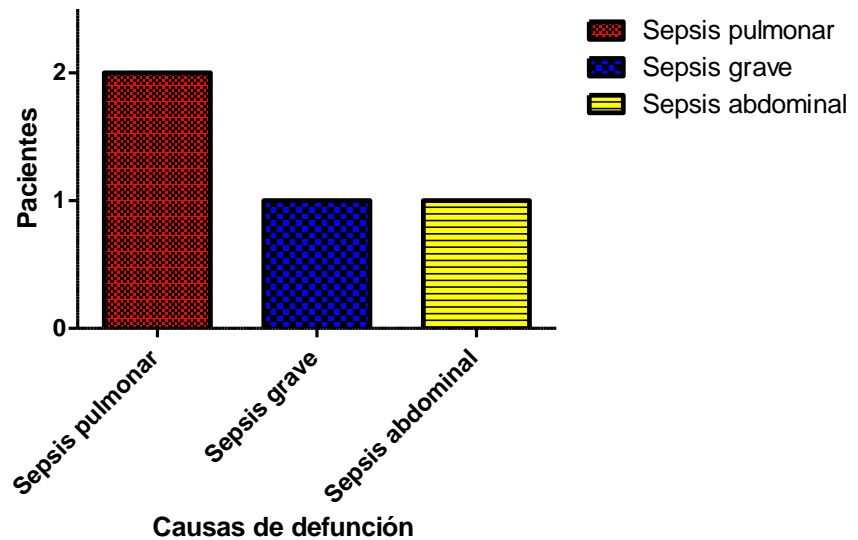


La principal complicación identificada fue la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), con afección predominante a piel, seguida tracto digestivo, pulmón, ojos e hígado. (Gráfica 22)



La principal causa de mortalidad de los 4 pacientes fueron las complicaciones infecciosas, éstos pacientes fallecieron entre los 60 días y 3 años posteriores al trasplante. (Gráfica 23)

Gráfica 23. Registro de causas de defunción de pacientes con ADL-X posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.



Fuente: directa*

XII. CONCLUSIONES.

La ADL-X es una enfermedad genética recesiva ligada al X, en esta serie 7/9 pacientes tenían antecedentes heredofamiliares positivos, 6 de los pacientes fueron identificados en fase presintomática, lo cual es ideal cuando se planea un tratamiento invasivo con elevada morbimortalidad como el TCPH.

Los pacientes que sobrevivieron la fecha son aquellos que reciben trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de los familiares sanos de primer orden (hermanos) y en cambio aquellos que recibieron el trasplante procedente de células de cordón umbilical la supervivencia fue entre 17 y 220 días y todos fallecieron.

Los resultados de éste tratamiento reportados en la literatura son variables, (41-43) existen autores que reportan progresión de la enfermedad hasta 10 años después, pese a haber obtenido una adecuada integración del injerto (34). Otros autores también reportan la detención de la progresión de la enfermedad, mediante evaluaciones clínicas y con estudios de seguimiento por resonancia magnética(41-43). Datos comparables con los resultados observados en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Los resultados que arroja nuestro estudio permiten y al compararlos con los reportados en la literatura (34), arrojan las siguientes consideraciones en común:

1. Tienen mejor pronóstico aquellos pacientes quienes son trasplantados en edades tempranas y con sintomatología de afección cerebral incipiente.
2. Tienen mejor evolución aquellos pacientes que reciben trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de familiares sanos de primer orden.
3. La primera complicación es la enfermedad de injerto contra huésped.
4. La primera causa de mortalidad es de origen infeccioso que termina en sepsis grave.

En las series de casos de pacientes con ADL-X reportadas en la literatura, la mortalidad de los pacientes trasplantados se encuentra entre 40-50%, en nuestra serie fue del 57%, acorde a lo reportado, las principales causas de muerte son las complicaciones infecciosas, en algunos casos englobados como complicaciones inherentes al trasplante. La frecuencia de la EICH es variable, y depende de los esquemas de preparación previos al injerto, prefiriéndose los esquemas de tratamiento con menor riesgo de neurotoxicidad que algunos autores consideran favorece la aparición de ésta última complicación (34, 35).

XIII. REFERENCIAS.

1. Fourcade S, López-Erauskin J, Ruiz M, Ferrer I, Pujol A, Mitochondrial dysfunction and oxidative damage cooperatively fuel axonal degeneration in X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014; 98: 143-149.
2. Siemerlig E, Creutzfeldt HG. Bronzekrankheit und sklerosierende encephalomyelitis. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1923; 68: 217-44.
3. Berger J, Forss-Peter S, Eichler F.S., Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014; 98: 135-142.
4. Cappa M, Bizzarri C, Petroni A, Carta G, Cordeddu L, Valeriani M, Vollono C, De-Pascuale L, Blasevich M, Banni S, A mixture of oleic, erucic and conjugated linoleic acids modulates cerebrospinal fluid inflammatory markers and improve somatosensorial evoked potential in X-linked adrenoleukodystrophy female carriers. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 899-907.
5. Hung KL, Wang JS, Keng WT, Chen HJ, Liang JS, Ngu LH, Lu JF. Mutational analyses on X-linked adrenoleukodystrophy reveal a novel cryptic splicing and three missense mutations in the ABCD1 gene. *Pediatr Neurol.* 2013;49(3):185-90.
6. Petrillo S, Piemonte F, Pastore A, Tozzi G, Aiello C, Pujol A, Cappa M, Glutathione imbalance in patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab.* 2013; 109(4): 366-70.
7. Fourcade S, Ruiz M, Guilera C, Hahnen E, Brichta L, Naudi A, Portero-Otín M, Dacremont G, Cartier N, Wanders R, Kemp S, Mandel JL, Wirth B, Pamplona R, Aubourg P, Pujol A. Valproic acid induces antioxidant effects in X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(10): 2005-14.
8. Engelen M, Schackmann MJ, Ofman R, Sanders RJ, Dijkstra IM, Houten SM, Fourcade S, Pujol A, Poll-The BT, Wanders RJ, Kemp S. Bezafibrate lowers very long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts by inhibiting fatty acid elongation. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35(6): 1137-45.

9. Khan M, Singh J, Gilg AG, Uto T, Singh I. Very long-chain fatty acid accumulation causes lipotoxic response via 5-lipoxygenase in cerebral adrenoleukodystrophy. *J Lipid Res.* 2010; 51(7): 1685-95.
10. Weber FD, Wiesinger C, Forss-Petter S, Regelsberger G, Einwich A, Weber WH, Köhler W, Stockinger H, Berger J. X-linked adrenoleukodystrophy: very long-chain fatty acid metabolism is severely impaired in monocytes but not in lymphocytes. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(10): 2542-50.
11. Karapanou O, Vlassopoulou B, Tzanela M, Papadopoulos D, Angelidakis P, Michelakakis H, Ioannidis G, Mihalatos M, Kamakari S, Tsagarakis S. X-linked adrenoleukodystrophy: are signs of hypogonadism always due to testicular failure?. *Hormones.* 2014; 13(1): 146-52.
12. Musolino PL, Rapalino O, Caruso P, Caviness VS, Eichler FS. Hypoperfusion predicts lesion progression in cerebral X-linked. *Brain.* 2012; 135: 2676-83.
13. Thibert KA(1), Raymond GV, Nascene DR, Miller WP, Tolar J, Orchard PJ, Lund TC. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases are elevated in cerebral adrenoleukodystrophy and correlate with MRI severity and neurologic dysfunction. *PLoS One.* 2012; 7(11): e50430.
14. Assies J, Gooren LJ, Van Geel B, Barth PG. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl.* 1997;20(5): 315-21.
15. Deon M(1), Garcia MP, Sitta A, Barschak AG, Coelho DM, Schimit GO, Pigatto M, Jardim LB, Wajner M, Giugliani R, Vargas CR. Hexacosanoic and docosanoic acids plasma levels in patients with cerebral childhood and asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: Lorenzo's oil effect. *Metab Brain Dis.* 2008; 23(1): 43-9.
16. Durmaz A, Atik T, Onay H, Canda EE, Uçar SK, Bademkiran F, Coker M, Coğulu O, Ozkınay F. Molecular analysis in X-linked adrenoleukodystrophy patients: identification of a novel mutation. *Metab Brain Dis.* 2014 May 1. Online ISSN 1573-7365.
17. Horn MA, Nilsen KB, Jørum E, Mellgren SI, Tallaksen CM. Small nerve fiber involvement is frequent in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2014; 82(19): 1678-83.

18. Park HJ, Shin HY, Kang HC, Choi BO, Suh BC, Kim HJ, Choi YC, Lee PH, Kim SM. Clinical and genetic aspects in twelve Korean patients with adrenomyeloneuropathy. *Yonsei Med J.* 2014; 55(3): 676-82.
19. Santosh Rai PV, Suresh BV, Bhat IG, Sekhar M, Chakraborti S. Childhood adrenoleukodystrophy - Classic and variant - Review of clinical manifestations and magnetic resonance imaging. *J Pediatr Neurosci.* 2013; 8(3): 192-7.
20. Habekost CT, Schestatsky P, Torres VF, de Coelho DM, Vargas CR, Torrez V, Oses JP, Portela LV, Pereira Fdos S, Matte U, Jardim LB. Neurological impairment among heterozygote women for X-linked Adrenoleukodystrophy: a case control study on a clinical, neurophysiological and biochemical characteristics. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9(1): 6.
21. Ahmed RM, Murphy E, Davagnanam I, Parton M, Schott JM, Mummery CJ, Rohrer JD, Lachmann RH, Houlden H, Fox NC, Chataway J. A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 770–781.
22. Theda C, Gibbons K, Defor TE, Donohue PK, Golden WC, Kline AD, Gulamali-Majid F, Panny SR, Hubbard WC, Jones RO, Liu AK, Moser AB, Raymond GV. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: further evidence high throughput screening is feasible. *Mol Genet Metab.* 2014; 111(1): 55-7.
23. Pfeifenbring S, von Baumgarten L, Schüller U, Rosewich H, Thal DR, Wirtz CR, Hecht M, Terpolilli NA, Brück W. Biopsy findings of symptomatic cerebral X-linked adrenoleukodystrophy and histological differentiation from multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013 Oct: Online DOI: 10.1111/nan.12089.
24. Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Endocrinol.* 2007; 68(6): 403-11.
25. Schlüter A, Espinosa L, Fourcade S, Galino J, López E, Ilieva E, Morató L, Asheuer M, Cook T, McLaren A, Reid J, Kelly F, Bates S, Aubourg P, Galea E, Pujol A. Functional genomic analysis unravels a metabolic-inflammatory interplay in adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(5): 1062-77.
26. Singh I, Pujol A. Pathomechanisms underlying X-adrenoleukodystrophy: a three-hit hypothesis. *Brain Pathol.* 2010; 20(4): 838-44.

27. Semmler A, Köhler W, Jung HH, Weller M, Linnebank M. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8(9): 1367-79.
28. Moser HW. Clinical and therapeutic aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995; 54(5): 740-5.
29. Rockenbach FJ, Deon M, Marchese DP, Manfredini V, Mescka C, Ribas GS, Habekost CT, Castro CG Jr, Jardim LB, Vargas CR. The effect of bone marrow transplantation on oxidative stress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab*. 2012; 106(2): 231-6.
30. Kemp K, Mallam E, Scolding N, Wilkins A. Stem cells in genetic myelin disorders. *Regen Med*. 2010; 5(3): 425-39.
31. Jang J, Kim HS, Kang JW, Kang HC. The genetically modified polysialylated form of neural cell adhesion molecule-positive cells for potential treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. *Yonsei Med J*. 2013; 54(1): 246-52.
32. Wang XM, Yik WY, Zhang P, Lu W, Dranchak PK, Shibata D, Steinberg SJ, Hacia JG. The gene expression profiles of induced pluripotent stem cells from individuals with childhood cerebral adrenoleukodystrophy are consistent with proposed mechanisms of pathogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2012; 3(5): 39.
33. Engel M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJA, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7:51.
34. Hidetaka Niizuma, Mitsugu Uematsu, Osamu Sakamoto, Toru Uchiyama, Satoshi Horino, Masaei Onuma, Tetsuro Matsuhashi. Successful cord blood transplantation with reduced-intensity conditioning for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy at advanced and early stages. *Pediatr Transplantation* 2012; 16: E63–E70.
35. Peters Ch., Charnas L.R., Tan Y., Shapiro E.G., DeFor T., Grewal S.S., Orchard P.J., Abel S.L., Goldman A.I., Ramsay N.K.C., Dusenbery K.E., Loes D.J., Lockman L.A., Kato S., Aubourg P.R., Moser H.W. y Krivit W. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004, 104:881-884.

36. Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain pathology* 2010; 20(4): 857-62.
37. van Geel BM, Poll-The BT, Verrips A, Boelens JJ, Kemp S, Engelen M. Hematopoietic cell transplantation does not prevent myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015;38(2):359-61.
38. Stradomska TJ, Drabko K, Moszczynska E, Tyłki-Szymanska A. Monitoring of very long-chain fatty acids levels in X-linked adrenoleukodystrophy, treated with haematopoietic stem cell transplantation and Lorenzo's Oil. *Folia neuropathologica / Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences*. 2014;52(2):159-63.
39. McKinney AM, Nascene D, Miller WP, Eisengart J, Loes D, Benson M, et al. Childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: diffusion tensor imaging measurements for prediction of clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(3):641-9.
40. Petryk A, Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Orchard PJ. No evidence for the reversal of adrenal failure after hematopoietic cell transplantation in X-linked adrenoleukodystrophy. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(10):1377-8.
41. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 2011;118(7):1971-8.
42. Awaya T, Kato T, Niwa A, Hiramatsu H, Umeda K, Watanabe K, et al. Successful cord blood transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen for advanced childhood-onset cerebral adrenoleukodystrophy. *Pediatric transplantation*. 2011;15(6):E116-20.
43. Potic A, Rovelli AM, Uziel G, Kozic D, Mladenovic J, Milic-Rasic V. Childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy more than 5 years after hematopoietic cell transplantation: the first case from Serbia and southeastern Europe. *Journal of child neurology*. 2010;25(12):1542-7.

44. Ibarra, J. (2009). Perfil químico y bioquímico de familias mexicanas con adrenoleucodistrofia: Revisión de la literatura y presentación de serie de 27 familias. Tesis de especialidad en Neurología Pediátrica. Universidad Autónoma de México, Instituto Nacional de Pediatría

ANEXO 1



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SERVICIO DE NEUROPEDIATRÍA

**“Hoja de recolección de datos de pacientes con
adrenoleucodistrofia trasplantados con células progenitoras
hematopoyéticas”**

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

Expediente: _____ Fecha de trasplante: _____

Fecha de nacimiento: _____

Fecha al diagnóstico inicial: _____ Edad al diagnóstico inicial: _____

Fecha de registro final: _____ Edad al registro final _____

Edad de inicio			
Edad al registro final			
Antecedente familiar	Si	No	
Variedad presentada por familiar	Cerebral infantil		
	Cerebral del adolescente		
	Adrenomieloneuropatía		
	Cerebral del adulto		
	Olivo ponto cerebelosa		
	Enfermedad de Addison		
	Asintomática		
Familiar afectado	Madre		
	Padre		
	Hermano		
	Hermana		
	Tía materna		
Falla escolar	Con deterioro	Sin cambios	Con mejoría
Agnosia visual	Con deterioro	Sin cambios	Con mejoría
Inatención visual	Con deterioro	Sin cambios	Con mejoría
Hipoacusia	Con deterioro	Sin cambios	Con mejoría
Agnosia auditiva	Con deterioro	Sin cambios	Con mejoría
Neuropatía periférica	Con deterioro	Sin cambios	Con mejoría
Deterioro motor	Con deterioro	Sin cambios	Con mejoría
Marcha parapareética	Con deterioro	Sin cambios	Con mejoría
Crisis parciales	Con aumento	Sin cambios	Con reducción
Crisis generalizadas	Con aumento	Sin cambios	Con reducción

Hiperpigmentación	Con aumento	Sin cambios	Con reducción	
Insuficiencia adrenal	Presente	Ausente		
Atrofia óptica	Con aumento	Sin cambios	Con reducción	
Síndrome piramidal	Presente	Ausente		
Sínd. extrapiramidal	Presente	Ausente		
Sínd. cerebeloso	Presente	Ausente		
Síndrome frontal	Presente	Ausente		
Tomografía axial computada de cráneo	Lesiones dismielinizantes parietooccipitales	Lesiones dismielinizantes frontales		
	Con aumento	Sin cambios	Con reducción	
Potenciales evocados auditivos	Normal	Disminución en amplitud	Con dispersión	
Resonancia Magnética de cerebro.	Lesiones dismielinizantes parietooccipitales	Lesiones dismielinizantes frontales		
	Con aumento	Sin cambios	Con reducción	
Potenciales evocados visuales	Normal	Con disminución	Con dispersión	
Potenciales evocados somato sensoriales	Normal	Con disminución	Con dispersión	
Velocidades de conducción nerviosa	Normal Desmielinizante	Axonal	Desmielinizante	Mixta
Electroencefalograma	Normal	Encefalopático	Paroxístico	
Estado actual del paciente	Vivo sin progresión	Vivo con progresión	Muerte	

55
ANEXO 2

No. De caso	Caso 1+	Caso 2	Caso 3+	Caso 4	Caso5	Caso 6	Caso 7
Fecha de nacimiento	06-03-1994	18-09-2001	23-07-06	28-11-2007	13-07-2002	01-10-2008	08-02-2003
Edad al diagnóstico:	4 años	6 años	2 años 2 meses	1 año 5 meses	6 años	1 año	10 años
Antecedentes familiares:	2 hermanos fallecidos a los 7 y 10 años de edad.	No	4 hermanos fallecidos.	Tío materno y primo materno. 2 tías maternas portadoras.	No hay antecedentes confirmados	Hermano afectado	Tío materno, 2 tías materna
Variedad presentada por los familiares:	Cerebral infantil	No	Cerebral infantil	Cerebral infantil	No confirmado	Cerebral infantil	Probable mieloneuropatía
Sintomatología del paciente:	Asintomático Dx por estudio molecular.	Insuficiencia suprarrenal.	Asintomático Dx por estudio molecular.	Insuficiencia adrenal Desmielinización.	Falla escolar, agnosia visual, inatención visual, neuropatía periférica, deterioro motor, crisis epilépticas, atrofia óptica.	Falla escolar, insuficiencia adrenal, síndrome frontal.	Falla escolar, inatención visual, marcha parapariética, síndrome piramidal, síndrome frontal, crisis convulsivas generalizadas
Edad de inicio de los síntomas	5 años	7 años	5 años 7 meses,	5 años	6 años 8 meses	4 años	8 años
Localización de las zonas de desmielinización por estudio de resonancia magnética.	En estudio de resonancia magnética se evidencia desmielinización activa parietooccipitales.	Lesiones desmielinizantes subcorticales, hemisferios cerebelosos, mesencéfalo, algunas periventriculares y otras subcorticales de predominio regiones frontales, sin desmielinización activa.	Lesiones desmielinizantes parietooccipitales, hiperintensidad en cuerpo y esplenio del cuerpo caloso	En estudio de resonancia magnética de 25-02-2013 se observa zona focal de desmielinización en el esplenio del cuerpo caloso, en estudio de seguimiento de 22-04-2013 mayor extensión en lesión en esplenio y sustancia blanca periaxial.	Lesiones desmielinizantes fronto parietal bilateral .	Lesión en sustancia blanca peritrigonal y esplenio del cuerpo caloso, desmielinización activa, quiste aracnoideo temporal.	Lesiones desmielinizantes parietooccipitales y temporooccipitales
Electroencefalograma	Inicial: asimetría por mayor voltaje en hemisferio derecho, brotes de ondas lentas 1 a 2 segundos. Alteración subcortical occipitocentral derecha.	Lentificación generalizada, Encefalopático.	No tiene	Encefalopático	Encefalopático Sueño lentificación generalizada Vigilia lentificación focal temporooccipital Actividad base lenta	No tiene	Actividad de base con lentificación en hemisferio izquierdo en regiones central, parietal y occipital. Sin actividad paroxística.
Potenciales evocados visuales:	Prolongación de la latencia en ojo derecho, amplitud normal, ojo izquierdo normal.	Normales	Normales	Normales	Inicial disminución amplitud ojo derecho Severa alteración por dispersión en la respuesta cortical bilateral	Normales	Prolongación de las latencias de forma bilateral, con disminución de la amplitud de la respuesta en ojo izquierdo.

56
ANEXO 2
(continuación)

Potenciales evocados auditivos	Normales	Discreta prolongación del intervalo I-V izquierdo	No tiene	Normales	Inicio normales Alteración de la vía auditiva en tallo alto, aferencia derecha, pérdida relación V/I	Normales	Pérdida de la relación V/I izquierda, alteración de la vía auditiva a nivel mesencéfalo.
Potenciales somatosensoriales	Tibial posterior: con severa disminución en amplitud del potencial tálamo cortical de predominio izquierdo. VCN Mediano derecho: disminución en amplitud del 30% respecto al contralateral.	Mediano normales bilateral Tibial izquierdo normal Tibial derecho disminución amplitud del potencial tálamo cortical 70%	No tiene	Disminución en amplitud y prolongación de la latencia en ambos nervios tibiales. Prolongación de la latencia y disminución en la amplitud para nervio mediano izquierdo.	Tibial derecho dispersión potencial tálamo cortical	No tiene	Normales
Fecha de trasplante:	01-10-99	07-05-2009	31-08-2012	24-07-2013	20-07-2009	14-02-2014	21-08-2014
Edad al trasplante:	4 años 6 meses	7 años 10 meses	3 años 11 meses	5 años 7 meses	7 años	5 años 4 meses	11 años 6 meses
Tipo de donador	Hermano sano	Cordón umbilical	Hermano sano	Cordón umbilical	Hermano sano	Cordón umbilical	Madre sana
Tiempo entre diagnóstico y trasplante:	6 meses	1 año 10 meses	1 año 9 meses	4 años 2 meses	1 año	4 años 4 meses	1 año 6 meses
Seguimiento Neurológico:	Clínicamente sin progresión de la enfermedad.	Clínicamente sin progresión de la enfermedad.	Clínicamente sin progresión de la enfermedad.	Sin progresión de la enfermedad.	Severa dispersión de la respuesta cortical bilateral. Pérdida relación I/V derecho	Sin evidencia de progresión de la enfermedad	Dificultad para la deambulacion, hemiparesia derecha, sospecha de progresión de desmielinización
Seguimiento Hematológico:	se realiza segundo trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Un año después del trasplante previo.	EICH *	EICH ojo, crónico hepático, crónico pulmonar activo. EICH piel remitido	EICH pulmón crónico, piel GII, gastrointestinal GII. Colitis neutropénica. Neumonía nosocomial, infección de catéter.	Sin tratamiento, no EICH	Mucositis GII, parasitosis en tratamiento, micosis cutánea, colitis neutropénica.	EICH piel G1, EICH intestinal G1, sospecha EICH ocular
Seguimiento radiológico:	Lesiones desmielinizantes activas parietooccipitales bilaterales.	Septiembre de 2009, sin cambios.	Atrofia cortico subcortical sin desmielinización activa	Sin evidencia de progresión.	Sin evidencia de progresión de la enfermedad.	No cuenta con estudio de imagen.	Última resonancia 11-Agosto-14 sin progresión. Pendiente realización estudio post trasplante.
Diagnóstico final:	Defunción Bronconeumonía por Pseudomonas aeruginosa Infartos pulmonares secundarios a trombosis de arterias pulmonares	Defunción Sepsis grave, choque séptico.	Vivo, sin progresión.	Defunción Choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía nosocomial.	Vivo Sin progresión de la enfermedad	Defunción. Choque cardiogénico, sepsis abdominal. DEF 03-03-2024	Vivo Probable progresión de la enfermedad.

Tabla 1. Resumen de resultados.

+ Los pacientes 1 y 3 son hermanos

*EICH enfermedad de injerto contra huesped.