



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

Centenario Hospital
Miguel Hidalgo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**“CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE LA
LEUCODISTROFIA HIPOMIELINIZANTE ASOCIADA A POLR3 EN LA
POBLACIÓN MEXICANA”.**

TESIS PRESENTADA POR

Alejandra Elideth Esparza Chiquito

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

ASESORES

Dr. Jaime Asael López Valdez

Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen

Aguascalientes, Ags 23 de Noviembre 2023



CARTA DE APROBACIÓN

JH

Dr. Jaime Asael López Valdez
Asesor principal.

[Signature]

Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen
Asesor metodológico.

[Signature]

Dr. Rosendo Sánchez Anaya.
Jefe de departamento de pediatría del CHMH.

[Signature]

Dra. Elva Jeanette Aguado Barrera
Profesor titular de la especialidad de pediatría.

[Signature]



Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla.
Jefe del departamento de enseñanza del CHMH.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/047/23

Aguascalientes, Ags., a 19 de Mayo de 2023

DRA. ALEJANDRA ELIDETH ESPARZA CHIQUITO
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 20 de Abril de 2023, sometió a revisión el protocolo con número de registro 2023-R-20 y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“CARACTERIZACION FENOTIPICA Y GENOTIPICA DE LA LEUCODISTROFIA HIPOMIELINIZANTE ASOCIADA A POLR3 EN LA POBLACION MEXICANA”

Sin otro particular, se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas a los comités.

ATENTAMENTE


DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



JMAG/JALV/cmva*



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av Manuel Gómez Morín S/N
Fracc. Alameda, CP 20259



CARTA DE VOTO APROBATORIO
INDIVIDUAL

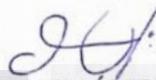
DOCTOR EN FARMACOLOGÍA
SERGIO RAMÍREZ GONZALEZ
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
P R E S E N T E

Por medio del presente como TUTOR designado del estudiante **ALEJANDRA ELIDETH ESPARZA CHIQUITO** con ID 137692 quien realizó la tesis titulado: **CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE LA LEUCODISTROFIA HIPOMIELINIZANTE ASOCIADA A POLR3 EN LA POBLACIÓN MEXICANA**, un **trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento** en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a los 22 días de noviembre de 2023.



DR. JAIME ASael LÓPEZ VALDEZ
Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado



**DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL
EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS**



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 24/01/24

NOMBRE: ESPARZA CHIQUITO ALEJANDRA ELIDETH **ID** 137692
ESPECIALIDAD: PEDIATRIA MEDICA **LGAC (del posgrado):** CRECIMIENTO, DESARROLLO Y MORBIMORTALIDAD PEDIÁTRICA
TIPO DE TRABAJO: () Tesis () Trabajo práctico

TITULO: CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE LA LEUCODISTROFIA HIPOMIELINIZANTE ASOCIADA A POLR3 EN LA POBLACIÓN MEXICANA

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS DE LA LEUCODISTROFIA ASOCIADA A POLR3. DIAGNÓSTICO TEMPRANO

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Sí X
 No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

GMM-02 Caracterización fenotípica y genotípica de la leucodistrofia hipomielinizante asociada a POLR3 en la población mexicana

Alejandra Elideth Esparza Chiquito, *Medico residente de tercer año en la especialidad de Pediatría, Centenario Hospital Miguel Hidalgo* | Cristian Irela Aranda Sánchez, *Especialista en Genética, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes* | Jaime Asael López Valdez, *Especialista en Genética, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes* | Eugenio Zapata Aldana, *Especialista en Genética, CRIT Guerrero* | Samuel Gómez Carmona, *Especialista en Genética, CRIT Chiapas* | Beatriz Macias Gutierrez, *Especialista en Genética, Hospital de especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez Chiapas* | Juan Fernando Capristo González, *Especialista en Neurología Pediátrica, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes* | Aldo Jesús Darian Saldivar Mireles, *Especialista en Neurología Pediátrica, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes* | Carlos Raúl Carmona Vázquez, *Especialista en Neurología Pediátrica, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes* | Dulce Maria Macias Diaz, *Especialista en Anatomía patológica, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes* | alechiquito.95@hotmail.com

Introducción: La leucodistrofia POLR3 o Síndrome 4H (OMIM #607694), es una enfermedad neurodegenerativa, autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas en POLR3A, POLR3B o POLR3C, impiden la formación adecuada de la ARN polimerasa III alterando el desarrollo y mantenimiento de la mielina. Clínicamente presenta disfunción neurológica, alteraciones dentales, visuales e hipogonadismo hipogonadotrópico; epidemiológicamente se han reportado aproximadamente 200 casos.

Objetivo(s): Describir las características fenotípicas y genotípicas en pacientes con Síndrome 4H mexicanos.

Material(es) y Método(s): Previa autorización del Comité de Ética, se recabaron datos clínicos, imagenológicos, moleculares y escala de calidad de vida en pacientes mexicanos con síndrome 4H.

Resultado(s): Se incluyeron 6 pacientes de Aguascalientes, Chiapas y Guerrero, con una relación hombre mujer 2:1, rango de edad: 2-16 años (media 5.3 años), siendo <5 años 83%; la media del inicio de síntomas 8.4 meses, el primer síntoma fue retraso en neurodesarrollo; la regresión del neurodesarrollo estuvo en e 83.3% en promedio a los 7.1 meses de edad; 50% presentó hiperreflexia, 66% síntomas cerebelosos, 83% alteraciones dentales, 33% afección endócrina, uno cataratas y nistagmo. El 50% fallecieron por complicaciones. 100% fueron heterocigotos compuestos, 83.3% presentaron variantes patogénicas en POLR3A, la más frecuente c.1771-7C>G y solo 1 paciente presentó variantes en POLR3B. En cuanto a la escala de calidad de vida para pacientes con leucodistrofia, se aplicó en 3 pacientes con un promedio de 33 puntos (máximo 70).

Conclusión(es): Se realizó el primer estudio descriptivo de síndrome 4H en población mexicana, siendo la mayoría variantes patogénicas en el gen POLR3A. El síndrome de 4H se debe de sospechar en todo paciente con regresión en el neurodesarrollo y afección en sustancia blanca, ya que las alteraciones dentales, endocrinas y visuales pueden aparecer a mayor edad. Sugerimos aplicar escalas de calidad de vida para monitorear la enfermedad en el paciente y a su entorno familiar.

[LM] Acuse de recibo del envío



Nery Guerrero Mojica <luxmedica.editorial...>

lunes, 4 de diciembre de 2023, 11:42

Para Ma. Del Carmen Terrones Saldivar; Alejandra Elideth Esparza Chiquito

Hola,

Ana Isabel Díaz de León Guzmán ha enviado el manuscrito "PREVALENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN HIJOS DE MADRES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES" a Lux Médica.

Si tiene cualquier pregunta no dude en contactarme. Le agradecemos que haya elegido esta revista para dar a conocer su obra.

Nery Guerrero Mojica

Lux Médica

<https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

AGRADECIMIENTOS

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo por darme la oportunidad de formarme como pediatra, brindándome grandes maestros y compañeros de trabajo que favorecieron mi crecimiento tanto personal como profesional.

A todos los pacientes que tuve la oportunidad no solo de tratar sino también de cuidar y acompañar a lo largo de su hospitalización, enseñándome a tener una actitud optimista y resiliente a pesar de las adversidades.

Al doctor Jaime Asael por la paciencia, la enseñanza y la pasión que trasmite en cada una de sus consultas, contagiándonos del amor por la profesión y recordándonos la importancia de la clínica y exploración física para la sospecha diagnóstica.

A todos los doctores del departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo por confiar en mí, guiarme y enseñarme. Hoy puedo decir que seré una gran pediatra gracias a ellos.

A mi familia ya que sin ellos no estaría en donde estoy ahora, gracias por siempre darme lo mejor, por acompañarme en este camino, escucharme después de los turnos pesados, aconsejarme en las situaciones difíciles y nunca dejarme sola. Son mi mayor ejemplo y orgullo.

INDICE GENERAL

INDICE TABLAS	3
INDICE DE FIGURAS	3
INDICE DE GRAFICAS.....	3
Acrónimos	4
Resumen	5
Abstract.....	7
Introducción	9
Capítulo I.....	12
Marco teórico	12
1. Definición.....	12
2. Fisiopatología.....	12
3. Epidemiología	13
4. Clasificación.....	14
5. Algoritmo diagnóstico.....	16
6. Manifestaciones clínicas	17
7. Leucodistrofias principales.....	17
a) Enfermedad de Alexander	17
b) Síndrome Aicardi-Goutières	19
c) Enfermedad de Canavan.....	21
d) Fucosidosis	23
e) Enfermedad de Krabbe	25
f) Síndrome de Allan-Herndon-Dudley.....	27
g) Leucodistrofia megalencefálica con quistes.....	29
h) Leucodistrofia metacromática	31
i) Adrenoleucodistrofia ligada al X.....	33
j) Enfermedad Pelizaeus-Merzbacher	35
k) Enfermedad de Salla	37
l) Leucodistrofia POLR3.....	38
CAPÍTULO II.....	45
1. Planteamiento del problema.....	45
2. Pregunta de investigación.....	46
3. Objetivo primario	46
4. Objetivos secundarios o específicos.....	46

CAPÍTULO III.....	48
1. Justificación	48
CAPÍTULO IV	49
1. Metodología.....	49
a. Tipo de Estudio.....	49
b. Diseño	49
c. Universo.....	49
d. Criterios de inclusión.....	49
e. Criterios de exclusión	49
f. Criterio de eliminación.....	49
g. Periodo del estudio.....	49
h. Diseño General.....	49
2. Variables	50
3. Cronograma de actividades	55
4. Recursos humanos y financieros.....	55
5. Condiciones éticas	55
CAPÍTULO V	56
1. Resultados.....	56
a. Cuadro clínico.....	57
b. Alteraciones motoras.....	60
c. Diagnóstico molecular.....	61
d. Pruebas de imagen.....	62
e. Escala de valoración de la calidad de vida.....	63
Discusión.....	65
Conclusión.....	69
Glosario.....	70
Bibliografía	73
ANEXOS.....	79
A) Recolección de datos.....	79
B) Escala de valoración de la calidad de vida.....	82
C) Consentimiento informado	84

INDICE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de las leucodistrofias	9
Tabla 2. Características de las leucodistrofias	14
Tabla 3 : Variables	50
Tabla 4: Hitos del desarrollo	57
Tabla 5 Perdida de los hitos del desarrollo	58

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de leucodistrofia	16
Figura 2. Resonancia magnética en la enfermedad de Alexander	18
Figura 3. Paciente con enfermedad de Aicardi-Goutières.....	20
Figura 4. Paciente con enfermedad de Canavan.....	22
Figura 5. Paciente con Fucosidosis	24
Figura 6. Resonancia magnética en paciente con enfermedad de Krabbe.....	26
Figura 7. Pacientes con enfermedad de Allan-Herndon-Dudley.....	28
Figura 8. Resonancia magnética de la leucodistrofia megalencefálica con quistes.....	30
Figura 9: Resonancia magnética de la leucodistrofia metacromática	32
Figura 10. Resonancia magnética de la adrenoleucodistrofia ligada al X.....	34
Figura 11. Resonancia magnética de la enfermedad Pelizaeus-Merzbacher.....	36
Figura 12. Paciente con enfermedad de Salla.....	37
Figura 13. Paciente con Síndrome 4H.....	40
Figura 14. Manifestaciones dentales.....	59
Figura 15. Manifestaciones motoras	61

INDICE DE GRAFICAS

Grafica 1. Edad de diagnóstico	56
Grafica 2. Variantes patogénicas	62
Grafica 3. Sitios de hipomielinización.....	62
Grafica 4. Puntuación en la escala de valoración de la calidad de vida	64

Acrónimos

- ARSA: Arilsufatasa A
- ARN: Ácido ribonucleico
- ARNt: ARN de transferencia
- FLAIR: Modalidad de resonancia magnética recuperación de inversión atenuada por fluido.
- GlialCAM: Molécula de adhesión celular similar a una inmunoglobulina se expresa en las células gliales del sistema nervioso central.
- PAS: Tinción histológica utilizando Ácido periódico-Schiff
- PCR: Proteína C reactiva.
- RMN: Resonancia magnética nuclear.
- T1: Modalidad de resonancia magnética en donde los átomos en el cuerpo humano tienen una relajación longitudinal en respuesta al campo magnético.
- T2: Modalidad de resonancia magnética en donde los átomos en el cuerpo humano tienen una relajación transversal en respuesta al campo magnético.
- T3: Triyodotironina
- T4: Tiroxina
- TSH: Hormona estimulante de la glándula tiroidea.

Resumen

Introducción: Las leucodistrofias son todas aquellas patologías que afectan la sustancia blanca, del sistema nervioso central. Son enfermedades hereditarias que condicionan alteraciones en la mielinización, cuya evolución clínica genera un deterioro en el neurodesarrollo que puede causar la muerte. La incidencia de las leucodistrofias varía a nivel mundial, actualmente se reporta de 1 por cada 7.663 nacidos vivos. En México no se han publicado a la fecha estudios sobre la prevalencia de estas enfermedades.

La leucodistrofia POLR3 se caracteriza por presentar alteraciones neurológicas (lesiones piramidales y extrapiramidales), dentición anómala, alteraciones endocrinológicas y oculares. Existen tres variantes *POLR3A*, *POLR3B* y *POLR1C* mismas que dependen de la subunidad afectada de la polimerasa III. El diagnóstico de esta enfermedad se puede sospechar en base a síntomas clínicos aunados a datos de hipomielinización en resonancia magnética y se confirma con pruebas moleculares.

Objetivo: Identificar las características fenotípicas y genotípicas de pacientes con leucodistrofia POLR3 en la población mexicana.

Material y Métodos: Previa autorización del Comité en Ética e Investigación, se realizó un estudio ambispectivo para incluir a los pacientes con diagnóstico molecular de síndrome 4H en México.

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes de 3 estados del país (Aguascalientes, Zacatecas y Chiapas), con una prevalencia de 0.85 casos por millón de habitantes, de los cuales 4 fueron mujeres (36.3%) y 7 hombres (63.6%). La edad promedio de inicio de los síntomas fue a los 1.88 años, siendo el primero de los síntomas el retraso en el neurodesarrollo, presente en el 100% de los pacientes; las alteraciones oftalmológicas se presentaron en 4 pacientes (36.3%) incluyendo nistagmo (100%), miopía (18.1%), ausencia de lágrimas (27%) y cataratas (9.09%). Además se detectó retraso en la erupción dental (72.7%), hipodoncia (45.4%), hipogonadismo hipogonadotrópico (45.4%) y 10 pacientes (90.9%) presentaron asociación a *POLR3A* y 1 (9.09%) a *POLR3B*, donde la variante c.1771-7C>G en *POLR3A*, fue la más frecuentemente reportada (23%).

Conclusiones: Se realizó el primer estudio en México de pacientes con leucodistrofia POLR3, obteniendo una prevalencia de 0.085 casos por cada millón de habitantes en el año 2023, lo que confirma que es una entidad poco frecuente, pero también subdiagnosticada y con un retardo en el diagnóstico de casi 9 años. Es importante sospechar síndrome de 4H en todo paciente con regresión en el neurodesarrollo, hipomielinización cerebral con hipoplasia cerebral y además con alteración dental e hipogonadismo hipogonadotrópico.

Palabras claves: leucodistrofia, POLR3, hipomielinización, retraso en el neurodesarrollo, regresión en el neurodesarrollo, hipogonadismo hipogonadotrópico.



Abstract

Introduction: Leukodystrophies comprise pathologies affecting the white matter of the central nervous system. They are hereditary diseases that result in alterations in myelination, and their clinical evolution leads to neurodevelopmental deterioration, potentially culminating in fatality. The global incidence of leukodystrophies varies, currently reported at 1 in every 7,663 live births. To date, no studies on the prevalence of these diseases have been published in Mexico.

POLR3 leukodystrophy is characterized by neurological abnormalities (pyramidal and extrapyramidal lesions), abnormal dentition, and endocrinological and ocular alterations. There are three variants: POLR3A, POLR3B, and POLR1C, dependent on the affected subunit of polymerase III. The diagnosis of this disease can be suspected based on clinical symptoms, coupled with data on hypomyelination in magnetic resonance imaging, and is confirmed through molecular tests.

Objective: To identify the phenotypic and genotypic characteristics of patients with POLR3 leukodystrophy in the Mexican population.

Materials and Methods: With prior authorization from the Ethics and Research Committee, a retrospective study was conducted to include patients with a molecular diagnosis of 4H syndrome in Mexico.

Results: Eleven patients from three states in the country (Aguascalientes, Zacatecas, and Chiapas) were included, with a prevalence of 0.85 cases per million inhabitants. Of these, 4 were females (36.3%) and 7 males (63.6%). The average age of symptom onset was 1.88 years, with neurodevelopmental delay being the initial symptom in 100% of the patients. Ophthalmological alterations were present in 4 patients (36.3%), including nystagmus (100%), myopia (18.1%), absence of tears (27%), and cataracts (9.09%). Additionally, delayed dental eruption (72.7%), hypodontia (45.4%), hypogonadotropic hypogonadism (45.4%), and 10 patients (90.9%) were associated with POLR3A, while 1 (9.09%) was associated with POLR3B, where the variant c.1771-7C>G in POLR3A was the most frequently reported (23%).

Conclusions: The first study of patients with POLR3 leukodystrophy in Mexico was conducted, yielding a prevalence of 0.085 cases per million inhabitants in 2023. This confirms that it is a rare entity, but also underdiagnosed with a nearly 9-year diagnostic delay. It is crucial to suspect 4H syndrome in any patient exhibiting regression in neurodevelopment, cerebral hypomyelination with cerebral hypoplasia, and concurrent dental and hypogonadotropic hypogonadism alterations.

Key Words: POLR3-related leukodystrophy, 4H leukodystrophy, regression in neurodevelopment, hypomyelination, hypogonadotropic hypogonadism.



Introducción

Las leucodistrofias son todas aquellas enfermedades que afectan la sustancia blanca, del sistema nervioso central. Se trata de enfermedades hereditarias que condicionan alteraciones en la mielinización, y cuya evolución clínica genera un deterioro en el neurodesarrollo de los pacientes, lo cual puede causar la muerte en edades tempranas.

“Determinar la incidencia de las leucodistrofias es fundamental para orientar el diagnóstico, cribado y posterior diseño de ensayos clínicos. Sin embargo, la incidencia general de las leucodistrofias ha sido difícil de establecer. Se encontró una estimación de 1 en 7.663 nacidos vivos” (1). Es importante señalar que existen variedades de leucodistrofias que tiene una frecuencia más elevada que otras.

“Las leucodistrofias son un grupo heterogéneo de trastornos con manifestaciones clínicas y mecanismos patológicos muy variables.”(2) Estas enfermedades se pueden agrupar de acuerdo con los hallazgos encontrados en la resonancia magnética, clasificándolas en dos variantes principales: leucodistrofias desmielinizantes y leucodistrofias hipomielinizantes. En dicho estudio, se puede observar hiperintensidad de T2 en la sustancia blanca afectada, mientras que en T1 puede encontrarse hipointensa. En la tabla 1 se pueden apreciar los tipos de leucodistrofias de acuerdo con la clasificación antes descrita.

Tabla 1 Clasificación de las leucodistrofias	
Hipomielinizante	Desmielinizante
Síndrome 4H	Leucodistrofia metacromática
Enfermedad Pelizaeus-Merzbacher	Adrenoleucodistrofia ligada al X
Enfermedad tipo Pelizaeus-Merzbacher	Enfermedad de Alexander
Enfermedad de Salla	Síndrome Aicardi-Goutières
Fucosidosis	Enfermedad de Canavan
	Enfermedad de Krabbe

Tabla 1. Se enlistan ejemplos de las leucodistrofias más significativas de cada grupo, clasificándolas en hipomielinizantes y desmielinizantes.

De acuerdo con la orphanet la leucodistrofia hipomielinizante asociada a *POLR3*, cuenta con una prevalencia desconocida y hasta su última actualización en 2020, se habían reportado únicamente 200 casos a nivel mundial, es por esto por lo que consideramos importante el estudio a continuación expuesto, que permitirá describir las características de los pacientes en una población relativamente significativa.

La variante *POLR3* o leucodistrofia 4H se debe a variantes patogénicas bialélicas en tres genes específicos (*POLR3A*, *POLR3B*, o *POLR1C*), además de los hallazgos obtenidos en la resonancia magnética y el conjunto de características clínicas que acompañan esta enfermedad.

Por lo general, estos pacientes presentan síntomas neurológicos, como distonía, espasticidad y alteraciones cognitivas. También muestran anomalías dentales que van desde hipodoncia, oligodoncia y dentición retardada. Además, se observa hipogonadismo hipogonadotrópico y talla baja, que puede o no estar asociada a alteraciones en la hormona del crecimiento. La miopía puede progresar hasta la ceguera.

El diagnóstico confirmatorio se puede realizar mediante pruebas dirigidas al análisis de un solo gen, o bien realizar un panel multigénico, así como pruebas genómicas más específicas como son la secuenciación del exoma y genoma. Cuál de los genes se analiza primero depende de la distribución de la enfermedad, en pacientes con ascendencia europea se analiza primero *POLR3B*, mientras que en los pacientes con ascendencia francocanadiense se estudia en un inicio *POLR3A*. Cuando los pacientes no entran dentro de los grupos antes comentados “la secuenciación puede comenzar ya sea con *POLR3A* o *POLR3B*, seguido de un análisis de deleción-duplicación dirigido al gen si solo se encuentra una variante patogénica o ninguna. *POLR1C* se prueba cuando la secuenciación y el análisis de eliminación-duplicación de *POLR3A* y *POLR3B* son negativos” (3)

El manejo de las comorbilidades asociadas a esta enfermedad es una de las prioridades terapéuticas. En específico en la leucodistrofia *POLR3*, la valoración por parte de neurología, terapia física, oftalmología, endocrinología y nutrición es esencial. Se debe tener en cuenta las alteraciones en la mecánica de la deglución, ya que estas pueden deteriorarse de un día para otro. De igual forma, el manejo de la distonía y espasticidad puede mejorar de manera significativa la calidad de vida de los pacientes.

Consideramos esencial crear conciencia sobre esta enfermedad ya que, si bien su frecuencia a nivel mundial es baja, la incidencia que se presenta en México es significativa. Por lo tanto, en el siguiente trabajo se describirán las características fenotípicas que se presentan en nuestra población, lo que podrá facilitar la sospecha diagnóstica, proporcionando un abordaje oportuno y, de esta manera, un tratamiento integral que condicione una mejora en la calidad de vida de estos pacientes. Además, permitirá brindar un asesoramiento genético oportuno a los familiares.



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Capítulo I

Marco teórico

1. Definición

“El termino leucodistrofias se refiere a un conjunto de enfermedades neurológicas, hereditarias y heterogéneas que cuentan con afectación a sistema nervioso central, en especial a la sustancia blanca” (4). Esta afectación se puede encontrar en el desarrollo o en el mantenimiento de la mielina.

Las leucodistrofias “Se definieron por primera vez en 1928 como una enfermedad degenerativa hereditaria y progresiva del sistema nervioso central” (5) para después evolucionar a lo largo del tiempo. Inicialmente, se centraron en la afectación de la mielina y los oligodendrocitos, para luego incluir a los astrocitos “La definición actual incluye todas las enfermedades hereditarias que afectan la sustancia blanca del sistema nervioso central independientemente de la participación del sistema nervioso periférico” (2).

En este contexto, es importante también definir la leucoencefalopatía. Aunque se trata de una alteración de la sustancia blanca, la etiología de este grupo de enfermedades puede deberse a toxinas, traumatismos o injurias. Cabe resaltar que existen leucoencefalopatías que originan una afectación sistémica y, de manera secundaria, se pueden encontrar lesiones en la sustancia blanca. La diferencia con las leucodistrofias radica en las disfunciones metabólicas y los síntomas clínicos específicos de cada una de ellas.

2. Fisiopatología.

Para entender parte de la fisiopatología de estas enfermedades es relevante profundizar en la utilidad, formación y características de la mielina.

“La mielina empieza su desarrollo durante la etapa fetal y continua hasta la edad adulta, esto involucra una activación de múltiples genes, proteínas y células” (6), se encarga de favorecer la propagación del potencial de acción a través del axón, además de otorgar soporte nutricional al mismo. Su producción depende de la interacción de los oligodendrocitos con otras células en especial las neuronas, cada oligodendrocito extiende láminas de mielina que envuelven las

proyecciones axonales, destaca que diferentes procesos de un solo oligodendrocitos generalmente envuelven diferentes axones.

Esta se compone principalmente de lípidos, representando el 70%, mientras que el 30% restante está compuesto por proteínas, entre las que se encuentran las proteínas proteolípídicas de mielina y las proteínas básicas de mielina. Su componente lipídico incluye colesterol, fosfolípidos y glicolípidos, destacando entre ellos los galactocerebrósidos. Durante el desarrollo cerebral, la mielinización sigue un orden de interno a externo y una dirección caudo-rostral; por lo general, todas las estructuras cerebrales se encuentran mielinizadas a los dos años.

La complejidad biológica del desarrollo de la mielina requiere que tanto las neuronas como la glía se encuentren en condiciones adecuadas, manteniendo sus interacciones constantes. “Por lo tanto, los problemas con cualquiera de estos tres podrían producir una leucodistrofia. Además, las leucodistrofias pueden surgir de defectos en las vías intrínsecas que son comunes a todas las células, pero que se magnifican en la glía debido a sus altos requerimientos de energía y al extenso recambio de membrana”. (6)

3. Epidemiología

En cuanto a la epidemiología la mayoría de los estudios realizados han sido llevados a cabo en Europa o Estado Unidos, mismos que “Demostraron una incidencia que va desde 1/100,000 a 1/6,000–7,700 nacidos vivos con leucodistrofia, la variación en el resultado se debe sobre todo a la metodología utilizada más que a la diversidad genética en estos países” (5) embargo, existen múltiples subtipos de la enfermedad ocasionando que cada una cuente con una incidencia variable.

Actualmente la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia ligada al X son los diagnósticos más frecuentes en este grupo de patologías. Cabe destacar que aún existe aproximadamente un 20% de paciente sobre todo en el grupo de las leucodistrofias hipomielinizantes que se mantienen sin diagnóstico. Dentro este grupo de enfermedades “La leucodistrofia POLR3 conforma un grupo de enfermedades autosómicas recesivas, con poco más de 100 casos reportados en la literatura médica”. (3)

4. Clasificación

Estas patologías se pueden clasificar según los hallazgos obtenidos en la resonancia magnética, dividiéndolas en dos grandes grupos: las leucodistrofias hipomielinizantes y las desmielinizantes. También existen nuevas clasificaciones que consideran los resultados obtenidos por anatomía patológica y las alteraciones metabólicas o moleculares que pueden presenta

“Actualmente se pueden dividir en tres grandes grupos, las leucodistrofias hipomielinizantes, en donde existe ausencia o disminución en la producción de mielina, las demielinizantes, en las que hay un desarrollo anormal de la mielina y las desmielinizantes en las cuales se desarrolla una pérdida y/o destrucción de la mielina previamente establecida.” (6) Otra alternativa para clasificar estas patologías puede basarse en la localización del sitio de acción del producto génico implicado en la leucodistrofia, encontrando entonces defectos lisosomales, peroxisomales, etc.

En la tabla 2. se muestran los tipos más comunes de leucodistrofias categorizados de acuerdo con la mutación genética encontrada, así como los hallazgos clínicos sugerentes de la enfermedad, y las pruebas diagnósticas realizadas.

Tabla 2. Características de las leucodistrofias			
Leucodistrofia	Gen mutado	Hallazgos clínicos y estudios de gabinete	Pruebas confirmatorias
Enfermedad de Alexander	GFAP	Macrocefalia	Prueba molecular
Síndrome Aicardi-Goutières	TREX1	Microcefalia adquirida, Calcificaciones en la Tomografía	Prueba molecular
Enfermedad de Canavan	ASPA	Macrocefalia	Prueba molecular Acido N acetil aspártico en orina.
Fucosidosis	FUCA1	Rasgos faciales toscos RMN con hipomielinización	Oligosacáridos en orina / Enzimas lisosomales

Enfermedad de Krabbe	GALC1	Regresión rápida en pacientes previamente sanos, se observa engrosamiento del nervio óptico y alteración en la sustancia gris en las pruebas de imagen	Galactocerebrosidasa
Síndrome 4H	POLR3 A POLR3 B POLR3C	Anomalías dentales y oculares, RMN con hipomielinización y atrofia	Prueba molecular
Síndrome de Allan-Herndon-Dudley	SLC16A2	Función tiroidea anormal RMN con hipomielinización	Prueba molecular
Hipomielinización con temblor y ataxia		Regresión neurocognitiva que empieza a los 5 años	Prueba molecular
Leucodistrofia megalencefálica con quistes	MLC1 Glial CAM	Macrocefalia RMN con lesiones quísticas, de progresión lenta.	Prueba molecular
Leucodistrofia metacromática	ARSA	Afección a sistema nervioso periférico	Enzimas lisosomales (Ariilsulfatasa A) Sulfátidos en orina
Adrenoleucodistrofia ligada al X	ABCD1	Alteración ligada al X, con cambios de comportamiento en niños	Ácidos grasos de cadena muy larga en plasma
Enfermedad Pelizaeus-Merzbacher	PLP1	Estridor y nistagmos congénito RMN con hipomielinización	Prueba molecular
Enfermedad tipo Pelizaeus-Merzbacher	GJA12	RMN con Hipomielinización	Prueba molecular
Enfermedad de Salla	SLC17A5	RMN con Hipomielinización	Acido siálico en orina

Tabla 2. Se enlistan las leucodistrofias más significativas aunadas a su alteración genética, características clínicas y pruebas diagnósticas necesaria para realizar el diagnostico.

5. Algoritmo diagnóstico

En la Figura 1 se presenta uno de los algoritmos diagnósticos utilizados para el abordaje de pacientes con sospecha de leucodistrofia. Este algoritmo toma como base la resonancia magnética como prueba diagnóstica inicial y proporciona orientación sobre el momento adecuado para llevar a cabo pruebas moleculares o estudios de laboratorio específicos, según el tipo de leucodistrofia que se sospeche.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de leucodistrofia.

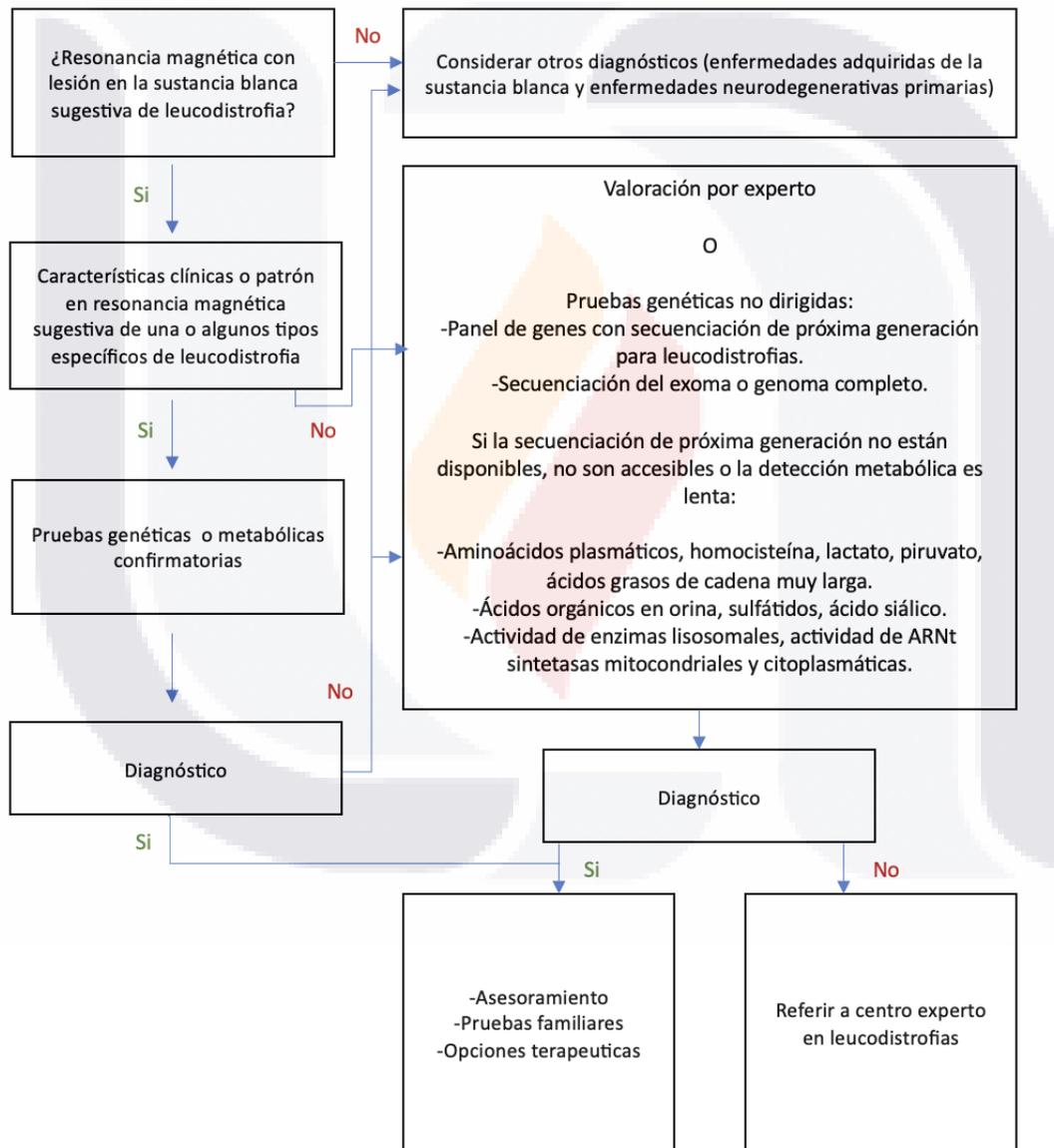


Figura 1. Se muestra el algoritmo diagnóstico propuesto para el abordaje de leucodistrofias, tomando en cuenta las pruebas diagnósticas iniciales. Tomado de Van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf NI. Diagnosis,

prognosis, and treatment of leukodystrophies. Vol. 18, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2019. p. 962–72.

6. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las leucodistrofias son variables y dependen del tipo específico de leucodistrofia que presente el paciente. La edad de presentación puede variar desde el periodo neonatal hasta la adolescencia, con una distribución que depende del grupo al que pertenezca. La progresión y la presentación clínica pueden incluir retraso en el neurodesarrollo, crisis convulsivas y espasticidad.

A continuación, se describirán las principales características clínicas, bioquímicas y genéticas de las leucodistrofias mencionadas anteriormente. También se abordarán los métodos diagnósticos actuales y la esperanza de vida de estos pacientes, junto con sus comorbilidades y opciones terapéuticas.

7. Leucodistrofias principales.

a) Enfermedad de Alexander

“La Enfermedad de Alexander es un tipo de leucodistrofia causada por una mutación en el gen GFAP mismo que codifica la proteína glial del ácido fibrilar y que representa el único ejemplo conocido de un trastorno genético que afecta a los astrocitos” (7). Cabe mencionar que, aunque esta enfermedad tiene una morbilidad elevada, un tratamiento oportuno puede minimizar los síntomas y dar como resultado una mejor calidad de vida.

Es una patología de herencia autosómica dominante con afectación en el cromosoma 17q21, mismo que juega un papel importante en la morfología y motilidad de los astrocitos. “A diferencia de la mayoría de los otros trastornos de los filamentos intermedios, las mutaciones de *GFAP* en la enfermedad de Alexander parecen actuar en forma de ganancia de función” (8) Esta alteración ocasiona una interrupción en la dimerización de los filamentos intermedios. Además, se ha demostrado que el aumento en la expresión de GFAP provoca la presencia de cuerpos de inclusión (fibras de Rosenthal) en el citoplasma de los astrocitos. “A su vez, la gliosis reactiva y la disfunción de los astrocitos inducen un conjunto de cambios

secundarios en las neuronas y otros tipos de células de la glía” (9). Estos mecanismos explican parte de la fisiopatología de la enfermedad.

Centrándonos en la histología de la enfermedad de Alexander, esta cuenta con áreas de vacuolación asociadas a la pérdida de la mielina. Además “esta degeneración se caracteriza por el hallazgo, en sitios subpial, subependimario y perivascular, de fibras eosinófilas con disposición radial respecto de superficies adyacentes, denominadas fibras de Rosenthal, que aumentan en número y volumen a lo largo de la enfermedad” ((7). Las fibras de Rosenthal si bien son un hallazgo distintivo dentro de esta enfermedad también se pueden encontrar en patologías como la esclerosis múltiple, la mielinolisis pontina y otras enfermedades no neurodegenerativas como la diabetes mellitus y el cáncer.

Las manifestaciones clínicas que pueden presentarse incluyen retraso en el neurodesarrollo, la presencia de crisis convulsivas, hiperreflexia, espasticidad y macrocefalia. La enfermedad de Alexander se puede dividir en cuatro subtipos según la edad en la que comienzan los síntomas, teniendo así una forma neonatal, infantil, juvenil y adulta. En 2011, se publicó una nueva clasificación dividiendo la enfermedad en tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 es generalmente más grave, con una sobrevida de 14 años y presentando los síntomas clínicos mencionados anteriormente. En cambio, el tipo 2 tiene una sobrevida de hasta 25 años y se caracteriza por la disfunción bulbar sin déficits neurocognitivos.

La resonancia magnética es el estudio de imagen más sensible, proporcionando datos sobre edema cerebral, así como alteraciones en la sustancia blanca. Además, existen criterios diagnósticos basados en este estudio de imagen, que incluyen la hipomielinización de la sustancia blanca con predominancia en la región frontal, anormalidades en el borde periventricular y alteraciones en los ganglios de la base o el tronco encefálico. En la Figura 2 se observa un ejemplo de la resonancia magnética de un paciente con esta enfermedad.

En la resonancia magnética con espectroscopia se puede observar un incremento en la captación de colina en los

Figura 2. Resonancia magnética en la enfermedad de Alexander

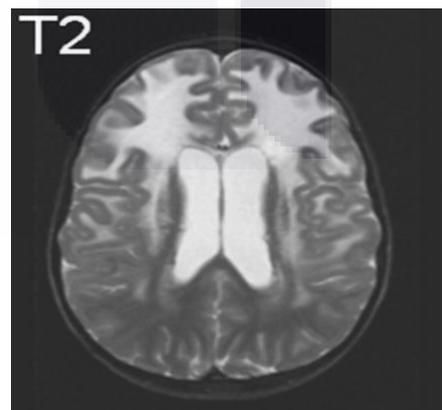


Figura 2. Resonancia magnética de encéfalo en corte axial en T2, con presencia de hipomielinización en la región frontal, característica de la enfermedad de Alexander. Tomada de Messing A, Brenner M, Feany MB, Nedergaard M, Goldman JE. Alexander Disease. The Journal of Neuroscience. 2012 Apr 11;32(15):5017–23.

ganglios de la base, así como una disminución en el ácido N-acetilaspártilglutámico en la sustancia blanca de la región frontal, además de un incremento en el lacto de la misma zona.

Si bien el diagnóstico confirmatorio de esta enfermedad se basa en las pruebas genéticas, la sospecha inicial se da sumando las características clínicas con los estudios de imagen antes mencionados.

El manejo, como en la gran mayoría de estas enfermedades, es únicamente sintomático e incluye antiepilépticos, rehabilitación, apoyo nutricional y cirugías que mejoren la calidad de vida de los pacientes, como la colocación de válvulas de derivación ventrículo peritoneal en caso de hidrocefalia. Sin embargo, no existe un tratamiento específico.

"La mayoría de las estrategias protectoras exploradas hasta la fecha han intentado reducir los niveles de GFAP apuntando a su expresión. Entre los compuestos probados, la fenitoína, la carbamazepina y la curcumina utilizadas en modelos celulares de la enfermedad de Alexander normalizaron los niveles de expresión de GFAP y mejoraron el plegamiento y la organización de los filamentos" (10). Además, hay estudios clínicos que valoran la utilidad de la ceftriaxona, el pexidartinib y los oligonucleótidos antisentido, los cuales han demostrado una disminución en la expresión de GFAP y continúan en investigación.

El pronóstico de esta enfermedad depende del tipo y la edad de presentación, siendo las formas neonatales e infantiles las que presentan una menor esperanza de vida, mientras que con la forma juvenil pueden llegar a vivir hasta treinta años.

b) Síndrome Aicardi-Goutières

Esta enfermedad "se definió originalmente como una encefalopatía progresiva de inicio temprano caracterizada por calcificación intracraneal, enfermedad de la sustancia blanca y linfocitosis del líquido cefalorraquídeo, sugestiva de un proceso inflamatorio." ((10), en la actualidad esta patología se caracteriza además por la presencia de glaucoma, hipotiroidismo y lesiones cutáneas. Gracias a su gran variabilidad genética se sabe que no es necesario contar con todas las características clínicas que originalmente se utilizaban para su diagnóstico.

Dentro de los genes responsables de esta patología se encuentran: *TREX1* (AGS1), *RNASEH2A* (AGS4), *RNASEH2B* (AGS2) y *RNASEH2C* (AGS3), mismos que codifican

proteínas responsables del metabolismo del ácido nucleico dando como resultado la inducción de la citocina antiviral tipo I de ahí el nombre de interferonopatía tipo I.

El cuadro clínico de esta enfermedad incluye la presencia de microcefalia durante el primer año de vida, distonía, espasticidad, fiebre, hepatomegalia, sabañones en pies, manos y orejas. En la figura 3. se muestra una fotografía clínica de un paciente con esta patología.

Dentro de los estudios de imagen se pueden encontrar “calcificación de los ganglios basales, particularmente el putamen, el globo pálido y el tálamo, pero que también se extiende hacia la sustancia blanca, a veces en una distribución paraventricular” ((11), además se observa hipomielinización de predominio frontotemporal.

En la resonancia magnética, se aprecia una señal hiperintensa periventricular, además de atrofia cerebral, cerebelosa y del tronco encefálico. También pueden aparecer alteraciones en la vasculatura cerebral compatibles con el síndrome de moyamoya y aneurismas. Analizando las pruebas de laboratorio, se pueden apreciar transaminasas elevadas, trombocitopenia e incremento de la PCR. En cuanto al líquido cefalorraquídeo, se observa una cuenta de entre cinco y cien linfocitos, junto con niveles elevados de interferón alfa

Existen investigaciones sobre el rol de los agentes inmunosupresoras en el tratamiento de esta enfermedad así como el uso de esteroides para reducir el nivel de interferón en líquido cefalorraquídeo, sin embargo aún no se ha corroborado su eficacia, por lo que el manejo de los pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières debe centrarse en el tratamiento de las manifestaciones clínicas, incluyendo la fisioterapia pulmonar, la asesoría nutricional adecuada, el manejo de las crisis convulsivas, y la monitorización continua de las posibles complicaciones tales como la diabetes insípida, glaucoma, escoliosis y diabetes mellitus dependiente de insulina.

Figura 3. Paciente con enfermedad de Aicardi-Goutières.

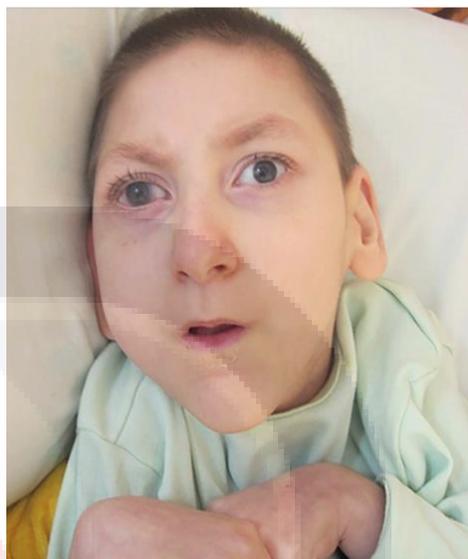


Figura 3. Se trata de un paciente masculino con atrofia de los músculos interóseos faciales, microcefalia, puente nasal convexo y retrognatia, características del síndrome de Aicardi-Goutières. Tomada de Tumiené B, Voisin N, Preikšaitienė E, Petroška D, Grikinienė J, Samaitienė R, et al. Inflammatory myopathy in a patient with Aicardi-Goutières syndrome. Eur J Med Genet. 2017 Mar;60(3):154–8.

c) *Enfermedad de Canavan*

La enfermedad de Canavan es un tipo de leucodistrofia que ocasiona una deficiencia de enzimas esenciales para la formación de mielina, lo que resulta en una hipomielinización de la sustancia blanca. Esto conlleva a defectos en la transmisión de estímulos a través del sistema nervioso central. Se caracteriza por ser una enfermedad progresiva, hereditaria y de mal pronóstico, que generalmente comienza en la infancia.

“Se trata de una enfermedad autosómica recesiva asociada a un gen localizado en el cromosoma 17. Es causada por una mutación en el gen *ASPA* mismo que codifica la enzima aspartoacilasa. Esta mutación resulta en una deficiencia de la aspartoacilasa y el acumulo de ácido N-acetilaspártico.” (12). Se cree que el acumulo de esta sustancia ocasiona errores en la función de los oligodendrocitos, además de cambios espongiiformes en encéfalo, y degeneración de la mielina axonal.

Para entender la fisiopatología de esta enfermedad, debemos recordar que tanto la acetil CoA como el aspartato son uno de los principales aminoácidos presentes dentro del encéfalo. Una de las funciones principales de la enzima aspartoacilasa es la conversión de ácido N-acetilaspártico a aspartato y acetato. Por tanto, el error en el catabolismo de esta enzima, secundario a esta patología, condiciona un acumulo de ácido N-acetilaspártico.

Cabe mencionar que si bien esta parte de la fisiopatología de la enfermedad se encuentra bien dilucidada “los mecanismos que controlan la liberación de ácido N-acetilaspártico de las neuronas, si existen receptores expresados en el sistema nervioso central que respondan a concentraciones fisiológicas de ácido N-acetilaspártico cuáles son los diversos destinos metabólicos del grupo acetato después de que se cataboliza a ácido N-acetilaspártico por *ASPA* siguen inciertos” (13). Las características derivadas de la deficiencia de aspartato son los astrocitos incrementados de tamaño y vacuolados además de un proceso de mielinización anormal, de ahí que a esta enfermedad también se le conozca como leucodistrofia espongiiforme.

La sospecha diagnóstica de esta enfermedad se basa en pacientes que cuentan con hipotonía, macrocefalia y pobre sostén cefálico después de los seis meses de edad. Además, son

pacientes que cuentan con un retraso o regresión en el neurodesarrollo. En la figura 4. se encuentra una imagen de un paciente con enfermedad de Canavan.

Figura 4. Paciente con enfermedad de Canavan.



Figura 4. Se trata de un paciente masculino con macrocefalia y características fenotípicas de la enfermedad de Canavan Tomada de Gowda V, Bharathi N, Bettaiah J, Bhat M, Shivappa S. Canavan Disease: Clinical and laboratory profile from Southern part of India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24(3):347.

Se han descrito dos formas de presentación de esta patología. La forma neonatal generalmente se caracteriza por presentar pacientes sanos que alrededor de los seis meses de vida inician con problemas en el desarrollo motor grueso, además de alteraciones en la deglución, presencia de crisis convulsivas, deterioro visual con incapacidad para el seguimiento y la fijación de la mirada. En cambio, en la forma juvenil pueden contar con un retraso en el lenguaje o desarrollo motor sin datos de clínicos de regresión, “la

mayoría de los niños con formas leves de la enfermedad de Canavan tienen un tamaño de cabeza normal, aunque en algunos individuos se han informado macrocefalia, retinitis pigmentosa y convulsiones.” ((14).

En cuanto a los estudios de imagen se pueden solicitar tanto tomografía como resonancia magnética en donde se podrá apreciar la presencia de hipomielinización simétrica difusa bilateral principalmente en regiones subcorticales y cerebelo. Sin embargo, la prueba de elección en la resonancia magnética con espectrometría en donde se podrá detectar la presencia de ácido N-acetilaspártico.

“El diagnóstico de la enfermedad de Canavan se establece con hallazgos clínicos típicos y ácido N-acetilaspártico elevado en orina mediante cromatografía de gases, espectrometría de masas y/o variantes patogénicas bialélicas en *ASPA* identificadas mediante pruebas genéticas moleculares.” ((14). Esto permite que el diagnóstico de la patología sea más accesible y por tanto se le pueda ofrecer a los pacientes intervenciones oportunas.

En cuanto al tratamiento, no se cuenta con algún fármaco modificador de la enfermedad, por lo que se indican únicamente medidas de soporte que mejoren las condiciones de vida de los pacientes. Esto incluye un adecuado soporte nutricional, y en algunos casos, es necesaria la colocación de una sonda de gastrostomía para proteger la vía aérea. Además, se sugiere el

manejo anticonvulsivo y la terapia física para mejorar la espasticidad. Incluso se ha propuesto el uso de Botox para mejorar este aspecto de la enfermedad.

El pronóstico para la forma grave de esta enfermedad es sombrío “la supervivencia más allá de la primera década de la vida no siempre es posible. Para una enfermedad leve, la esperanza de vida varía. La mayoría de los pacientes superan la pubertad y pueden tener una esperanza de vida promedio” ((12)

d) *Fucosidosis*

“La fucosidosis es una enfermedad de almacenamiento lisosomal causada por variantes patógenas bialélicas en el gen *FUCA1* localizado en el cromosoma 1p36.11, las mutaciones provocan una deficiencia de α -L-fucosidasa” (15). Se trata entonces de una enfermedad neurodegenerativa y rara de la que “se han reportado menos de 120 casos en todo el mundo. La mayoría ocurre en personas de ascendencia italiana y en poblaciones indio-mexicanas de Nuevo México y Colorado” (16).

La fisiopatología de esta enfermedad se basa en el error en la N-glicosilación, lo que condiciona el acumulo de oligosacáridos, glicoproteínas y glicolípidos que contienen fucosa en el cerebro, el hígado y la piel, además de una excreción aumentada a través de la orina.

Existen dos tipos de fucosidosis. El tipo I se caracteriza por contar con una progresión rápida que condiciona la muerte antes de los diez años de vida, mientras que el tipo II cuenta con una progresión lenta que permite la supervivencia hasta la etapa adulta. Además, la mayoría de los pacientes en este grupo cuentan con un angioqueratoma corporal difuso, caracterizado por la presencia de lesiones puntiformes diseminadas, así como lesiones en órganos blanco, incluyendo riñón y corazón, y pueden presentar ataques isquémicos transitorios o accidentes cerebrovasculares.

Dentro de las características clínicas que pueden presentarse se incluyen rasgos toscos, retraso en el crecimiento, regresión motora, crisis convulsivas, disostosis múltiples y la presencia de infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores. Se documentaron anomalías dermatológicas en el 60% de los pacientes, que incluyeron telangiectasias en la piel o conjuntiva y angioqueratomas (18). Además, pueden presentar hiper o hipohidrosis, acrocianosis y bandas ungueales. En la Figura 5 se observa una paciente femenina con características clínicas de fucosidosis, además de algunas lesiones cutáneas que pueden presentarse.

Figura 5. Paciente con Fucosidosis



Figura 5. A. Fotografía de paciente femenina con fucosidosis en donde se observa asimetría facial, y distonía oro mandibular, B. Pápulas puntiformes color rojo, que no desaparecen a la presión además de hiperqueratosis, características dermatológicas que pueden presentarse en la fucosidosis. Tomadas de Gautschi M, Merlini L, Calza AM, Hayflick S, Nuoffer JM, Fluss J. Late diagnosis of fucosidosis in a child with progressive fixed dystonia, bilateral pallidal lesions and red spots on the skin. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014 Jul;18(4):516–9.

De igual forma algunos de estos pacientes presentan hepatomegalia y esplenomegalia, y si se decide la realización de la biopsia de hígado esta “puede presentar abundante ceramida almacenada, lo que produce una apariencia clara e hinchada de células de globo que son sólo débilmente positivas para PAS”. ((15)

En cuanto a los estudios de imagen se puede evidenciar atrofia cerebral y cerebelosa, así como señales hiperintensas en la sustancia blanca. Estos hallazgos pueden variar según el tipo específico y la progresión de la enfermedad.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

El diagnóstico de esta enfermedad puede realizarse mediante la medición de la actividad enzimática por el pico de L-fucosidasa o la detección de oligosacáridos en la orina. Además, las pruebas genéticas permiten confirmar la alteración en el gen FUCA1, habiéndose identificado alrededor de 36 variantes patogénicas asociadas con esta enfermedad.

El manejo de la fucosidosis, al igual que el de la mayoría de las leucodistrofias, se basa en un enfoque multidisciplinario para abordar las complicaciones. Cabe mencionar que, aunque aún no se cuenta con un tratamiento aprobado, existen diversas líneas de investigación en curso. Una de las más prometedoras es la terapia de reemplazo enzimático, aunque aún no se hayan realizado estudios en humanos. Además, se ha explorado la posibilidad del trasplante de células hematopoyéticas, un recurso que, como se mencionó, continúa en fase de investigación.

Acerca del pronóstico de esta enfermedad es importante recalcar que “los pacientes con síntomas tempranos tienden a mostrar un deterioro neurológico más rápido que conduce a la mortalidad a una edad temprana. Se documentó que alrededor del 60% de los pacientes mueren por infecciones respiratorias y deterioros neurológicos.” ((15)

e) *Enfermedad de Krabbe*

La Enfermedad de Krabbe es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva, cuya alteración genética se localiza en el cromosoma 14, mismo que codifica la galactosilceramida beta-galactosidasa (*GALC*), la cual es encargada de metabolizar los galactolípidos en el sistema nervioso central y periférico. “Del 85% al 90% de los casos se tratan del subtipo infantil, los cual son más graves y con una progresión más rápida. Cuentan con una mortalidad del 90% en los primeros dos años de vida” (17).

Para entender la fisiopatología de esta enfermedad debemos entender que la deficiencia de *GALC* conduce a la acumulación de galactosilceramida y psicósina en el sistema nervioso central y periférico ocasionando la apoptosis de las células de Schwann y de los oligodendrocitos, provocando defectos en la mielinización y transformación de las células de la microglía a células gigantes multinucleadas conocidas como células globoides.

El cuadro clínico de los pacientes que experimentan un inicio temprano de la enfermedad se puede dividir en tres etapas. En la primera etapa, se observa un crecimiento adecuado hasta

los 4-6 meses de edad, con síntomas iniciales poco específicos como irritabilidad, vómitos, dificultad para la alimentación y retraso en el crecimiento. Además, puede presentarse hipersensibilidad al tacto, ruido o luces, desarrollando espasmos tónicos.

En la segunda etapa, el paciente manifiesta atrofia del nervio óptico y opistótonos, junto con episodios similares a crisis epilépticas que no responden al tratamiento anticonvulsivo. La última etapa se caracteriza por la presencia de ceguera, sordera, postura de cerebración y espasticidad.

Por otro lado, los pacientes con inicio tardío de la enfermedad experimentan parestesias, espasticidad, crisis convulsivas, sordera y retraso psicomotor.

Figura 6. Resonancia magnética en paciente con enfermedad de Krabbe.

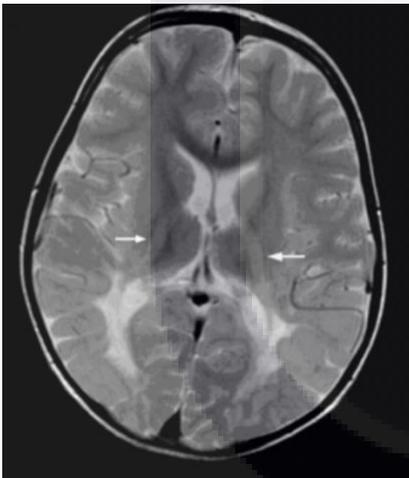


Figura 6. Se trata de un corte axial de una resonancia magnética de encefalo en T2 en donde las flechas muestran hiperintensidad en la capsula interna, lesion de hipomielinizacion compatible con la enfermedad de Krabbe. Tomada de Hedera P. Hereditary and metabolic myelopathies. Handb Clin Neurol. 2016 Dec 1;136:769–85.

Dentro de los estudios imagen que se pueden solicitar para su diagnóstico se encuentran la tomografía axial computada de encéfalo, la punción lumbar, y la más significativa es la resonancia magnética, en la cual “Dentro de su forma infantil hay un aumento de la intensidad de la señal T2 en la sustancia blanca cerebral profunda, el núcleo dentado y la sustancia blanca del cerebelo” (17). En la figura 6. Se encuentra una resonancia magnética con lesiones características de esta patología.

Entre las opciones terapéuticas para estos pacientes se incluyen el trasplante de células hematopoyéticas y la transfusión de células madre de la sangre del cordón umbilical. Es importante destacar que estos tratamientos son más efectivos cuando se administran antes del inicio de los síntomas. Como en muchas otras leucodistrofias, el tratamiento de sostén es fundamental en la atención de estos pacientes, mejorando sus condiciones clínicas. Este manejo incluye el uso de relajantes musculares,

anticonvulsivos y terapia física. También se considera la colocación de sonda de gastrostomía en caso de dificultades en la deglución. La esperanza de vida para aquellos con la variante

infantil es de aproximadamente 13 meses, mientras que para aquellos con la enfermedad de inicio tardío es de hasta dos años después del inicio de la enfermedad.

f) *Síndrome de Allan-Herndon-Dudley*

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley o la deficiencia del transportador de monocarboxilato 8 (*MCT8*) es una patología ligada al X, con una mayor incidencia en hombres que en mujeres “causada por un defecto en el transporte de la hormona tiroidea a través de las membranas celulares, particularmente a través de la barrera hematoencefálica y hacia las células neurales.”(18)

Es ocasionada por una mutación en el gen *SLC16A2*, el cual codifica para el transportador *MCT8*. “La disminución del *MCT8* funcional puede provocar discapacidad intelectual debido a la disminución de la absorción de hormonas tiroideas por parte del cerebro en desarrollo.”(19). La capacidad de transporte residual de esta proteína determina la gravedad del fenotipo con la que pueda cursar el paciente. Existen “variantes sin sentido y deleciones de aminoácidos únicos en el marco del gen *SLC16A2* las cuales se han asociado con limitaciones más leves en la capacidad de transporte de la hormona tiroidea *MCT8*, lo que da como resultado un fenotipo clínico más leve”.(19)

Las manifestaciones clínicas que se pueden presentar en estos pacientes son básicamente signos neurológicos relacionados con la deficiencia de hormona tiroidea, incluyendo la presencia de retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual de intensidad variable, crisis convulsivas resistentes a los medicamentos, signos piramidales, hipotonía, e incluso movimientos paroxísticos. Estos síntomas tienden a presentarse durante el primer año de vida. La sospecha diagnóstica de esta enfermedad puede surgir cuando el paciente presenta problemas de alimentación debido a la hipotonía, además de desarrollar otros síntomas piramidales y extrapiramidales, como coreoatetosis, hipocinesia y distonía. También es notable que estos pacientes presentan signos de tirotoxicosis, lo que resulta en una pobre ganancia de peso, así como una disminución en la masa muscular y síntomas clínicos de distiroidismo, como taquicardia, irritabilidad, intolerancia al frío o sudoración. En el perfil tiroideo, se observan niveles elevados de T3 libre, con disminución en los niveles de T3 y T4 totales, además de concentraciones de TSH normales o ligeramente elevadas.

Figura 7. Pacientes con enfermedad de Allan-Herndon-Dudley

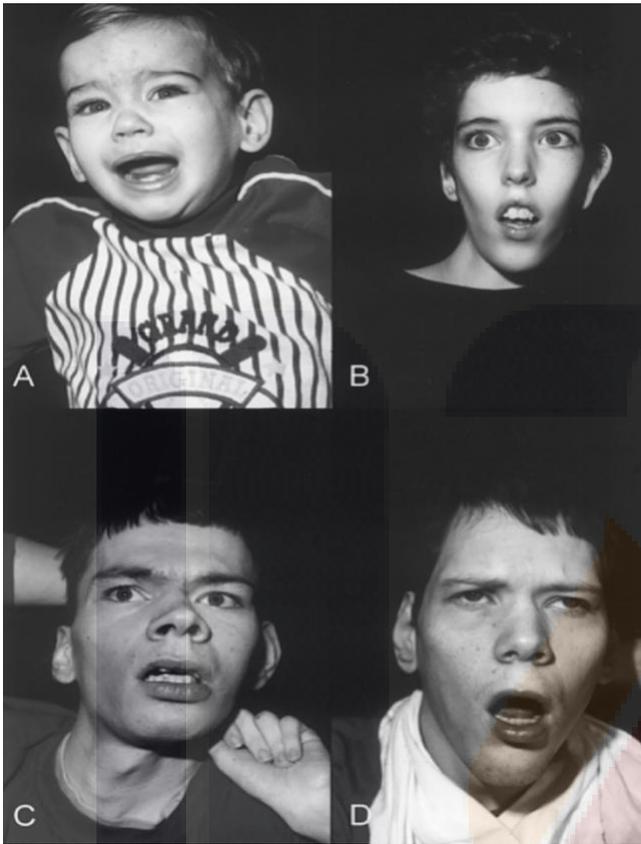


Figura 7. Se muestran cuatro pacientes masculinos que cursan con el síndrome de Allan-Herndon-Dudley. A, se trata de un paciente de 1 año, con rostro normal. B, cuenta con una cara alargado y miopática. C, este paciente cuenta con sinofris y prominencia del labio inferior. D, el paciente tiene un rostro alargado con prominencia de áreas malares y boca abierta. Tomada de Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, et al. Allan-Herndon-Dudley Syndrome and the Monocarboxylate Transporter 8 (MCT8) Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2005 Jul;77(1):41–53.

A la exploración física llama la atención la presencia de “ptosis, boca abierta, labio superior acampanado, orejas en forma de copa, engrosamiento de la nariz y las orejas, lóbulos hacia arriba, disminución de las arrugas faciales y una cara alargada.”(20) En la figura 7. se muestran algunas de las características clínicas encontradas en la exploración física de estos pacientes.

Dentro de los estudios de gabinete que pueden completar el abordaje de estos pacientes se encuentra la resonancia magnética en la cual se aprecia un retraso en la mielinización el cual es más notorio después de los tres a cuatro años de vida, llama la atención que en si no cumple criterios para catalogarse como hipomielinización.

El diagnóstico confirmatorio de esta enfermedad se hace a través de la demostración de variantes patogénicas heterocigotas en los pacientes mediante estudios genómicos.

Hasta ahora, no existe un tratamiento aprobado que cure la enfermedad; sin embargo, el manejo de las comorbilidades asociadas y de los síntomas específicos permite brindar a los pacientes una mejor calidad de vida. Se puede administrar levotiroxina y metimazol para disminuir el exceso de triyodotironina, mejorando los síntomas secundarios a las alteraciones en las hormonas tiroideas; sin embargo, no modifica los síntomas neurológicos previamente descritos. Además, hay varios ensayos clínicos en curso que buscan proporcionar un manejo específico para esta patología, entre los que destaca el estudio de un análogo de T3, "el ácido

triyodotiroacético, el cual mejora significativamente la cognición y la movilidad. Este ensayo demostró que TRIAC era seguro y eficaz" (21). También se menciona en este estudio que la administración temprana del medicamento mejora los resultados, subrayando una vez más la importancia de la sospecha diagnóstica y el abordaje oportunos.

g) *Leucodistrofia megalencefálica con quistes*

Esta patología se trata de una enfermedad hereditaria, la cual "es un tipo raro de leucodistrofia vacuolante que es causada principalmente por defectos en las proteínas *MLC1* o de la molécula de adhesión de células gliales (*GlialCAM*)" (21). Se caracteriza por la presencia de macrocefalia que se desarrolla a lo largo del primer año de vida, asociado a la vacuolación de la sustancia blanca.

Para entender la fisiopatología de la enfermedad debemos recordar que los genes *MLC1* y *GLIALCAM* codifican proteínas de membrana cuya función no se encuentra del todo dilucidada pero que se han relacionado con "la regulación de diferentes canales iónicos y transportadores, como el canal de cloruro VRAC (canal aniónico regulado por volumen), CIC-2 (canal 2 de cloruro) y conexina. 43 o la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa. Sin embargo, los mecanismos por los cuales las proteínas *MLC* regulan estos canales iónicos y transportadores, así como la función exacta de las proteínas *MLC*, siguen sin estar claros"(21). De igual forma existen investigaciones que mencionan los diferentes receptores de membrana involucrados en esta patología como son el *GPRC5B* y *GPR37*. Es importante mencionar que el *MC1* se expresa exclusivamente en los astrocitos y en la glía de Bergmann en el cerebelo.

Se han descrito dos fenotipos en esta enfermedad la forma clásica, la cual se presenta con mayor frecuencia, y la forma remitente. La forma clásica es de herencia autosómica recesiva se da por una variante patogénica bialélicas presente en el gen *MLC1* o los genes de la molécula de adhesión de células hepáticas, en tanto que la forma remitente ocurre secundaria a una herencia autosómica dominante causada por mutaciones dominantes en el gen *HEPACAM* en el locus *MLC2B* que puede presentarse de novo en aproximadamente el 20% de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas que se pueden presentar en la forma clásica incluyen "macrocefalia asociada a convulsiones, ataxia de inicio gradual, espasticidad, y algunas veces síntomas extrapiramidales, retraso en el desarrollo motor grueso, y deterioro cognitivo"(22). Mientras que los pacientes con la variante mejorada de leucoencefalopatía megalencefálica

quística “tienen una presentación inicial similar con retraso en el desarrollo cognitivo o motor, seguido de un curso clínico que mejora: la macrocefalia generalmente persiste, pero algunos niños se vuelven normocefálicos; la función motora mejora o se normaliza; la hipotonía y la torpeza pueden persistir en algunos o la exploración neurológica puede volverse normal”(22)

“La resonancia magnética, que se utiliza para el diagnóstico, muestra que los pacientes presentan anomalías difusas de la señal e hinchazón de la sustancia blanca cerebral junto con la presencia de quistes subcorticales, principalmente en las regiones temporales anteriores.”(23). En la figura 8. se pueden observar resonancias magnéticas con presencia de quistes encefálicos característicos de esta enfermedad.

Figura 8. Resonancia magnética de la leucodistrofia megalencefálica con quistes.

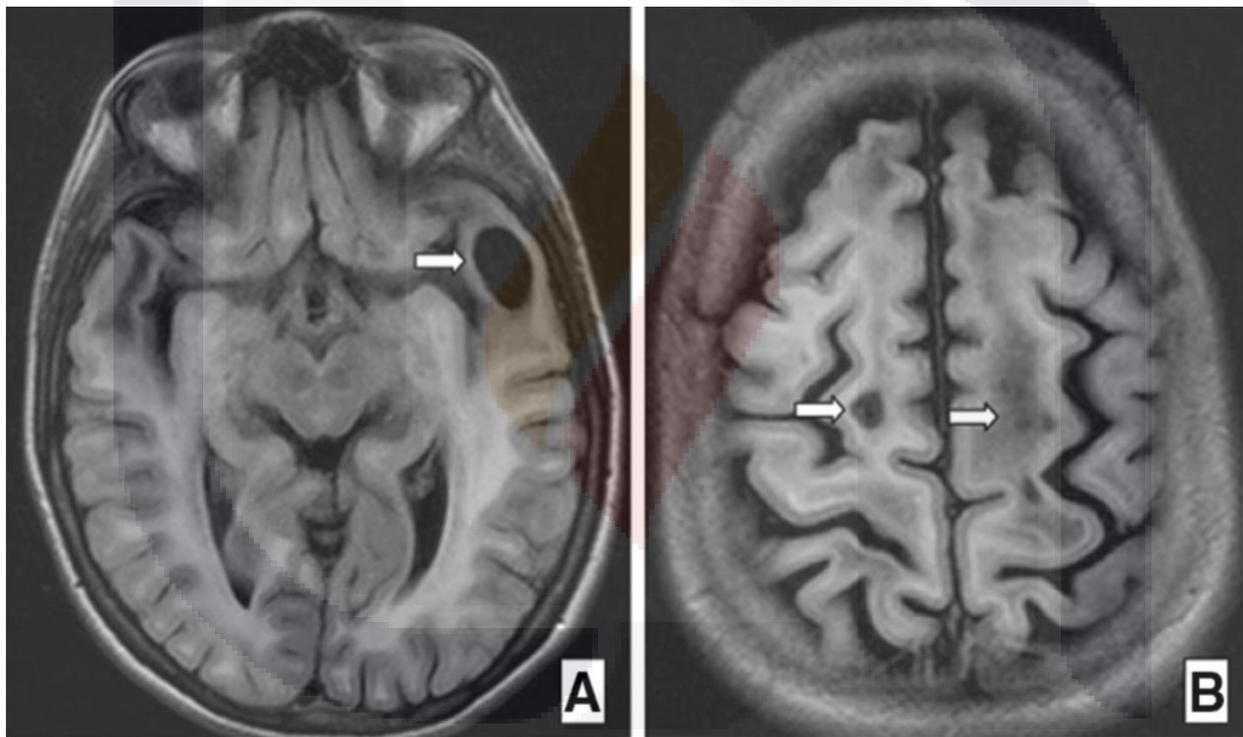


Figura 8. Se trata de un corte axial de una resonancia magnética de encéfalo en modo FLAIR. A, la flecha muestra la presencia de un quiste en región temporal del hemisferio izquierdo. B, las flechas indican la presencia de quistes subcorticales en los lóbulos frontales. Tomada de Zukić S, Sinanović O, Mujagić S, Zonić L, Kovačević L. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Acta Neurol Belg. 2016 Dec 25;116(4):645–6.

El diagnóstico se puede realizar en pacientes que cursen con las características clínicas antes descritas, además de las lesiones quísticas típicas en la resonancia magnética y confirmarse a través de “la presencia de variantes bialélicas de pérdida de función en *MLC1* o *HEPACAM* o

una variante patogénica heterocigótica en *GPRC5B* identificada mediante pruebas genéticas moleculares.”(22)

Para establecer un tratamiento oportuno se necesita de una valoración especializada por parte de neurología, rehabilitación, y asesoramiento genético. Si bien no existe cura para esta enfermedad se pueden establecer medidas de soporte para asegurar la calidad de vida de estos pacientes, haciendo énfasis en el manejo de las crisis convulsivas y la terapia de rehabilitación.

h) Leucodistrofia metacromática

Esta enfermedad es una patología autosómica recesiva cuya presentación clínica es heterogénea, en donde varía tanto la edad de inicio de los síntomas como la progresión de la enfermedad e incluso los síntomas iniciales. Cabe mencionar que “el curso de la enfermedad puede variar desde varios años en la forma de inicio infantil tardío hasta décadas en las formas de inicio juvenil y adulto.”(24)

La arisulfatasa A (ARSA) es la enzima que cataliza la hidrólisis de cerebrósido 3-sulfato, un glucoesfingolípido mayor de la mielina, para dar lugar a un cerebrósido y sulfato inorgánico. En todas las formas de la leucodistrofia metacromática se evidenció una deficiencia marcada de la ARSA, que es considerada el componente termolábil del cerebrósido sulfatasa, como resultado en el mayor de los casos de variantes patogénicas en el gen arisulfatasa A (ARSA). Provocando una acumulación intralisosómica de cerebrósido sulfato y por ende una acumulación de lípidos metacromáticos en la sustancia blanca del sistema nervioso central, los nervios periféricos, el riñón, el bazo y otros órganos viscerales.

La acumulación de cerebrósido sulfatado provoca la destrucción de células oligodendrogiales y células de Schwann causando desmielinización central y periférica.

Los tres subtipos se distinguen principalmente por la edad de inicio:

Forma infantil tardía: Suele debutar entre los 6 meses y 2 años. Presentan retraso en el desarrollo o regresión de las habilidades motoras, dificultad para la marcha, ataxia, hipotonía, atrofia óptica, neuropatía periférica, ausencia o disminución de los reflejos tendinosos profundos.

Forma Juvenil: Suele debutar entre los 4 y 8 años, pero puede ser hasta los 16 años. Presentación heterogénea. Se observa trastorno de la marcha, deterioro intelectual, ataxia, signos de neurona motora superior, neuropatía periférica.

Forma adulta: Suele debutar a partir de los 16 años y se caracteriza por demencia y trastornos conductuales, una minoría presentan neuropatía, psicosis, esquizofrenia o convulsiones. Son de difícil diagnóstico sobre todo si tienen un fenotipo limitado a enfermedad psiquiátrica y su progresión es estática o lentamente progresiva

Figura 9: Resonancia magnética de la leucodistrofia metacromática

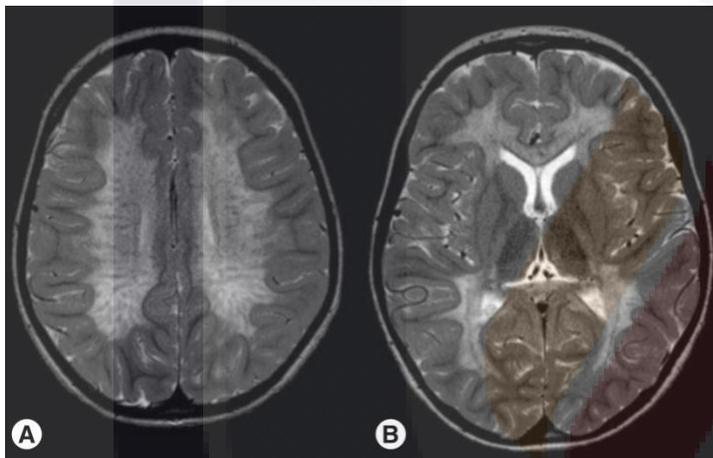


Figura 9. A, resonancia magnética con hiperintensidad de la sustancia blanca. B, resonancia magnética que muestra lesión en el cuerpo calloso y capsula interna. Ambas asociadas a la leucodistrofia metacromática . Tomada de Kohlschütter A, Eichler F. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. Expert Rev Neurother. 2011 Oct 9;11(10):1485–96.

Cabe destacar que es una enfermedad de difícil diagnóstico, la clínica, una imagen de resonancia magnética típica y los hallazgos de disminución de la velocidad de conducción nerviosa sugieren el diagnóstico de leucodistrofia metacromática, que se confirma mediante análisis de ADN y/o detección de la deficiencia enzimática en leucocitos o fibroblastos cutáneos cultivados. En la figura 9 se pueden observar imágenes de hipomielinización características de este tipo de leucodistrofia.

Hoy en día no se cuenta con un tratamiento específico para la leucodistrofia metacromática. En algunos casos, el trasplante de médula ósea o de células madre puede mejorar la función neurocognitiva en las formas sintomáticas leves de la enfermedad. En el resto de los casos el manejo de la enfermedad es sintomático

En cuanto al pronóstico es importante comentar que se ha asociado aparición a una edad temprana y presencia de síntomas motores al comienzo con una rápida progresión de la

enfermedad, mientras que un debut con síntomas cognitivos únicamente se ha asociado a una progresión más leve de la enfermedad.

La forma infantil tardía es la de peor pronóstico, la progresión hasta la muerte suele producirse en un plazo de cinco a seis años. La forma juvenil temprana (4 a 6 años) presenta una similar progresión hasta la muerte en un plazo de seis años del debut de la enfermedad. La forma juvenil tardía (6 a 16 años) tiene una progresión lenta y pueden sobrevivir hasta una adultez temprana. Finalmente, la forma adulta tiene un curso estático o muy lentamente progresivo.

i) Adrenoleucodistrofia ligada al X

Se trata de un “trastorno de oxidación peroxisomal ligado al cromosoma X debido a mutaciones en el gen *ABCD1*”.(25) Es entonces una patología progresiva y heterogénea, con una incidencia aproximada de 1/15 000 recién nacidos vivos.

La mutación en el gen *ABCD1* ocasiona el acumulo de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma, medula espinal, corteza adrenal y en la sustancia blanca del encéfalo, se cree que “Hay más de 2.707 mutaciones de *ABCD1* de las cuales 812 son no recurrentes y 248 variantes de significado desconocido.”(26)

Dentro del cuadro clínico podemos encontrar una pérdida gradual de la función supra renal del paciente concluyendo en una insuficiencia adrenal primaria la cual se presenta en aproximadamente el 80% de los pacientes. Se caracteriza por elevaciones progresivas de la hormona adrenocorticotropa además de una respuesta inapropiada del cortisol a los estímulos endocrinos.

La afectación a sistema nervioso central varía de acuerdo con la edad de presentación cabe mencionar que “en la infancia, la adrenoleucodistrofia cerebral se presenta entre los 4 y los 12 años, con una edad máxima de aparición alrededor de los 7 años, y afecta aproximadamente a un tercio de los niños con esta enfermedad.”(25). Los principales síntomas que se presentan son las crisis convulsivas, el retraso en el neurodesarrollo, sordera de origen central, afectación visual y alteraciones del movimiento que pueden concluir en cuadriparesia.

El fenotipo que se presenta durante la infancia, conocido como adrenoleucodistrofia cerebral infantil “Se caracteriza por una desmielinización inflamatoria que se extiende por toda la sustancia blanca supratentorial e infratentorial. Las regiones occipitoparietales suelen verse afectadas primero, con progresión hacia los lóbulos frontales o temporales.”(25) Esta forma de presentación generalmente concluye en incapacidad o muerte dentro de los primeros cuatro años de vida, siendo al desmielinización antes comentada la base para poder iniciar con la sospecha diagnóstica.

En cuanto al diagnóstico de esta enfermedad, la base como en la mayoría de las patologías aquí mencionadas es la sospecha diagnóstica, una vez que se tiene un paciente que cumple con el cuadro clínico se pueden realizar mediciones del número de ácidos grasos de cadena muy larga en sangre obteniendo una alta sensibilidad y especificidad, uno de los puntos a considerar es que esta prueba no puede distinguir entre la adrenoleucodistrofia ligada al X y el resto de las enfermedades peroxisomales. Es por esto por lo que las pruebas genéticas deben de realizarse para confirmar el diagnóstico.

Figura 10. Resonancia magnética de la adrenoleucodistrofia ligada al X

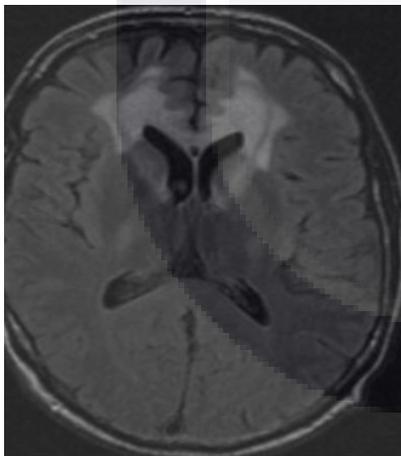


Figura 10. Se observa una resonancia magnética de encéfalo en FLAIR con afectación a la región frontal del encéfalo, lesión característica de la adrenoleucodistrofia ligada al X. Tomada de Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet J Rare Dis. 2012;7(1):51

La resonancia magnética es una de las pruebas incluidas dentro del abordaje de esta patología ya que en todo paciente masculino que cuente con cambios significativos en la sustancia blanca se debe considerar, especialmente cuando hay un aumento de la intensidad de la señal en las secuencias T2 y FLAIR en la región parietooccipital y en el cuerpo calloso. (27). En la figura 10 se pueden observar los hallazgos antes mencionados en la resonancia magnética.

Dado que la tasa de supervivencia, así como la evolución de la enfermedad dependen en gran medida de la edad a la que se inicia el tratamiento, en Estados Unidos se propuso un tamizaje neonatal, mismo que se implementó a partir del año 2013 y que ha tenido buenos resultados permitiendo la detección oportuna de esta enfermedad. En el 2019 los países bajos iniciaron una prueba piloto para la detección de adrenoleucodistrofia en todos los varones recién nacidos. Se

ha comprobado entonces que “La detección temprana de las anomalías bioquímicas asociadas con la adrenoleucodistrofia ha demostrado ser fiable para detectar a los afectados por la enfermedad, pero también plantea nuevos desafíos éticos y clínicos.”(28)

Debemos de tomar en cuenta el manejo sintomático de esta enfermedad, en cuanto al tratamiento de la insuficiencia adrenal se pueden administrar glucocorticoides considerando también el incremento de la dosis ante circunstancias de estrés. Es esencial considerar el resto de las afectaciones que pueden presentarse brindando manejo anti epiléptico, y rehabilitación oportuna.

El trasplante de células hematopoyéticas es el principal tratamiento modificador de la enfermedad, deteniendo el deterioro neurológico siempre y cuando se administre en etapas tempranas de la enfermedad.

Existen además investigaciones acerca del trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas y genéticamente modificadas, siendo esta “una modalidad de administración de terapia génica ex vivo, que se está explorando ampliamente como una alternativa al trasplante de células hematopoyéticas, en varias condiciones monogénicas en todo el mundo, con un mayor número de ensayos abiertos y pacientes tratados en los Estados Unidos y Europa”(25)

j) Enfermedad Pelizaeus-Merzbacher

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva ligada al cromosoma X, cuyo gen afectado se encuentra en el brazo largo del cromosoma 22, la cual “ocurre debido a varios tipos de mutaciones a nivel del gen de la proteína proteolítica 1 (*PLP1*), lo que lleva a cuadros clínicos variables en términos de gravedad”.(29) Estas mutaciones tienen como consecuencia una disminución en la producción de mielina o bien la ausencia total de la misma. “La incidencia mundial oscila entre 1 por 90.000 y 1 por 750.000 nacidos vivos.”(30)

La fisiopatología de esta leucodistrofia se basa en el gen *PLP1* ya que las mutaciones en el mismo ocasionan un plegamiento incorrecto de la proteína de membrana lo que genera un acumulo dentro del retículo endoplásmico y por tanto un menor número de proteínas

funcionales disminuyendo la síntesis de mielina, además se cree que esto puede ocasionar una mayor toxicidad a los oligodendrocitos.

De acuerdo con la edad de presentación, existen tres subtipos de esta patología: la forma connatal, la forma clásica y la forma transicional. Los síntomas que coinciden en los tres subtipos antes mencionados son el nistagmo, el retraso en el neurodesarrollo, y la hipotonía que posteriormente se convierte en espasticidad.

La forma clásica es la forma más leve de la enfermedad, esta inicia alrededor del año de vida y se caracteriza por la espasticidad progresiva, en un inicio estos pacientes pueden deambular parcialmente, además de que la cognición se mantiene relativamente conservada permitiendo que desarrollen el lenguaje. Siendo esta una de las principales diferencial con la forma connatal ya que estos pacientes presentan la enfermedad desde el nacimiento por lo que no pueden deambular y su cognición se ve gravemente afectada, además cursan con debilidad faríngea que condiciona la presencia de estridor.

Figura 11. Resonancia magnética de la enfermedad Pelizaeus-Merzbacher.

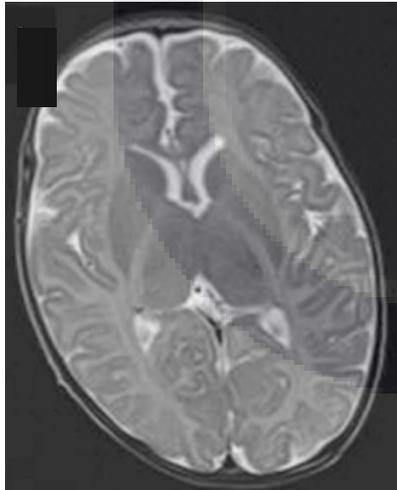


Figura 11. Se observa una resonancia magnética de encéfalo en T2 que muestra un incremento de difuso en la sustancia blanca. Tomada de Ueda A, Shimbo H, Yada Y, Koike Y, Yamagata T, Osaka H. Pelizaeus-Merzbacher disease can be a differential diagnosis in males presenting with severe neonatal respiratory distress and hypotonia. Hum Genome Var. 2018 Mar 29;5(1):18013.

La resonancia magnética “muestra claramente la falla en el ensamblaje de mielina cuando las observaciones se comparan con controles de la misma edad . Las imágenes potenciadas en T1 revelan la falta de señal alta en la sustancia blanca que es característica de la mielinización. La corteza y la materia blanca son homogéneas y tienden a mezclarse sin demarcación. Las técnicas ponderadas en T2 muestran señales persistentes de alta intensidad donde las señales progresivamente más bajas deberían reflejar mielinización.”(31) En la figura 11. se observa una resonancia magnética de un paciente con esta enfermedad.

El estudio molecular sigue siendo la base del diagnóstico confirmatorio, este estudio debe de realizarse en todos los pacientes en los que se cuente con sospecha clínica.

El tratamiento debe incluir el manejo de las crisis convulsivas, así como relajantes musculares que mejoren la espasticidad

presente en este grupo de pacientes, tales como la tizanidina, el baclofeno e incluso el diazepam, debido a la debilidad faríngea antes comentada la necesidad de una sonda de gastrostomía para asegurar la alimentación del paciente y disminuir el riesgo de broncoaspiración es esencial. Al momento no se cuenta con un tratamiento específico para esta enfermedad.

k) *Enfermedad de Salla*

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa de almacenamiento lisosomal, con herencia autosómica recesiva, ocasionada por el almacenamiento de ácido siálico libre el cual cuenta con múltiples fenotipos. “Las variantes patogénicas bialélicas en el gen *SLC17A5* se han asociado con tres formas diferentes, de diversa gravedad: enfermedad de Salla, enfermedad de Salla intermedia-grave y enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico libre.”(32)

Figura 12. Paciente con enfermedad de Salla.



Figura 12. Se muestra una paciente con hipertelorismo, frente ancha y prominente, punta nasal ancha; características de la enfermedad de Salla. Tomada de Barmherzig R, Bullivant G, Cordeiro D, Sinasac DS, Blaser S, Mercimek-Mahmutoglu S. A New Patient With Intermediate Severe Salla Disease With Hypomyelination: A Literature Review for Salla Disease. *Pediatr Neurol.* 2017 Sep;74:87-91.e2.

Los pacientes con enfermedad de Salla inician con síntomas alrededor de los seis meses de edad, inician con retraso en el neurodesarrollo, además de hipotonía, nistagmos y ataxia, estos síntomas progresan hasta condicionar un deterioro neurológico lento, sin embargo, la esperanza de vida de estos pacientes es prácticamente normal. En la figura 12. se muestran algunas de las características clínicas encontradas en la exploración física de un paciente con enfermedad de Salla.

En cambio, la enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico libre presenta además del retraso en el neurodesarrollo e hipotonía, una evolución más grave acompañada de retraso en el crecimiento, rasgos dismórficos faciales, disostosis múltiples e incluso visceromegalias. La forma intermedia de la enfermedad representa una mezcla entre los fenotipos antes comentados.

La fisiopatología de esta enfermedad se basa en las mutaciones del gen que codifica la sialina, la cual es una proteína de membrana lisosomal responsable del transporte del ácido siálico fuera de los lisosomas.

Los estudios de imagen al igual que en el resto de las leucodistrofias se caracterizan por la presencia de hipomielinización visible en la resonancia magnética además de adelgazamiento del cuerpo caloso, y la posibilidad de presentar atrofia cerebral. El diagnóstico se puede realizar al complementar la exploración física con la presencia de ácido siálico en orina, y confirmarlo a través de pruebas moleculares. Si bien aún no existe un tratamiento establecido es importante tratar los síntomas y brindar rehabilitación a los pacientes para asegurarles una mejor calidad de vida.

l) Leucodistrofia *POLR3*

La leucodistrofia *POLR3*, es una enfermedad neurodegenerativa, que generalmente se presenta en la infancia temprana, la cual es ocasionada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *PORL3* del cromosoma 10q22. (3) Esta enfermedad también conocida como síndrome 4H por sus manifestaciones clínicas forma parte de las leucodistrofias hipomielinizantes y es el tema central de esta revisión.

Se trata entonces de una enfermedad rara con una prevalencia desconocida dado el escaso número de pacientes y una incidencia aproximada de 200 pacientes a nivel mundial (33), la cual ocasiona la hipomielinización del sistema nervioso central asociada a alteraciones endocrinológicas, oculares y dentales.

La fisiopatología de este tipo de leucodistrofia se debe a un defecto en la transcripción, las mutaciones en *POLR3A*, *POLR3B*, y *POLR1C* impiden la formación de la ARN polimerasa III o bien su capacidad para unirse al ADN. “El ARN polimerasa III es una enzima nuclear esencial para la transcripción de genes necesario en todas las células eucariotas” (34) de igual forma es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la mielina, de ahí que se trate de una enfermedad hipomielinizante. También es importante entender que *POLR1*, *POLR2* y *POLR3* son los tipos de ARN polimerasa responsables de la transcripción del ADN a ARN, y cada uno de ellos cuenta con blancos distintos en el ADN; “*POLR1* transcribe los pre-rRNAs, que se modifican hasta formar parte del ribosoma del RNA , formando entonces las subunidades 18S, 5.8s, y 28S, mientras que *POLR2* transcribe todos las proteínas codificadoras de genes,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

incluyendo a la mayoría de los microRNAs, y *POLR3* permite la transcripción exógena del ADN al citoplasma". (34)

Debido a que los genes relacionados al subtipo *POLR3* han sido descubiertos recientemente y los intentos en generar modelos animales fueron en su mayoría ineficientes, las bases moleculares y celulares que permiten entender la patogénesis de la enfermedad son en su mayoría desconocidos, dando lugar a varias teorías que justificarían los signos y síntomas presentes en estos pacientes.

Hoy en día se sabe que *POLR3* cuenta con dos subunidades que forman el núcleo catalítico de la polimerasa III, *POLR3A* y *POLR3B*, además comparte una subunidad con *POLR1* (*POLR1C*). *POLR3A* se encuentra localizado en el cromosoma 10q22.3 este se encarga de codificar el ADN dirigido a la subunidad A del ARN polimerasa III lo que comprende 1390 aminoácidos, algunos estudios cuentan con la hipótesis que las variantes patogénicas ocasionan una unión ineficiente del complejo *POLR3*, el cual se transloca al núcleo o genera una interacción con la cromatina.

POLR3B se localiza en el cromosoma 12q23.3 y codifica el ADN dirigido a la subunidad B del ARN polimerasa III lo que incluye 1133 aminoácidos, su alteración puede interferir en la unión del ADN alterando también la relación entre el *PORL3B* y las otras subunidades del *POLR3*.

POLR1C es una subunidad común de *POLR1* y *POLR3* localizada en el cromosoma 6p21.1 la cual está formada por 346 aminoácidos y su alteración ocasiona un problema en la unión y el transporte en el núcleo de *POLR3*, ocasionando una disminución en la unión de *POLR3* con sus genes blanco, mientras que *POLR1* sigue funcionando. Las hipótesis concluyen que la pérdida de *POLR3* interrumpe la transcripción del tRNAs, resultando en una alteración en la traslocación durante los periodos pico del desarrollo de mielina misma que requiere la síntesis de una gran cantidad de proteínas. (3)

Acerca de la correlación genotipo-fenotipo cabe destacar que los pacientes con la variante *POLR3A* suelen contar con una enfermedad de inicio tardío en comparación con la variante *POLR3B* sin embargo tienen una progresión más rápida de la enfermedad en cambio los pacientes con la variante *POLR3B* tienen una evolución más lenta por lo que la supervivencia es mayor, además es más probable que este tipo de pacientes cuenten con atrofia cerebelar

evidente en una resonancia magnética, manteniendo una mielinización adecuada en el eje corticoespinal a nivel de la cápsula interna. (35) En cuanto a la variante *POLR1C* existe muy poca información.

La leucodistrofia asociada a *POLR3* se caracteriza por cuatro hallazgos clínicos principales, dentro de los que se encuentran:

- 1) La disfunción neurológica, sobre todo motora; en donde se pueden incluir una disfunción progresiva del cerebelo, así como una afectación piramidal, extrapiramidal y alteraciones cognitivas.
- 2) Dentición anómala incluyendo localización y forma fuera de lo habitual, o bien hipodoncia, oligodoncia o dentición tardía. Esta manifestación puede no presentarse en todos los individuos.
- 3) Alteraciones endocrinas
- 4) Alteraciones oculares

Figura 13. Paciente con Síndrome 4H



Figura 13. A. Paciente masculino de 18 años con labios gruesos y cejas abundantes. B. forma e implantación anómala de dientes en un paciente con leucodistrofia asociada a *POLR3*. Tomada de Hiraide T, Kubota K, Kono Y, Watanabe S, Matsubayashi T, Nakashima M, et al. *POLR3A* variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev.* 2020 Apr;42(4):363–8. .

En cuanto a la disfunción neurológica destaca la lesión en cerebelo que avanza de manera progresiva hasta condicionar alteraciones en la marcha, disimetría, disdiadococinesia, disartria, y nistagmos, en fases avanzadas de la enfermedad se puede presentar disfagia e hipersalivación. Se presentan también alteraciones extrapiramidales como son la distonía, el temblor en extremidades superiores y el deterioro cognitivo. “Aproximadamente el 10% de los

pacientes tienen un inicio tardío de la enfermedad y una progresión más lenta que habitualmente se presenta con problemas académicos y cognitivos” (34)

Dentro de las alteraciones endocrinas que se presentan el hipogonadismo hipogonadotrópico es la más común, este se presenta como una ausencia de cambios puberales; en la mitad de los casos se puede presentar talla baja y deficiencia de hormona del crecimiento. Otra de las manifestaciones clínicas es la miopía misma que progresa durante los años hasta convertirse en grave. Algunas manifestaciones menos frecuentes son las crisis convulsivas, así como la atrofia óptica o cataratas. Los pacientes con este tipo de leucodistrofia generalmente presentan combinaciones de los cuatro síntomas antes descritos, con cambio en la gravedad de estos.

Dentro del abordaje diagnósticos de las leucodistrofias, la resonancia magnética ha probado ser una herramienta de utilidad ya que muestra la presencia de hipomielinización, es importante recordar que “La hipomielinización puede diagnosticarse en una sola resonancia magnética en niños mayores de 2 años, mientras que en niños menores de 2 años se debe de demostrar que la mielinización no ha progresado en dos resonancias separadas por 6 meses, con la segunda realizada después de los dos años”. (4).

El hallazgo típico es la hipomielinización del cerebelo, la cual se encuentra de manera difusa en T2 y como áreas de hiperintensidad difusas en FLAIR, también se puede apreciar hipointensidad en T2 localizada en el núcleo anterolateral del tálamo, el núcleo pálido, el núcleo dentado, la cápsula interna y las radiaciones ópticas. “Algunos pacientes pueden tener atrofia en cerebelo con lesión del cuerpo calloso, o un área de hipomielinización supratentorial”.(35) La mayoría de las alteraciones que se comentaron anteriormente pueden presentarse de manera independiente en otras leucodistrofias, sin embargo, la presencia de hipomielinización difusa, atrofia del cuerpo calloso o cerebelo e hipointensidad en T2 en los tractos piramidales, cápsula interna, tálamo, núcleo pálido y radiaciones ópticas, de manera conjunta es exclusiva de la leucodistrofia *POLR3*.

Otras pruebas incluidas en el abordaje de las leucodistrofias son los estudios de neurofisiología, es importante comprender que si bien no nos brindan suficiente información para poder otorgar un diagnóstico si nos permiten descartar diagnósticos diferenciales, y predecir la evolución y el pronóstico de la patología en pacientes ya diagnosticados.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Para establecer el diagnóstico de este grupo de patologías tomando en cuenta la sospecha diagnóstica basada en las características clínicas antes descritas y los estudios de imagen, es importante resaltar que existen nuevas tecnologías de secuenciación de exoma y genoma que nos permiten otorgar un diagnóstico molecular confirmatorio. “La secuenciación del exoma está dirigida al área de codificación del genoma, lo que comprende únicamente el 1% del mismo, aproximadamente el 85% de las enfermedades que causan una mutación en el genoma ocurren en la región de codificación” (5) mientras que la secuenciación del genoma analiza la secuencia completa de DNA, dando como resultado una mejor caracterización de este.

Las ventajas de este tipo de estudios además de brindar un diagnóstico genético preciso son que permiten determinar el curso de la enfermedad y por tanto las posibles complicaciones de cada una de las variantes, lo que facilita la prevención de complicaciones y de ser posible el tratamiento, mejorando de esta manera la calidad de vida que los pacientes con leucodistrofia.

La secuenciación del exoma y el genoma ha permitido ampliar la lista de leucoencefalopatías y leucodistrofias conocidas logrando de esta manera un mejor entendimiento de las mismas, sin embargo estos estudios cuentan con algunas desventajas dentro de las que destacan la falta de cobertura a las regiones de codificación específicas sobre todo por las limitaciones técnicas de los estudios impidiendo la localización de algunas mutaciones, otro de los problemas es la detección de variantes en genes que previamente no se habían relacionado a ninguna enfermedad, o bien que no se han asociado a algún fenotipo clínico en los pacientes, pueden entonces detectar variantes que apunten erróneamente hacia un diagnóstico. El principal problema en el área de la salud pública es el costo de estos estudios, ya que este no permite implementarlos como un estándar en el abordaje de los pacientes.

Es entonces como la sospecha diagnóstica y la correlación de los síntomas clínicos son la clave del diagnóstico, pudiendo seleccionar de manera adecuada a los pacientes que ameritan la realización de estudios genéticos. “La secuenciación del exoma diagnostica el 42% de los casos no resueltos de leucodistrofias”(3).

S van der Knaap, et al. proponen un algoritmo diagnóstico para estas patologías en donde combinan la capacidad diagnóstica de la resonancia magnética y las características clínicas con los estudios genéticos de secuenciación de exoma y genoma para conseguir un diagnóstico molecular en el mayor porcentaje de pacientes. En primer lugar, se basan en los

hallazgos obtenidos en la resonancia magnética para determinar si el paciente tiene o no leucodistrofia una vez que se confirma se toman en cuenta las características clínicas de los pacientes, si ambas sugieren la posibilidad de contar con esta patología se sugiere la realización de estudios genéticos ya que se ha comprobado que son la forma más específica y rápida para obtener un diagnóstico.

Como en la mayoría de las leucodistrofias antes comentadas no existe un tratamiento específico o bien que modifique el curso de la enfermedad. Sabemos que “el manejo sintomático en las leucodistrofias es esencial, ya que la prevención y el manejo de las complicaciones pueden prolongar el tiempo y la calidad de vida en estos niños” (34) siendo necesario un tratamiento multidisciplinario para asegurar un adecuado manejo de estos pacientes.

En el caso de la leucodistrofia POLR3, la dificultad en la marcha y las crisis convulsivas son complicaciones frecuentes que requieren un manejo de rutina. Otras complicaciones que pueden presentarse incluyen la disfagia, la falta de coordinación en la deglución y la fatiga, que aumentarán con el tiempo. Por lo tanto, se debe considerar la colocación de una sonda de gastrostomía para garantizar una nutrición adecuada y prevenir neumonías por aspiración e incluso episodios de broncoaspiración.

La distonía y espasticidad deben ser monitoreadas y tratadas para mejorar la calidad de vida. La hipersalivación se maneja en conjunto con otorrinolaringología, y las terapias pueden variar desde rehabilitación hasta la aplicación de toxina botulínica o medicamentos anticolinérgicos, e incluso cirugía para la recolocación de los conductos salivales. También se debe iniciar el manejo con hormona de crecimiento según la valoración de endocrinología.

En cuanto a los tratamientos en investigación, la terapia celular, que incluye el trasplante de células madre, podría considerarse como una alternativa, ya que estas células pueden diferenciarse en varios linajes celulares y posiblemente regenerar la mielina. Sin embargo, en la leucodistrofia POLR3, la administración intracerebral de células madre de linaje neural parece ser la ruta más probable para explorar en el tratamiento. Otra alternativa es el trasplante de células madre neuronales, un tratamiento investigado principalmente en roedores. Se plantea que, si las células trasplantadas tienen éxito en la migración, señalización y diferenciación para formar mielina funcional en humanos, este enfoque terapéutico sería óptimo para tratar la

hipomielinización difusa observada en POLR3-HLD. Sin embargo, se deben realizar estudios en diferentes modelos animales antes de considerarlo como una alternativa, ya que la sustancia blanca varía entre las especies. Por lo tanto, el trasplante en seres humanos dependería más de la gravedad de la hipomielinización y de la medida en que las células exógenas deben migrar y reproducirse.

Es esencial realizar un asesoramiento genético para proporcionar a los familiares información sobre la naturaleza de la enfermedad y explicar las implicaciones genéticas. Esto permitirá tomar decisiones médicas y personales informadas, basadas en el conocimiento de la progresión de la enfermedad y sus características clínicas.



CAPÍTULO II

1. Planteamiento del problema

La incidencia de las leucodistrofias varia a nivel mundial, actualmente se estima es de 1 por cada 7.663 nacidos vivos, tomando en cuenta la identificación clínica de los pacientes, sin embargo, tomando en cuenta el análisis de bases de datos de secuencias genómicas, “Se encontró una incidencia todavía mayor de 1 - 4700 nacidos vivos” (1). Centrándonos en la leucodistrofia hipomielinizante asociada a POLR3 se han reportado a nivel mundial alrededor de 200 casos.

Los avances moleculares, en particular la secuenciación del exoma ha permitido realizar más diagnósticos de leucodistrofias, en la actualidad se cuentan con aproximadamente 30 tipos de leucodistrofias asociados a alteraciones en aproximadamente 55 genes diferentes, cada una con características clínicas específicas y evoluciones variables.

El abordaje de los pacientes depende de la realización de un diagnóstico oportuno, mismo que se puede realizar en base a las manifestaciones clínicas presentes en este tipo de pacientes, es importante denotar que los signos y síntomas cuentan con un carácter progresivo y que pueden presentarse en diferentes grupos etarios de acuerdo con la variante de leucodistrofia que se presente, en general se presentan discapacidad motora, espasticidad, limitación en la deambulación, distonía, déficit cognitivo, crisis convulsivas, neuropatías periféricas; y otras manifestaciones no neurológicas tales como: deficiencia de hormona del crecimiento, falla adrenal, cataratas congénitas, miopía, dismorfias, sindactilia, cardiomegalia, hiperpigmentación, hepatomegalia, entre otras.

Si bien estas enfermedades representan un reto diagnóstico ya que, aunque la sospecha inicial se basa en la clínica el diagnóstico confirmatorio debe de realizarse a través de pruebas moleculares mismas que cuentan con un costo elevado, y poca disponibilidad.

La secuenciación del exoma “es una prueba de laboratorio diseñada para identificar y analizar la secuencia de todos los genes nucleares que codifican proteínas en el genoma. La utilidad diagnóstica de la secuenciación del exoma ha sido consistentemente del 20 % al 30 % (es decir, se identifica un diagnóstico en el 20 % al 30 % de las personas que no habían sido

diagnosticadas previamente, pero tenían características que sugerían una condición genética)”
(36)

En México no existe un estudio previo que valore las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes con leucodistrofia hipomielinizante asociada a POLR3, tampoco se encuentra dentro de la literatura la frecuencia de esta enfermedad en el país, por lo que consideramos relevante realizar este estudio ya que permitirá ampliar el conocimiento sobre esta enfermedad. En Aguascalientes existen 7 casos confirmados de este tipo de leucodistrofia por lo que nos parece importante recabar la información a nivel nacional para de esta manera poder comparar las características fenotípicas y genotípicas encontradas en nuestra población.

2. *Pregunta de investigación*

¿Cuáles son las características fenotípicas y genotípicas que se pueden identificar en los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociadas a POLR3 en México?

3. *Objetivo primario*

- Identificar las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociada a POLR3 en la población mexicana.

4. *Objetivos secundarios o específicos*

- Identificar la prevalencia de las leucodistrofias hipomielinizantes asociadas a POLR3 en la población mexicana.
- Identificar la sobrevida con la que cuentan los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociadas a POLR3 en México.
- Identificar cual tipo de POLR3 es más frecuente en la población mexicana.
- Determinar cuáles fueron las pruebas involucradas en el diagnostico de los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociadas POLR3 en México.
- Identificar las variables patogénicas más frecuentes en los genes *POLR3A* *POLR3B* *POLR1C* encontradas en los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociadas POLR3 en México.

- Establecer la utilidad de las escalas funcionales para valorar las capacidades neurocognitivas de los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociadas a POLR3 en México.
- Describir cuales son los tratamientos utilizados en los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociadas a POLR3 en México.
- Identificar los retos en la atención que existen para los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociadas a POLR3 en México.



CAPÍTULO III

1. *Justificación*

En la actualidad las leucodistrofias continúan considerándose como una enfermedad poco frecuente, por consiguiente, el abordaje, seguimiento y manejo de estos pacientes puede representar un reto para los médicos especialistas. Es importante tener en claro las características de las diversas variantes de leucodistrofias para de esta manera poder otorgar un diagnóstico diferencial óptimo y posteriormente un diagnóstico oportuno permitiendo la intervención adecuada y el tratamiento integral de las múltiples comorbilidades presentes en este tipo de pacientes.

Las nuevas técnicas de valoración genética como son la secuenciación del exoma y genoma han podido identificar y categorizar nuevos subtipos de leucodistrofias, permitiendo de esta manera describir las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la mayoría de las enfermedades que se engloban dentro de este grupo de patologías. Cabe mencionar que, si bien el pronóstico de la mayoría es malo, existe un grupo de enfermedades que puede mejorar con el tratamiento específico por lo que el diagnóstico precoz se vuelve una prioridad. El poder dar un diagnóstico temprano a los pacientes con leucodistrofia asociada a POLR3 facilita las intervenciones terapéuticas y paliativas, justificando el costo de las pruebas confirmatorias.

Al lograr documentar las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes con leucodistrofia POLR3 en la población mexicana se podrá incrementar la sospecha diagnóstica además de documentar posibles variantes y facilitar el abordaje integral de estos pacientes, ofreciéndoles una mejor calidad de vida. Cabe destacar que en el país no se cuenta con información confiable y actualizada en la literatura con respecto a la frecuencia de la leucodistrofia asociada a POLR3 por lo que la realización de este estudio podría tomarse como base para futuras investigaciones y nos permitirá brindar una visión general sobre la presencia de esta enfermedad en el país.

CAPÍTULO IV

1. Metodología

a. Tipo de Estudio

b. Diseño

Ambispectivo

c. Universo

Pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociadas a POLR3 en México.

d. Criterios de inclusión

Todos los pacientes que cuenten con diagnóstico molecular confirmatorio o cuadro clínico compatible con leucodistrofia hipomielinizantes por POLR3 en México en los últimos 10 años.

e. Criterios de exclusión

Pacientes que cuenten con diagnóstico molecular confirmatorio para algún otro tipo de leucodistrofia.

f. Criterio de eliminación

Paciente con cuyos expedientes presenten datos insuficientes para realizar el análisis estadístico.

g. Periodo del estudio

Enero 2011-diciembre 2023

h. Diseño General

Se recabaran pacientes con diagnostico confirmatorio para leucodistrofia hipomielinizante tipo POLR3 a los cuales se les invitará a participar en el estudio, se firmará consentimiento informado por parte de los padres o tutores y se dará la consulta médica para realizar la exploración física que permita la recolección de los datos clínicos y radiológicos encontrados en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, y se

les dará un seguimiento para la supervivencia en Septiembre del 2023, de igual forma se invitará a otros médicos especialistas a lo largo de todo el país involucrados en la atención de estos pacientes para participar en el estudio recolectando los datos antes mencionados.

2. VARIABLES

Tabla 3 : Variables				
Variable	Definición	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición
Sexo	Determinación hecha a través de la aplicación de criterios biológicos para clasificar a las personas como hombres o mujeres.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa	Continua	Meses
Edad de inicio de los síntomas	Edad en la que se presentan los primeros síntomas de la enfermedad.	Cuantitativa	Continua	Meses
Consanguinidad	Parentesco de una persona con otra que descienden de los mismos antepasados.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Endogamia	Matrimonio entre personas de ascendencia común, que pertenecen a la misma casta, comunidad o condición social	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Hermanos afectados	Hermanos biológicos que cuenten con diagnóstico molecular para leucodistrofia POLR3	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
CPK	Prueba de laboratorio que mide la cantidad de creatinina en la sangre, sus valores normales en pediatría son: 10 – 120 mcg/L	Cuantitativa	Continua	Mcg/L
Marcha atáxica	Trastorno de la marcha caracterizado por aumento de la base de sustentación, pasos irregulares, titubeantes y postura inestable. Es característica del síndrome cerebeloso.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Uso de silla de ruedas	Pacientes que necesiten usar silla de ruedas ya que no cuenta con capacidades motoras suficientes para	Cualitativa	Nominal	Si No

	deambular.			
Disartria	Dificultad para la articulación de palabras, debido habitualmente a un daño neurológico central o periférico.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Dismetria	Alteración neurológica que impide al sujeto realizar un acto motor ajustado a la distancia demandada. Se observa en lesiones cerebelosas.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Nistagmo	Movimiento espasmódico involuntario y rápido de los globos oculares, que puede ser ocasionado por afecciones muy diversas.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Disfagia	Dificultad o imposibilidad de tragar.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Gastrostomía	Ostomía que se realiza sobre el estómago, con el fin de alimentarlo, llevada a cabo en el curso de una intervención abdominal o de forma percutánea. Casi siempre se utiliza un tubo, a través del cual se conecta la piel con el estómago.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Regresión cognitiva	Pérdida de habilidades del desarrollo obtenidos previamente o la ausencia de progreso funcional de los mismos posterior a un desarrollo aparentemente normal.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Retraso cognitivo	Se refiere a la condición de los niños cuya función intelectual y comportamiento de adaptación están significativamente por debajo del promedio esperado para su edad.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Signos piramidales	Lesión de la vía piramidal (primera neurona o neurona corticoespinal) en algún nivel de su recorrido., dentro de los que se encuentran hipotrofia, hipertonia, hiperreflexia.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Microcefalia	Perímetro cefálico de más de dos desviaciones estándar por	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	debajo de la media.			
Convulsiones	Alteración eléctrica repentina y no controlada en el cerebro. Puede provocar cambios en el comportamiento, los movimientos o sentimientos, y en los niveles de conciencia.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Distonía	Trastorno del movimiento caracterizado por una contracción muscular sostenida o intermitente, que causa movimientos o posturas anormales, repetitivas o ambos.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Signos extrapiramidales	Conjunto de síntomas y signos causados por el compromiso de los ganglios basales con sus conexiones, incluyendo hipotonía, hipertonía, distonía, sialorrea, sudoración y temblor.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Dentición retardada	Cuando ningún diente ha erupcionado al finalizar el 13º mes de vida	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Hipoponcia	Disminución en el número de piezas dentales.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Dentición anómala	Desviación de la normalidad dentaria provocada por una alteración en el desarrollo embriológico del diente la forma, el número, el tamaño, la estructura interna, el color, la posición en la arcada	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Hipogonadismo hipogonadotrópico	Afección en la cual los testículos en los hombres y los ovarios en las mujeres producen pocas o ninguna hormona sexual secundaria a un problema con la hipófisis o el hipotálamo.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Talla baja	Estatura menor al percentil 3 o menor a -2 desviaciones estándar (DE) para la edad y sexo, respecto a la media de la población de referencia	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Deficiencia de hormona del crecimiento	Afección de naturaleza congénita o adquirida que se caracteriza por la ausencia total o parcial de dicha hormona en plasma.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

Miopía	Anomalía del ojo que produce una visión borrosa o poco clara de los objetos lejanos; se debe a una curvatura excesiva del cristalino que hace que las imágenes de los objetos se formen un poco antes de llegar a la retina	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Catarata	Opacidad del cristalino del ojo o de su cápsula que impide el paso de la luz y es causa de la pérdida total o parcial de visión.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Atrofia del nervio óptico	Degeneración o el daño al nervio óptico, ocasionando deterioro en la capacidad visual	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Lagrimo	Flujo de lágrimas que se produce por secreción abundante secundario a algún proceso irritativo.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Alteraciones en Resonancia Magnética	Presencia de hipomielinización en secuencia T2 la cual puede ser localizada en: <ol style="list-style-type: none"> 1. Cerebelo 2. Núcleo pálido 3. Núcleo dentado 4. Radiaciones ópticas 5. Núcleo anterolateral de tálamo 6. Capsula interna 	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Atrofia cerebelar	Pérdida de células cerebrales y sus conectores electroquímicos, localizados en el cerebelo denotada en la resonancia magnética	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Atrofia cortical	Pérdida de células cerebrales y sus conectores electroquímicos, localizados en la corteza cerebral denotada en la resonancia magnética	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Osteoesclerosis	Lesión consistente en un engrosamiento del hueso,	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	aumento de su densidad, con posible disminución del espacio medular y la consiguiente atrofia de la médula ósea.			
Anomalías vertebrales	Deformidades congénitas de la columna vertebral.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Anomalías craneofaciales	Defectos de nacimiento de la cara o de la cabeza.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Prueba confirmatoria	Prueba genética que otorga el diagnóstico definitivo (exoma)	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Gen alterado	Alteración genética encontrada en Exoma	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Valoración de la calidad de vida en pacientes con leucodistrofia (LQLA)	<p>Escala encargada de valorar la calidad de vida de los pacientes con leucodistrofia que incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comunicación • Seguimiento con la mirada • Sonrisa social • Ruidos de arrullo • Balbuceo • Palabras aisladas • Frases • Nombra objetos y colores • Reconoce voces • Comunica necesidades • Alimentación • Asistencia a la escuela • Visión • Audición • Respiración • Sedestación • Convulsiones • Espasticidad • Control de esfínteres • Broncoaspiración • Escoliosis • Cirugías ortopédicas • Ambiente social y familiar • Levanta ambos brazos • Se rueda • Bipedestación • Camina • Se viste (solo, 	Cualitativa	Nominal	SI NO

	asistencia parcial o total)			
--	-----------------------------	--	--	--

Tabla 3. Se enlistan las variables a utilizar durante el estudio incluyendo la definición operacional, así como la clasificación de estas de acuerdo con sus características y unidades de medición.

3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de actividades												
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Planeación	X											
Diseño		X	X									
Autorización				X								
Recursos				X								
Ejecución					X	X	X	X				
Obtención de datos									X			
Análisis de datos										X		
Resultados											X	
Difusión												X

4. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Este estudio se llevó a cabo por médicos residentes de tercer año de pediatría, así como médicos genetistas y neurólogos pediatras involucrados en este proyecto. El material que se utilizó incluyó: computadora portátil, hojas blancas para impresión de consentimientos informados, así como hojas de recolección de datos, pluma y lápiz para su llenado, fue necesario también la utilización de un martillo de reflejos, cinta métrica, balanza, estetoscopio y otoscopio para la exploración física de los pacientes.

5. CONDICIONES ÉTICAS

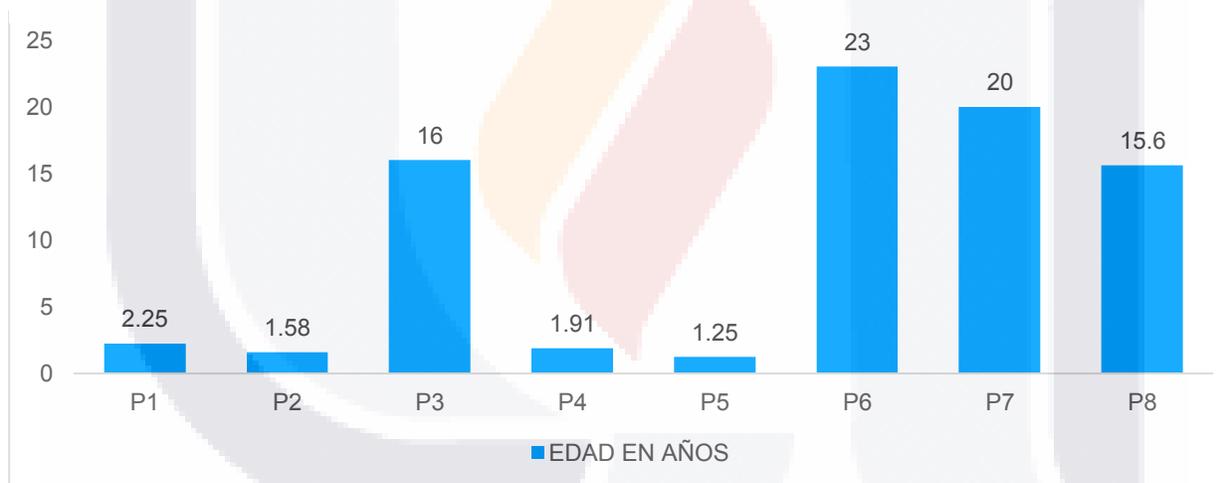
Este estudio se aprobó por el comité de ética e investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con folio 2023-R-20. A todos los representantes legales de los pacientes incluidos en este estudio se les dio a firmar un consentimiento informado. Nos basamos en la normativa de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

CAPÍTULO V

1. Resultados

Se captaron 11 pacientes con diagnóstico molecular confirmado de leucodistrofia 4H de 3 estados del país (Aguascalientes, Zacatecas y Chiapas). Reportándose una prevalencia de 0.085 pacientes por millón de habitantes en México en el año 2023. Se registraron 4 mujeres (36.3%) y 7 hombres (63.6%) con una relación 1:1.75 a favor de los hombres. Se encontraban 7 pacientes (63.6%) vivos, con una edad promedio de 10.6 años (Rango 2 – 24 años) y 4 pacientes finados (36.3%) con una edad de defunción promedio de 7 años (Rango 2-17 años). No se cuentan con los datos clínicos de la complicación que ocasionó la defunción en dichos casos. La edad promedio de diagnóstico en los ocho pacientes basados en la fecha del resultado del estudio molecular fue de 10.19 años (Rango 1.25-23 años). En la Grafica 1. Se observa la edad diagnóstica de cada uno de los ocho pacientes incluidos en este estudio.

Grafica 1. Edad de diagnóstico



Grafica 1. P1-P8 representa el numero asignado a cada uno de los pacientes de los que se contaba la fecha de diagnóstico molecular, en la parte superior de las columnas se aprecia la edad en años a la que se otorgó el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad

En cuanto a los antecedentes personales de relevancia llama la atención que 3 pacientes (27.2%) contaban con hermanos que padecían la misma enfermedad, los cuales fallecieron secundario a ésta. Mientras que 2 pacientes (18.1%) contaban con hermanos sanos. Ningún paciente contaba con antecedente de consanguinidad en sus padres y únicamente 1 (9.09%) se reportó con endogamia.

a. Cuadro clínico

La edad promedio de inicio de los síntomas fue a los 1.88 años (rango: 9 meses – 5 años), siendo el primero de los síntomas el retraso en el neurodesarrollo, presente en el 100% de los pacientes. Dentro de los hitos del neurodesarrollo que se evaluaron en este estudio la sonrisa social se presentó en todos los pacientes con una edad promedio de inicio a los 3.7 meses (rango: 2-6 meses), solamente 2 pacientes (18.1%) ya no cuentan con esta capacidad misma que perdieron a una edad promedio de 1.6 años. De igual forma, el sostén cefálico se presentó en el 100% de los pacientes con una edad de inicio a los 5.9 meses (Rango 3 – 7 meses), tres de los cuales perdieron esta capacidad (27.2%), a una edad promedio de 2.4 años (Rango 2 – 2.7 años).

En la tabla 4, se aprecian el resto de los hitos del desarrollo que se evaluaron en los pacientes con leucodistrofia hipomielinizante asociada a POLR3, enlistando la frecuencia de presentación, así como la edad promedio de esta, cabe mencionar que 2 pacientes no se pudieron incluir en esta tabla dado la ausencia de información en el expediente clínico durante la revisión de estos.

Tabla 4: Hitos del desarrollo			
Hito del desarrollo	n	Frecuencia	Edad promedio de inicio (meses)
Sonrisa social	9	100%	3.7
Sostén cefálico	9	100%	5.9
Pinza gruesa	8	88.8%	6.1
Rodar	7	77.7%	9.2
Sedestación	6	66.6%	12
Bipedestación	6	66.6%	14.8
Pinza fina	5	55.5%	9.5
Pronuncia monosílabos	5	55.5%	11
Gateo	5	55.5%	19.6
Pronuncia palabras	4	44.4%	22.4
Pronuncia frases	4	44.4%	25.2

Control de esfínteres	3	33.3%	20
Deambulaci3n sin apoyo	3	33.3%	15.6
Subir escaleras	3	33.3%	20

Tabla 4. Se enlistan los hitos del desarrollo que se evaluaron en los nueve pacientes que se logr3 recabar la informaci3n necesaria, as3 como la edad promedio de inicio de estos.

En cuanto a la edad en la que los pacientes perdieron la capacidad de realizar ciertos hitos del desarrollo se presentan en la Tabla 5 el n3mero de pacientes que perdieron cada uno de los hitos del desarrollo y la edad promedio de perdida de estos.

Tabla 5 Perdida de los hitos del desarrollo			
Hito del desarrollo	n	Frecuencia	Edad promedio de perdida (a3os)
Pinza gruesa	6	54.5%	6.9
Bipedestaci3n	5	45.4%	7.5
Logra articular frases	3	27.2%	11
Sedestaci3n	3	27.2%	8.6
Rodar	3	27.2%	9.1
Gateo	3	27.2%	9.8
Pinza fina	3	27.2%	12
Sost3n cef3lico	3	27.2%	2.4
Sonrisa social	2	18.1%	1.5
Deambulaci3n sin apoyo	2	18.1%	12.5
Subir escaleras	2	18.1%	8.5
Pronuncia monos3labos	2	18.1%	9.5
Logra articular palabras	2	18.1%	9.5
Control de esfínteres	2	18.1%	9.5

Tabla 5. Se enumera el n3mero de pacientes que contaron con una perdida en la capacidad de realizar los hitos del desarrollo antes expuestos, adem3s de la edad promedio en la que se volvieron incapaces de realizarla.

Las alteraciones oftalmológicas son parte del cuadro clínico característico del síndrome 4H, las cuales se presentaron en 4 pacientes (36.3%), encontrándose nistagmo en todos ellos, miopía únicamente en 2 pacientes (18.1%) y catarata en 1 paciente (9.09%). Llama la atención que de los cuatro pacientes que cursaron con alteraciones oftalmológicas 3 de ellos (75%) mencionan al interrogatorio ausencia de lágrimas.

La alteración dental más frecuente fue el retraso en la erupción dental, el cual se presentó en 8 pacientes (72.7%), seguida de la hipodoncia presente en 5 pacientes (45.4%), se evaluó también la forma de los dientes en donde se encontró anomalías en 4 pacientes (36.3%), en cambio la oligodoncia se presentó en 2 pacientes (18.1%). En la figura 14 se pueden observar algunas de las alteraciones antes comentadas.

Figura 14. Manifestaciones dentales.

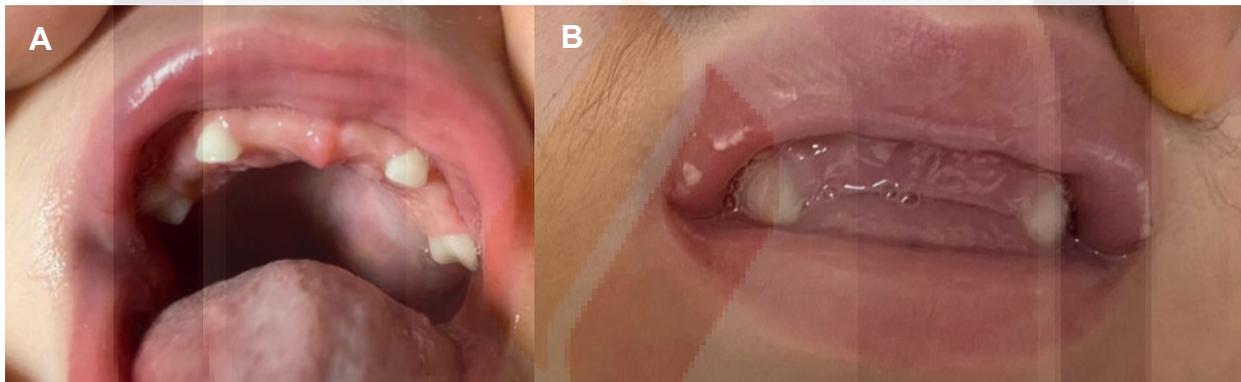


Figura 14. La imagen A) se trata de un paciente masculino de 4 años mientras que la imagen B) corresponde a un paciente masculino de 3 años, en ambos se puede apreciar la ausencia de los incisivos medios superiores, siendo esta una de las alteraciones dentales más comunes en este grupo de pacientes.

Dentro del grupo de pacientes estudiados, 2 de ellos se encontraban en la adolescencia con una edad promedio de 15.75 años, y 3 de ellos llegaron a la edad adulta con una edad promedio de 22.6 años (rango 21 - 24 años), dentro de estos grupos es posible evaluar el hipogonadismo hipogonadotrópico el cual se presentó en los cinco pacientes (100%). Diez pacientes contaban con peso y talla por debajo del p<3, y únicamente 1 paciente se encontraba por encima del p10 (percentil 24).

b. Alteraciones motoras

Dentro de los signos cerebelosos incluidos en este estudio, la distonía y la disimetría fueron los signos más frecuentes, encontrándose en cinco pacientes (45.4%) y de los 11 pacientes estudiados, 5 (45.4%) lograron la deambulación asistida y de ellos el 100% presento marcha atáxica, además 6 pacientes (54.5%) ameritan el uso de silla de ruedas. Todos los pacientes que lograron la formación de palabras y frases presentaron disartria. En cuanto a los signos extrapiramidales, el temblor fue el signo más frecuente presentándose en 9 pacientes (81.8%), la hiperreflexia se presentó en 8 pacientes (72.7%), la hipotonía se pudo corroborar en 6 pacientes (54.5%) y la hipotrofia se en 10 pacientes (90.9%); La espasticidad se presentó en todos los pacientes, siendo la espasticidad de miembros inferiores más frecuente que la espasticidad de miembros superiores, ya que esta última se presentó en 10 pacientes (90.9%), mientras que la espasticidad de miembros inferiores se presentó en el 100% de los pacientes. Otros de los signos que se evaluaron fueron: la sialorrea presente en 6 pacientes (54.5%), la presencia de sudoración excesiva que se reportó en 4 pacientes (36.3%) y las crisis convulsivas reportadas en 5 pacientes (45.4%). En cuanto a las anomalías vertebrales únicamente se corroboraron en 1 paciente (9.09%), además ninguno de los pacientes incluidos en este estudio curso con osteoesclerosis demostrada.

En estos pacientes debido a la regresión en el neurodesarrollo y la debilidad muscular generada por la hipomielinización, la disfagia es una de las comorbilidades tratables que se presentan con mayor frecuencia, en nuestro estudio se reportaron 10 (90.9%) pacientes con este síntoma el cual contaba con la misma frecuencia tanto para solidos como para líquidos, y sin embargo, únicamente 4 pacientes (36.3%) contaban con sonda de gastrostomía, en la Figura 15 Se puede apreciar la presencia de la sonda de gastrostomía en pacientes con afectación motora notable.

Figura 15. Manifestaciones motoras



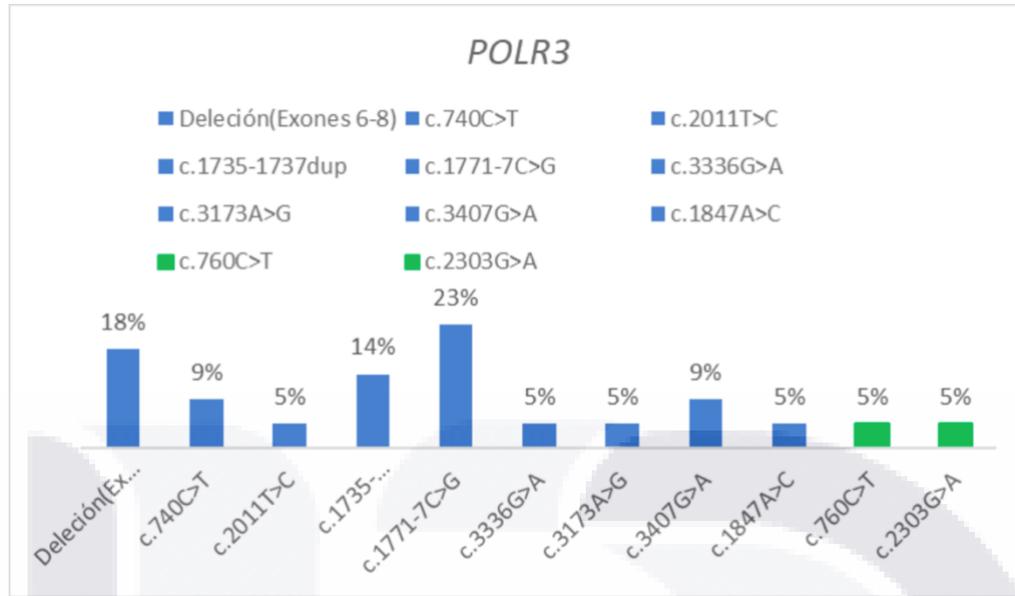
Figura 15. Se muestran dos pacientes con leucodistrofia POLR3 que cursan con alteraciones motoras. La imagen A, se trata de un paciente de 4 años con sonda de gastrostomía e hipotonía de miembros superiores. B, se trata un paciente masculino de 3 años con espasticidad de miembros superiores además de sonda de gastrostomía. Ambos cuentan con alteraciones en la deglución.

c. Diagnóstico molecular

Todos los pacientes incluidos en este estudio contaban con diagnóstico molecular confirmatorio para leucodistrofia hipomielinizante asociada a *POLR3*, 10 pacientes (90.9%) presentaron asociación a *POLR3A*, y únicamente 1 paciente (9.09%) presentó asociación *POLR3B* y no se registraron pacientes con *POLR1C*. Se reportaron 7 variantes patogénicas heterocigotas compuestas entre las que se encuentran: delección (Exones 6-8)/c.1771-7C>G, c.740C>T/c.1771-7C>G, c.2011T>C/c.3336G>A, c.2303G>A/c.3173A>G, c.1735-1735dup/c.3407G>A, c.760C>T/c.1735_1737 y delección (Exones6-8)/c.1847A>C.

La variante patogénica más frecuentes fue c.1771-7C>G presentándose en 5 pacientes (23%), seguida de la delección de los exones 6-8 en 4 pacientes (18%), c.1735-1735dup se encontró en 3 pacientes (14%), c.740C>T y c.3407G>A en 2 pacientes (9%) y c.2011T>C, c.3336G>A, c.3173A>G, c.1847A>C, c.760C>T, c.2303G>A se presentaron en 1 paciente cada una (5%). En la gráfica 2 se enlistan las variantes patogénicas encontradas en nuestra muestra además de la frecuencia de estas.

Grafica 2. Variantes patogénicas

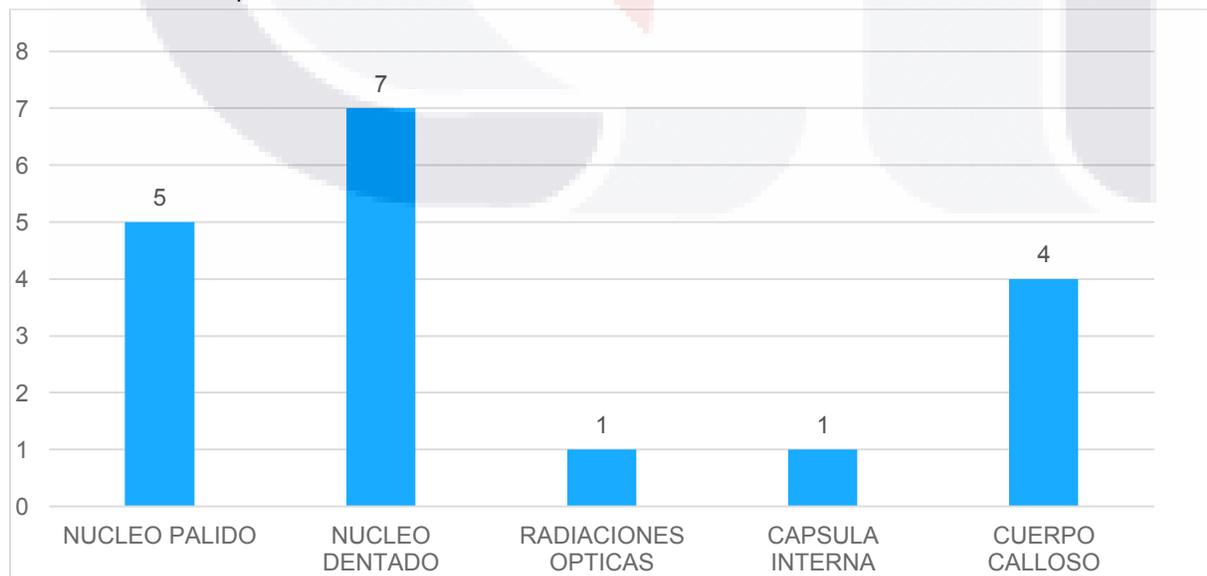


Grafica 2: En esta grafica se puede observar la frecuencia de las variantes patogénicas presentes en la población estudiada. En color azul se muestran las variantes presente en la leucodistrofia por POLR3A, mientras que en color verde se aprecian las variantes encontradas en la leucodistrofia por POLR3B.

d. Pruebas de imagen

La resonancia magnética se realizó en 10 pacientes (90.9%), y de ellos el 100% presentó lesiones compatibles con hipomielinización. En la gráfica 3 se describen los diferentes sitios del encéfalo en donde se demostró dicha alteración.

Grafica 3. Sitios de hipomielinización



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Grafica 3: En esta grafica se puede observar la frecuencia de la hipomielinizacion presente en cada área del encéfalo dentro de la población estudiada.

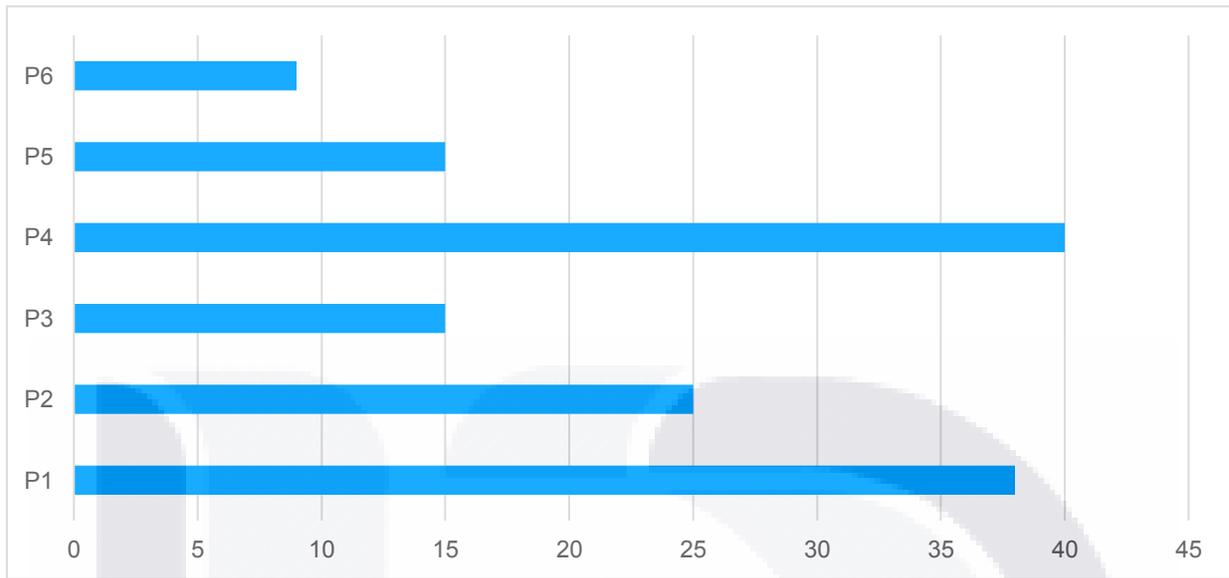
Se encontró además lesión en cerebelo en 7 pacientes (63.6%) y datos de atrofia en 5 (71.4%) de estos 7 pacientes. El nervio óptico no mostro afectación en la resonancia magnética de ninguno de los pacientes incluidos en este estudio, tampoco se encontraron lesiones a nivel de la medula espinal.

En cuanto al abordaje diagnóstico de estos pacientes, a 3 de ellos (27.2%) se les realizaron estudios de conducción nerviosa, reportándose en un paciente neuropatía motora mixta, en otro paciente los potenciales de acción de las fibras musculares mostraron una baja amplitud con un patrón miopático, y otro paciente sin afectación significativa. Se realizaron también potenciales evocados tanto visuales como auditivos en 10 pacientes (90.9%), encontrando únicamente en 2 pacientes (18.1%) un déficit axonal significativo. Dentro de los estudios de laboratorios solicitados en estos pacientes a 5 de ellos (45.4%) se les solicito CPK la cual se reportó en un promedio de 133.8 mg/dl (rango 19-280 mg/dl) encontrándose ligeramente elevados.

e. Escala de valoración de la calidad de vida

Los pacientes que continuaban con vida al momento de la revisión médica se planeó aplicar una escala para evaluar la calidad de vida en pacientes con leucodistrofia, si bien cabe mencionar que esta escala no se encuentra validada para la leucodistrofia 4H, siendo imposible su validación en nuestro estudio dado la población con la que contamos, es una escala que ha demostrado ser confiable en su aplicación para pacientes con enfermedad de Krabbe y cuya relevancia clínica nos parece significativa. En dicha escala se toma como puntuación máxima 41 puntos, mientras más puntos obtengan los pacientes mejor es la calidad de vida de los mismos. Se le aplicó a 6 pacientes dicha escala y se obtuvo una puntuación promedio de 23.6 puntos (Rango 9-40 puntos). En la gráfica 4 se muestran los puntos obtenidos por cada uno de los pacientes en la escala previamente comentada.

Grafica 4. Puntuación en la escala de valoración de la calidad de vida



Grafica 4: En esta grafica se puede observar el número de puntos obtenidos por cada paciente a quien se le aplico la escala de valoración de la calidad de vida a lo largo del estudio, en donde P1: corresponde a un paciente masculino de 3 años de edad con POLRB, P2: corresponde a un paciente masculino de 3 años de edad con POLRA, P3: corresponde a un paciente masculino de 3 años de edad con POLRA, P4: corresponde a una paciente femenina de 15 años de edad con POLRA P5: corresponde a un paciente masculino de 24 años de edad con POLRA P6: corresponde a un paciente masculino de 21 años de edad con POLRA.

Discusión

Se recopiló información de 11 pacientes con leucodistrofia por *POLR3*, donde diez de ellos presentaron variantes patogénicas asociadas a *POLR3A* (90.9%), y solo se informó de un paciente (9.09%) con *POLR3B*. A diferencia del estudio llevado a cabo por Nicole I. Wolf et al., en el cual, de los 105 pacientes investigados, 43 tenían variantes patogénicas en *POLR3A* y 62 en *POLR3B* (35). También nos llamó la atención la ausencia de registros de pacientes del tipo *POLR1C*. Ya que, si bien esta forma de la enfermedad es la más rara, Laurence Gauquelin et al. publicaron un estudio que documentó 23 casos confirmados de *POLR1C*. Este estudio se realizó recopilando información de varios centros a nivel mundial, lo cual destaca la baja incidencia de esta patología (37)

En orphanet se han reportado poco más de 200 casos a nivel mundial (33). En este estudio se exponen 11 pacientes distribuidos en tres ciudades de México, 6 de los cuales se encuentran en el mismo estado, por lo que sospechamos que este número de pacientes se puede explicar en parte por un efecto fundador, el cual "se refiere a la reducción de la variabilidad genómica que ocurre cuando un pequeño grupo de personas es separado de una población más grande"(37) esto ocasiona que dicha población tenga tanto genotipos como rasgos físicos similares. Este fenómeno ya se había comentado en un estudio sobre la leucodistrofia megalencefálica realizado en la India el cual menciona la presencia una variante patogénica idéntica en el exón 2 del gen *MLC* dentro de una comunidad. (38). Otra de las posibles razones que podría explicar el número de pacientes reportados es el subdiagnóstico, ya que, dentro de nuestro estudio, la edad promedio de diagnóstico fue de 10.1 años, mientras que la edad promedio de inicio de los síntomas fue a los 1.88 años. Esto sugiere una falta de sospecha diagnóstica.

La prevalencia obtenida en este estudio fue de 0.085 casos por millón de habitantes en México, Si comparamos esta información con algunos de los casos reportados en la literatura, calculamos que en Italia se calcula una prevalencia de 0.16 casos por millón de habitantes en el año 2021.(39) Gauquelin et al. realizaron un estudio en donde incluían 23 pacientes de diferentes partes del mundo, el cual si tomamos como referencia podremos obtener que en Reino Unido se contaba con una prevalencia de 0.059 casos por millón en 2019. (40) En Canadá se cuenta con un artículo que reporta 31 pacientes con diagnóstico confirmatorio para

esta patología lo cual nos permitiría calcular una prevalencia de 0.78 casos por millón de habitantes en 2023. (41)

Se reportaron 7 variantes patogénicas heterocigotas compuestas y ninguna variante homocigota, esto se correlaciona con la literatura, ya que de acuerdo con Wolf et al. "51 de 62 pacientes presentaron una variante heterocigota compuesta, y únicamente un par de hermanos era homocigoto para esta variante patogénica, aunque se estima que la frecuencia de portadores es del 0.5%."(35) Hussein Daoud et al realizaron un estudio en donde de la variante *POLR3A*, 11 pacientes fueron heterocigotos compuestos y únicamente 3 presentaron variantes patogénicas homocigotas, mientras que de la forma *POLR3B* todos los pacientes (8 pacientes) fueron heterocigotos compuestos (42) Notando entonces que la frecuencia de las variantes heterocigotas compuestas es mayor en esta enfermedad. El paciente que contaba con *POLR3B* presento la mutación c.2303G>A/c.3173A>G, de acuerdo con Wolf et al 51 de los 62 pacientes con *POLR3B* fueron heterocigotos compuestos para c.1568T.(35) Sin embargo, no se encuentra literatura sobre la variante reportada en este estudio en relación con este tipo de leucodistrofia.

Las variantes patológicas en *POLR3A* se presentaron con la siguiente frecuencia, c.1771-7C>G 23%, deleción (Exones 6-8) 18%, c.1735-1735dup 14%, c.740C>T y c.3407G>A 9% y c.2011T>C, c.3336G>A, c.3173A>G, c.1847A>C, c.760C>T, c.2303G>A 5%. En cuanto a la variante c.1771-7C>G Harting et al, identificaron nueve pacientes con *POLR3A* y reportaron que todos los pacientes portaban al menos una de dos variantes intrónicas de *POLR3A*, c.1771-6C>G o c.1771-7C>G, en donde la mayoría de los pacientes eran heterocigotos compuestos y seis portaban la variante c.1771-7C>G en combinación con otra variante. (43) Esto concuerda con los resultados obtenidos en este estudio ya que esta variante se encontró en 5 de nuestros pacientes con *POLR3A*.

De la variante c.3336G>A en *POLR3A* reportada en uno de nuestros pacientes, existe un caso previo reportado en la literatura que se trataba de una mujer de 37 años con la misma variante (44).

Se reporto también la variante c.760C>T en un grupo de seis pacientes los cuales lograron describir tres variantes nuevas y seis ya existentes relacionadas con *POLR3A*, describiendo sus hallazgos clínicos y las alteraciones motoras con las que cursaban. Podemos notar

entonces que esta variante ya contaba con la relación a la leucodistrofia que se está estudiando. (45)

Se ha comentado que la leucodistrofia hipomielinizante asociada a *POLR3* es “un trastorno insidioso y progresivo con un deterioro en la función motora debido a una ataxia creciente” (35), en nuestro estudio comprobamos que efectivamente desde el diagnóstico hasta el momento de la evaluación, el desarrollo sobre todo de las funciones motoras se encontraba en deterioro. La distonía y la dismetría fueron los signos más frecuentes, encontrándose en cinco pacientes. Esto llama la atención ya que según un estudio observacional la distonía se presentaba de manera predominante únicamente en unos cuantos pacientes.(35)

Pelletier et al, comenta que tanto hombres como mujeres con el diagnóstico de leucodistrofia *POLR3* cursan con una pubertad tardía, presentándose en el 98% de las pacientes femeninas encontradas en dicho estudio y en el 95% de los pacientes masculinos. Esto determinado por el criterio de cada uno de los médicos tratantes (46). En nuestro estudio 2 pacientes se encontraban en la adolescencia con una edad promedio de 15.75 años, 3 de ellos llegaron a la edad adulta con una edad promedio de 22.6 años, y todos ellos reportan el desarrollo tardío de caracteres sexuales secundarios, por lo que se comprueba lo descrito anteriormente.

De acuerdo con la literatura “las alteraciones dentales más comunes son la dentición anómala incluyendo localización y forma fuera de lo habitual, o bien hipodoncia, oligodoncia y dentición tardía” (34). En nuestra revisión 9 de los 11 pacientes presentaron lesiones dentales en donde la más frecuente fue el retraso en la erupción dental, misma que se reportó en 8 pacientes, cabe mencionar que todas las alteraciones comentadas en la literatura se presentaron en nuestra cohorte de pacientes. Wolf et al comenta que las alteraciones dentales se presentaron en 88 de 101 pacientes, lo cual representó el 87% de su población, demostrando que la presencia de anomalías dentales es un signo clave en la evaluación de estos pacientes (35).

Como se menciona por Wolf, una pregunta importante es como alcanzar el diagnóstico de leucodistrofia *POLR3* en ausencia de alteraciones dentales o endocrinológicas, para lo cual la resonancia magnética ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad, en donde la combinación de hipomielinización y atrofia cerebelar son claves (35). En los hallazgos imagenológicos se observó que todos los pacientes presentaban hipomielinización, los sitios

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

más frecuentes de presentación fueron el núcleo pálido y el núcleo dentado, además de que el 45.4% de los pacientes efectivamente presentaba atrofia cerebelar. La resonancia magnética debe de ser parte del abordaje inicial de los pacientes que cuenten con retraso en el neurodesarrollo, junto con la presencia de hipomielinización debe generar la sospecha diagnóstica de leucodistrofia, esto aunado a una clínica compatible, favorecerá el índice de diagnósticos del síndrome de 4H.

Llama nuestra atención que a pesar de que “la calidad de vida se ha descrito como un componente fundamental del fenotipo en los trastornos genéticos en general” (47) no se cuente con una escala de valoración propia para este tipo de leucodistrofia. Dentro de nuestro estudio se aplicó la denominada evaluación de la calidad de vida de la leucodistrofia (LQLA por sus siglas en inglés) que incluye preguntas relevantes sobre la carga extrema de discapacidad y problemas médicos que experimentan la mayoría de los pacientes con enfermedad de Krabbe que sobreviven (48) Si bien como se comentó previamente esta escala no se encuentra validada, nos pareció relevante su aplicación ya que nos permitió determinar el grado de discapacidad con el que cuenta nuestros pacientes.

La escala antes comentada es un estudio válido y confiable para determinar la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Krabbe que tiene la capacidad de proporcionar información adicional más allá de la escala de Vineland y que dentro de su estudio ha demostrado ser aplicable en otras enfermedades neurológicas similares. Pudimos observar que de acuerdo con la puntuación otorgada por esta escala 3 de nuestros pacientes contaban con un grado de discapacidad importante, mientras que contábamos con 1 paciente con una discapacidad leve, y 2 pacientes se encuentran por arriba de la media. Dado el tamaño de la población de nuestro estudio no fue posible realizar la validación de esta escala, una vez que se cuente con un mayor número de pacientes diagnosticados nos parece importante la validación de esta, permitiendo ver el grado de independencia y mejorando la atención en las diversas áreas de interés (48).

Conclusión

Se realizó el primer estudio en México de pacientes con leucodistrofia POLR3, en donde se incluyeron un total de once pacientes, obteniendo una prevalencia de 0.085 casos por cada millón de habitantes en el año 2023. En el mundo la prevalencia de la enfermedad continúa siendo desconocida, lo que confirma que es una entidad poco frecuente. Llama nuestra atención que la edad de inicio de los síntomas en comparación con la edad de diagnóstico cuenta con una diferencia de casi 9 años, esto nos habla de un subdiagnóstico dentro de la población y remarca la importancia de tomar en cuenta este grupo de enfermedades raras al encontrar alteraciones dentro del neurodesarrollo en las consultas de seguimiento.

Es importante entonces sospechar síndrome de 4H en todo paciente con regresión en el neurodesarrollo, ya que este es el primer síntoma neurológico por el que los padres acudían a valoración, además de la presencia de temblor, marcha atáxica, distonía, dismetría junto con la presencia de hipomielinización cerebral con hipoplasia cerebelar corroborada por estudio de resonancia magnética. Una vez que se reportan estos síntomas es esencial incluir la valoración endocrinológica y dental para determinar la presencia de alteraciones dentales o bien de hipogonadismo hipogonadotrópico.

El estudio molecular confirmatorio ayuda a brindar un adecuado asesoramiento genético tanto al paciente como a los familiares, permitiendo un manejo multidisciplinario y por tanto una mejor calidad de vida en el paciente.

Glosario

Apoptosis: f. Biol. Modalidad específica de muerte celular programada, que participa en el control del desarrollo y del crecimiento celulares.(49)

Atrofia: f. Biol. Disminución en el tamaño o número, o en ambas cosas a la vez, de uno o varios tejidos de los que forman un órgano, con la consiguiente minoración del volumen, peso y actividad funcional, a causa de escasez o retardo en el proceso nutritivo.(49)

Axón: m. Biol. Prolongación filiforme de una neurona, por la que esta transmite impulsos nerviosos hasta una o varias células musculares, glandulares, nerviosas, etc.(49)

Célula: f. Biol. Unidad fundamental de los organismos vivos, capaz de reproducción independiente y formada por un citoplasma rodeado por una membrana.(49)

Comorbilidad: f. Med. Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas. (49)

Convulsión: f. Contracción intensa e involuntaria de los músculos del cuerpo, de origen patológico.(49)

Cromosoma: m. Biol. Filamento condensado de ácido desoxirribonucleico, visible en el núcleo de las células durante la mitosis y cuyo número es constante para las células de cada especie animal o vegetal.(49)

Enfermedad de Alexander: Tipo de leucodistrofia causada por una mutación en el gen GFAP, afectando a los astrocitos.(7)

Enfermedad de Canavan: Tipo de leucodistrofia con deficiencia de enzimas esenciales que codifican la aspartoacilasa, esenciales para la formación de mielina.

Enzima: m. o f. Bioquím. Proteína que cataliza específicamente una reacción bioquímica del metabolismo. U. menos c. m.(49)

Espasticidad: f. Med. Hipertonía muscular de origen cerebral que se manifiesta por espasmos.(49)

Fenotipo: m. Biol. Manifestación variable del genotipo de un organismo en un determinado ambiente.(49)

Fibras de Rosenthal: Cuerpos de inclusión en astrocitos, asociados a gliosis reactiva y disfunción astrocitaria.(49)

Genes: m. Biol. Secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios. (49)

Genotipo: m. Biol. Conjunto de los genes de un individuo, de acuerdo con su composición alélica.(49)

Hipotonía: f. Med. Tonicidad muscular inferior a la normal.(49)

Leucodistrofia: Grupo de enfermedades neurológicas, hereditarias y heterogéneas que afectan el sistema nervioso central, especialmente la sustancia blanca. Puede manifestarse en el desarrollo o mantenimiento de la mielina.

Leucoencefalopatía: Alteración de la sustancia blanca, cuya etiología puede deberse a toxinas, traumatismos o injurias. Diferencia con leucodistrofias en las disfunciones metabólicas y síntomas clínicos específicos.

Macrocéfalo: adj. Dicho de una persona o de un animal: Que tiene la cabeza demasiado grande con relación al cuerpo. (49)

Microcéfalo: adj. Que tiene la cabeza desproporcionada, por lo pequeña, con relación al cuerpo. (49)

Mielina: f. Bioquím. Lipoproteína que constituye la vaina de las fibras nerviosas. (49)

Oligosacárido: m. Bioquím. Hidrato de carbono formado por escaso número de monosacáridos.(49)

Parestesia: f. Med. Sensación o conjunto de sensaciones anormales, y especialmente hormigueo, adormecimiento o ardor que experimentan en la piel ciertos enfermos del sistema nervioso o circulatorio.(49)

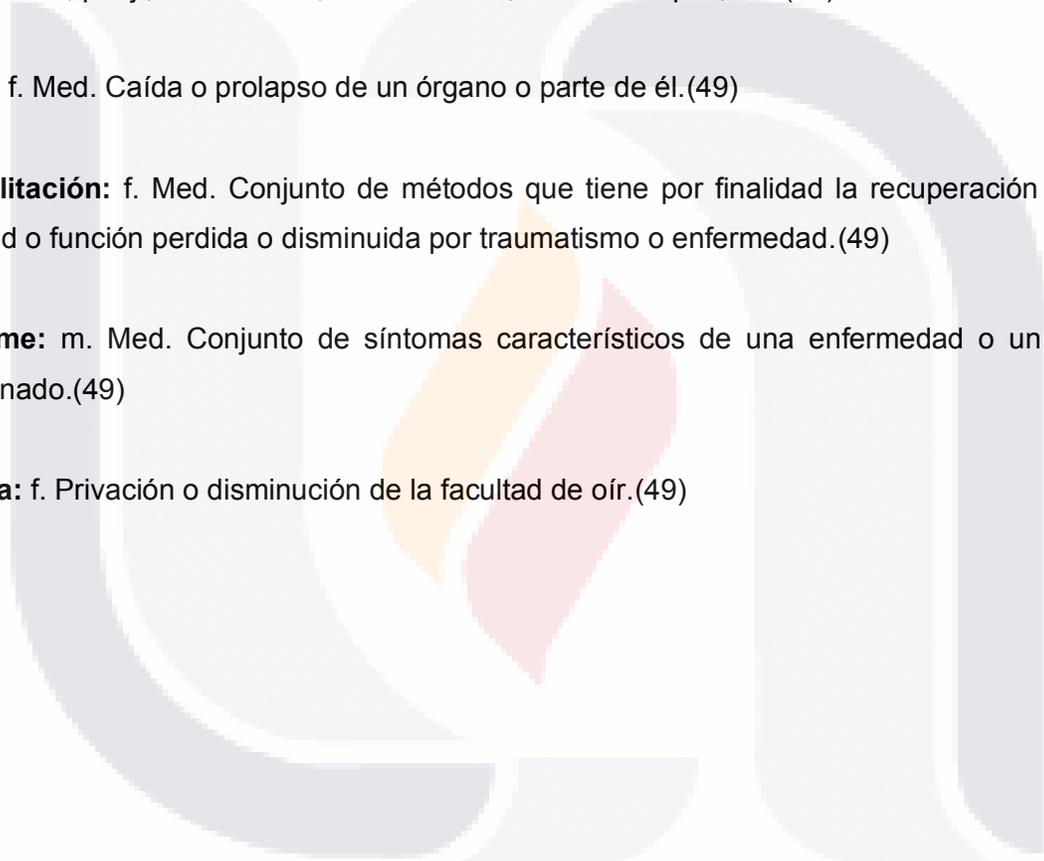
Proteína: f. Sustancia constitutiva de la materia viva, formada por una o varias cadenas de aminoácidos; p. ej., las enzimas, las hormonas, los anticuerpos, etc.(49)

Ptoxis: f. Med. Caída o prolapso de un órgano o parte de él.(49)

Rehabilitación: f. Med. Conjunto de métodos que tiene por finalidad la recuperación de una actividad o función perdida o disminuida por traumatismo o enfermedad.(49)

Síndrome: m. Med. Conjunto de síntomas característicos de una enfermedad o un estado determinado.(49)

Sordera: f. Privación o disminución de la facultad de oír.(49)



Bibliografía

- 1.Soderholm HE, Chapin AB, Bayrak-Toydemir P, Bonkowsky JL. Elevated Leukodystrophy Incidence Predicted From Genomics Databases. *Pediatr Neurol*. 2020 Oct 1;111:66–9.
- 2.Vanderver A, Prust M, Tonduti D, Mochel F, Hussey HM, Helman G, et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. Vol. 114, *Molecular Genetics and Metabolism*. Academic Press Inc.; 2015. p. 494–500.
- 3.Thomas A, Thomas AK. POLR3-related Leukodystrophy. *J Clin Imaging Sci*. 2019 Oct 24;9:45.
- 4.Van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf NI. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. Vol. 18, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 962–72.
- 5.Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, Kameli R, Nilipour Y, Heidari M, et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2020 Jan 2;20(1):65–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2020.1699060>
- 6.Gordon HB, Letsou A, Bonkowsky JL. The leukodystrophies. *Semin Neurol*. 2014 Jul 1;34(3):312–20.
- 7.Kuhn J, Cascella M. Alexander Disease. [Updated 2023 Jun 4]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562242/>.
- 8.Messing A. Alexander disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 693–700.

- 9.Hagemann TL, Powers B, Mazur C, Kim A, Wheeler S, Hung G, Swayze E, Messing A. Antisense suppression of glial fibrillary acidic protein as a treatment for Alexander disease. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):27-39.

- 10.Crow YJ, Shetty J, Livingston JH. Treatments in Aicardi–Goutières syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jan 7;62(1):42–7.

- 11.Crow YJ. Aicardi-Goutières Syndrome. 2005.

- 12.Bokhari MR, Samanta D, Bokhari SRA. Canavan Disease. 2023.

- 13.Wei H, Moffett JR, Amanat M, Fatemi A, Tsukamoto T, Namboodiri AM, et al. The pathogenesis of, and pharmacological treatment for, Canavan disease. *Drug Discov Today*. 2022 Sep;27(9):2467–83.

- 14.Matalon R DLMMK. Canavan Disease. 1999 Sep 16 [Updated 2018 Sep 13] In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al, editors *GeneReviews®* [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

- 15.Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis—Clinical Manifestation, Long-Term Outcomes, and Genetic Profile—Review and Case Series. *Genes (Basel)*. 2020 Nov 22;11(11):1383.

- 16.Wang L, Yang M, Hong S, Tang T, Zhuang J, Huang H. Fucosidosis in a Chinese boy: a case report and literature review. *Journal of International Medical Research*. 2020 Apr 2;48(4):030006052091126.

- 17.Jain M, De Jesus O. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. Krabbe Disease.

- 18.Masnada S, Sarret C, Antonello CE, Fadilah A, Krude H, Mura E, et al. Movement disorders in MCT8 deficiency/Allan-Herndon-Dudley Syndrome. *Mol Genet Metab*. 2022 Jan;135(1):109–13.

19. Beheshti R, Aprile J, Lee C. Allan-Herndon-Dudley Syndrome: A Novel Pathogenic Variant of the SLC16A2 gene. *Cureus*. 2022 Jan;14(1):e21771.
20. Sarret C, Oliver Petit I, Tonduti D. Allan-Herndon-Dudley Syndrome. 1993.
21. Pla-Casillanis A, Ferigle L, Alonso-Gardón M, Xicoy-Espauella E, Errasti-Murugarren E, Marazziti D, et al. GPR37 Receptors and Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts. *Int J Mol Sci*. 2022 May 16;23(10):5528.
22. Min R, Abbink TE, van der Knaap MS. Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts. 1993.
23. Singhal BS, Gursahani RD, Udani VP, Biniwale AA. Megalencephalic leukodystrophy in an Asian Indian ethnic group. *Pediatr Neurol*. 1996 May;14(4):291–6.
24. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. 1993.
25. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev*. 2020 Aug 1;41(4):577–93.
26. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2020 Feb 26;80(1):52–72.
27. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):51.
28. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genetics in Medicine*. 2017 Jan;19(1):121–6.
29. Singh R, Samanta D. Pelizaeus-Merzbacher Disease. 2023.

- 30.Osório MJ, Goldman SA. Neurogenetics of Pelizaeus–Merzbacher disease. In 2018. p. 701–22.
- 31.Koeppen AH, Robitaille Y. Pelizaeus-Merzbacher Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Sep 1;61(9):747–59.
- 32.Chapleau A, Mirchi A, Tran LT, Poulin C, Bernard G. Longitudinal Characterization of the Clinical Course of Intermediate-Severe Salla Disease. *Pediatr Neurol*. 2023 Nov;148:133–7.
- 33.Pr N.I. [Nicole] WOLF. orphanet. 2020. Leucodistrofia 4H.
- 34.Perrier S, Michell-Robinson MA, Bernard G. POLR3-Related Leukodystrophy: Exploring Potential Therapeutic Approaches. *Front Cell Neurosci*. 2021 Jan 28;14.
- 35.Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk RM, Schiffmann R, Brais B, Bugiani M, et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations. 2014.
- 36.Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA. Educational Materials-Genetic Testing: Current Approaches. 2017.
- 37.Efecto fundador [Internet]. Genome.gov. [citado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Efecto-fundador>.
- 38.Singhal BS. Leukodystrophies: Indian scenario. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2005 Apr 1;72(4):315–8.
- 39.Di Donato I, Gallo A, Ricca I, Fini N, Silvestri G, Gurrieri F, et al. POLR3A variants in hereditary spastic paraparesis and ataxia: clinical, genetic, and neuroradiological findings in a cohort of Italian patients. *Neurological Sciences*. 2022 Feb 23;43(2):1071–7.

40.Gauquelin L, Cayami FK, Sztrihá L, Yoon G, Tran LT, Guerrero K, et al. Clinical spectrum of POLR3-related leukodystrophy caused by biallelic *POLR1C* pathogenic variants. *Neurol Genet*. 2019 Dec;5(6):e369.

41.Mirchi A, Guay SP, Tran LT, Wolf NI, Vanderver A, Brais B, et al. Craniofacial features of POLR3-related leukodystrophy caused by biallelic variants in *POLR3A* , *POLR3B* and *POLR1C*. *J Med Genet*. 2023 Oct;60(10):1026–34.

42.Daoud H, Tétréault M, Gibson W, Guerrero K, Cohen A, Gburek-Augustat J, et al. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* are a major cause of hypomyelinating leukodystrophies with or without dental abnormalities and/or hypogonadotropic hypogonadism. *J Med Genet*. 2013 Mar;50(3):194–7.

43.Harting I, Al-Saadý M, Krägeloh-Mann I, Bley A, Hempel M, Bierhals T, et al. *POLR3A* variants with striatal involvement and extrapyramidal movement disorder. *Neurogenetics*. 2020 Apr 15;21(2):121–33.

44.Lessel D, Rading K, Campbell SE, Thiele H, Altmüller J, Gordon LB, et al. A novel homozygous synonymous variant further expands the phenotypic spectrum of *POLR3A* - related pathologies. *Am J Med Genet A*. 2022 Jan 5;188(1):216–23.

45.Zea Vera A, Bruce A, Larsh TR, Jordan Z, Brüggemann N, Westenberger A, et al. Spectrum of Pediatric to Early Adulthood *POLR3A* -Associated Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract*. 2023 Feb 23;10(2):316–22.

46.Pelletier F, Perrier S, Cayami FK, Mirchi A, Saikali S, Tran LT, et al. Endocrine and Growth Abnormalities in 4H Leukodystrophy Caused by Variants in *POLR3A* , *POLR3B* , and *POLR1C*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):e660–74.

47.Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, Gregg AR, Norton ME, Rose NC, et al. Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine—Points to Consider. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Mar;125(3):653–62.

48.Langan TJ, Barczykowski A, Jalal K, Sherwood L, Allewelt H, Kurtzberg J, et al. Survey of quality of life, phenotypic expression, and response to treatment in Krabbe leukodystrophy. *JIMD Rep.* 2019 May 11;47(1):47–54.

49.Asociación de Academias de la Lengua Española. *Diccionario Real Academia Española* [Internet]. Real Academia Española. 2022. Available from: <https://www.rae.es/>. 2023.



ANEXOS

A. Recolección de datos

MEDICO TRATANTE (NOMBRE):			
ADSCRIPCION:			
FICHA DE IDENTIFICACIÓN			
NOMBRE DEL PACIENTE:		EDAD:	SEXO:
FECHA DE NACIMIENTO:		LUGAR DE NACIMIENTO Y RESIDENCIA:	
VIVO:	FINADO:	EDAD DEFUNCIÓN:	FECHA DEFUNCIÓN:
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES			
CONSAGUINIDAD:	SI:	Grado:	NO: ENDOGAMIA SI: NO:
HERMANOS: SI:	NO:	NUMERO DE HERMANOS VIVOS:	
NUMERO DE HERMANOS FINADOS:		CAUSAS Y FECHAS DE DEFUNCIÓN:	
NEURODESARROLLO			
			EDAD
SONRISA SOCIAL	SI	NO	INICIO PERDIDA
SOSTEN CEFALICO	SI	NO	INICIO PERDIDA
PINZA GRUESA	SI	NO	INICIO PERDIDA
PINZA FINA	SI	NO	INICIO PERDIDA
GATEO	SI	NO	INICIO PERDIDA
RODAR	SI	NO	INICIO PERDIDA
SEDESTACION SIN APOYO	SI	NO	INICIO PERDIDA
BIPEDESTACION CON APOYO	SI	NO	INICIO PERDIDA
DEAMBULACION	SI	NO	INICIO PERDIDA
SUBIR ESCALERAS	SI	NO	INICIO PERDIDA
PRONUNCIA MONOSILABOS	SI	NO	INICIO PERDIDA
LOGRA ARTICULAR PALABRAS	SI	NO	INICIO PERDIDA
LOGRA ARTICULAR FRASES	SI	NO	INICIO PERDIDA
CONTROL DE ESFINTERES	SI	NO	INICIO PERDIDA
DIAGNÓSTICO DE LEUCODISTROFÍA			
EDAD DE INCIO DE SINTOMAS:			
PRUEBA CONFIRMATORIA (EXOMA):	SI:	NO:	
PADRES HETEROCIGOTOS CONFIRMADOS:	SI:	NO:	
GEN ALTERADO Y VARIANTE DETECTADA:	INCIERTA: SI:	PATOGENICA: SI:	NO:
	NO:		
ESTUDIOS DE GABINETE			
ESTUDIOS DE CONDUCCION NERVIOSA:	SI:	NO:	ELECTROMIOGRAFIA: SI: NO
POTENCIALES EVOCADOS:	SI:	NO	
RESULTADOS:			
CPK: SI:	NO:	RESULTADO:	
RESONANCIA MAGNETICA: SI:	NO:	DESCRIPCION TOPOGRAFICA:	

HIPOMIELINIZACION:SI:		NO:			
EN CASO DE CONTAR CON RESONANCIA MAGNETICA REPORTAR LOS HALLAZGOS OBTENIDOS EN LA SIGUIENTE TABLA:				DESCRIPCIÓN:	
SITIO DE LA LESION		SI	NO		
CEREBELO					
NÚCLEO PÁLIDO					
NÚCLEO DENTADO					
RADIACIONES ÓPTICAS					
NÚCLEO ANTEROLATERAL DE TÁLAMO					
CAPSULA INTERNA					
ATROFIA CEREBERAL					
ATROFIA SUPRATENTORIAL					
ATROFIA CORTICAL					
ATROFIA DEL NERVIÓ ÓPTICO					
MEDULA ESPINAL					
CUERPO CALLOSO					
MANIFESTACIONES CLINICAS					
OFTALMOLOGICAS					
MIOPÍA	SI:	NO:	NISTAGMO	SI:	
			NO:		
CATARATA	SI:	NO:	AUSENCIA DE LÁGRIMAS	SI:	
			NO:		
NEUROLOGICAS					
MARCHA ATÁXICA:	SI:		REGRESIÓN COGNITIVA	SI:	NO:
NO:					EDAD:
DISARTRIA	SI:		RETRASO COGNITIVO	SI:	NO:
NO:					EDAD:
DISTONÍA	SI:		CONVULSIONES	SI:	NO:
NO:					EDAD:
DISMETRÍA	SI:				
NO:					
SIGNOS PIRAMIDALES			SIGNOS EXTRAPIRAMIDALES		
HIPOTROFIA:	SI:		HIPOTONÍA:	SI:	DISTONÍA:
NO:			NO:		NO:
HIPERREFLEXIA:	SI:		SIALORREA:	SI:	SUDORACIÓN:
NO:			NO:		NO:
ESPASTICIDAD:	MIEMBROS SUPERIORES:	MIEMBROS	TEMBLOR:	SI:	NO:
INFERIORES:					
MUSCULOESQUELETICAS					
USO DE SILLA DE RUEDAS	SI:	NO:	ANOMALÍAS VERTEBRALES	SI:	NO:
OSTEOESCLEROSIS	SI:	NO:			
GASTROINTESTINALES					
DISFAGIA A SOLIDOS	AMBOS TIPOS DE DISFAGIA		GASTROSTOMÍA		
DISFAGIA A LÍQUIDOS					
ENDOCRINAS					
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO			DEFICIENCIA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO		
TALLA:	(CM)	PERCENTILAS:	PC:	(CM)	PERCENTILA

PESO: (KG) PERCENTILA:		
DENTALES		
HIPODONCIA		RETRASO DE ERUPCIÓN
OLIGODONCIA		FORMA ANORMAL DE LOS DIENTES
SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINARIO		
AUDIOLOGÍA	CARDIOPEDIATRÍA	CIRUGÍA PEDIÁTRICA
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA	ESPECIALISTA DEL SUEÑO	ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
GENÉTICA MÉDICA	NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA	GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA	NEUROCIRUGÍA	NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
NUTRICIÓN	ODONTOLOGÍA	OFTALMOLOGÍA
OTORRINOLARINGOLOGÍA	PAIDOPSIQUIATRÍA	PEDIATRÍA
PSICOLOGÍA	REHABILITACIÓN	TYO PEDIÁTRICA
UROLOGÍA	OTRAS:	
ANEXAR FOTOS CLINICAS:		NOTAS Y OTROS HALLAZGOS:
CARA DEL PACIENTE Y CUERPO COMPLETO		
RESONANCIA MAGNETICA		
OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN		

B. Escala de valoración de la calidad de vida.

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON LEUCODISTROFIA (LQLA)	
COMUNICACIÓN:	ALIMENTACIÓN
VERBAL (NORMAL): 4 PUNTOS	SOLAMENTE POR BOCA (INDEPENDIENTE): 4 PUNTOS
VERBAL: (CONSTRUCCION ANORMAL): 3 PUNTOS	SOLAMENTE POR BOCA (NECESITA APOYO): 3 PUNTOS
ANORMAL: (USO DE SEÑAS): 2 PUNTOS	BOCA-REQUIERE SONDA PARA MEDICAMENTOS: 2 PUNTOS
COMUNICACIÓN (CON DISPOSITIVOS) : 1 PUNTO	ALGO POR BOCA- SONDA PARA REQUISITOS NUTRICIONAL: 1 PUNTO
NO SE COMUNICA: 0 PUNTOS	SOLO POR SONDA: 0 PUNTOS
DIRIGE LA MIRADA:	ASISTE A ESCUELA
SI (1 PUNTO)	SI (1 PUNTO)
NO (0 PUNTOS)	NO (0 PUNTOS)
SONRISA SOCIAL:	GRADO ESCOLAR
SI (1 PUNTO)	APROPIADO PARA LA EDAD: (2 PUNTOS)
NO (0 PUNTOS)	DEBAJO DE LO ESPERADO PARA LA EDAD(1 PUNTO)
HACE RUIDOS DE ARRULLO	NO ASISTE (0)
SI (1 PUNTO)	DESEMPEÑO ESCOLAR
NO (0 PUNTOS)	REGULAR: 4 PUNTOS
BALBUCEO	EDUACION ESPECIAL: 3 PUNTOS
SI (1 PUNTO)	OTROS RECURSOS ESPECIALES: 1 PUNTO
NO (0 PUNTOS)	EN CASA POR SALUD: 0 PUNTOS
FORMA PALABRAS	SINTOMAS QUE AFECTAN EL ESTILO DE VIDA
SI (1 PUNTO)	VISION
NO (0 PUNTOS)	NORMAL : 4 PUNTOS
JUNTA PALABRAS	ANORMAL(SIN DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA): 3 PUNTOS
0-0	ANORMAL (LENTES): 2 PUNTOS
2-3 (1 PUNTO)	ANORMAL (OTROS DISPOSITIVOS): 1 PUNTO
4-5 (2 PUNTO)	CIEGO: 0 PUNTOS
NOMBRA OBJETOS/COLORES	AUDICION
SI (1 PUNTO)	NORMAL: 5 PUNTOS
NO (0 PUNTOS)	ANORMAL (SIN DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA) 4 PUNTOS
RECONOCE VOCES	ANORMAL (DISPOSITIVOS AUDITIVOS) 3 PUNTOS
SI (1 PUNTO)	ANORMAL (IMPLANTE COCLEAR) 2 PUNTOS
NO (0 PUNTOS)	ANORMAL (OTROS DISPOSITIVOS) 1 PUNTO
ES CAPAZ DE COMUNICAR SUS NECESIDADES	SORDO: 0 PUNTOS
SI (1 PUNTO)	RESPIRACION
NO (0 PUNTOS)	AIRE AMBIENTE: 4 PUNTOS
SEDESTACION	OXIGENO SUPLEMENTARIO: 3 PUNTOS
SIN APOYO: 1 PUNTO	BIPAP/CPAP: 2 PUNTOS
CON APOYO: 0 PUNTOS	TRAQUEOSTOMIA: 1 PUNTO
CONVULSIONES	TRAQUEOSTOMIA CON VALVULA MECANICA: 0PUNTOS
SI (0 PUNTOS)	CONVIVENCIA FAMILIAR Y SOCIAL
NO (1PUNTO)	JUEGA CON JUGUETES APROPIADOS PARA SU EDAD
ESPASTICIDAD	SI (1 PUNTO)
SI (0 PUNTOS)	NO (0 PUNTOS)
NO (1PUNTO)	NECESITA ENFERMERA EN CASA O AYUDA
CONTINENCIA	SI (0 PUNTOS)
SI (0 PUNTOS)	NO (1PUNTO)
NO (1PUNTO)	LA ESTRUCTURA FAMILIAR A CAMBIADO POR LA

	ENFERMEDAD
BRONCOASPIRACION	SI (0 PUNTOS)
SI (0 PUNTOS)	NO (1PUNTO)
NO (1 PUNTO)	LA SITUACION FAMILIAR HA CAMBIADO POR LA ENFERMEDAD
NO SE SABE	SI (0 PUNTOS)
ESCOLIOSIS	NO (1PUNTO)
SI (0 PUNTOS)	SU SITUACION LABORAL HA CAMBIADO POR LA ENFERMEDAD
NO (1 PUNTO)	SI (0 PUNTOS)
CIRUGIAS ORTOPEDICAS	NO (1PUNTO)
SI (0 PUNTOS)	LA SOCIALIZACION HA CAMBIADO POR LA ENFERMEDAD
NO (1 PUNTO)	HA EVITADO CONVIVENCIA CON FAMILIA Y AMIGOS : 0 PUNTOS
NO SE SABE	HA DISMINUIDO LA CONVIVENCIA CON FAMILIA Y AMIGOS: 1 PUNTOS
HITOS DEL DESARROLLO	NO HAY CAMBIOS EN LAS RELACIONES INTERPERSONALES: 2 PUNTOS
LEVANTA AMBOS BRAZOS	DESDE QUE TUVO ESTE HIJO/A HA SENTIDO QUE NO PUEDE MANEJAR LAS COSAS
SI (1 PUNTO)	NUNCA O CASI NUNCA: 2 PUNTOS
NO (0 PUNTOS)	CASI TODO EL TIEMPO: 1 PUNTO
SE RUEDA	TODO EL TIEMPO: 0 PUNTOS
SI (1 PUNTO)	DESDE QUE TUVO ESTE HIJO/A SE SIENTE INCAPAZ DE HACER COSAS QUE DISFRUTABA
NO (0 PUNTOS)	NUNCA O CASI NUNCA: 2 PUNTOS
BIPEDESTACION	CASI TODO EL TIEMPO: 1 PUNTO
SI (1 PUNTO)	TODO EL TIEMPO: 0 PUNTOS
NO (0 PUNTOS)	DESDE QUE TUVO A ESTE HIJO HA CAMBIADO SU RUTINA DIARIA
MOTOR GRUESO	NUNCA O CASI NUNCA: 2 PUNTOS
CAMINA SOLO: 4 PUNTOS	CASI TODO EL TIEMPO: 1 PUNTO
CAMINA CON DISPOSITIVOS DE AYUDA: 3 PUNTOS	TODO EL TIEMPO: 0 PUNTOS
CAMINA DISTANCIAS CORTAS, PERO REQUIERE SILLA DE RUEDAS: 2 PUNTOS	SIENTE QUE SU HIJO ES INCAPAZ DE PARTICIPAR EN ACTIVIDADES FAMILIARES
USO DE SILLA DE RUEDAS: 1 PUNTO	NUNCA O CASI NUNCA: 2 PUNTOS
POSTRADO EN CAMA: 0 PUNTOS	CASI TODO EL TIEMPO: 1 PUNTO
MOTOR FINO	TODO EL TIEMPO: 0 PUNTOS
SE VISTE SOLO: 2 PUNTOS	SIENTE QUE ESTA ENFERMEDAD HA IMPACTADO LA CALIDAD DE VIDA DE SU FAMILIA
SE VISTE CON AYUDA: 1 PUNTO	NUNCA O CASI NUNCA: 2 PUNTOS
NECESITA AYUDA COMPLETA: 0 PUNTOS	CASI TODO EL TIEMPO: 1 PUNTO
	TODO EL TIEMPO: 0 PUNTOS

C. Consentimiento informado.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

"CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICAS Y GENOTÍPICAS DE LA LEUCODISTROFIA HIPOMIELINIZANTE ASOCIADA A POLR3 EN LA POBLACIÓN MEXICANA".

FECHA DE PREPARACIÓN: ABRIL- SEPTIEMBRE 2023 VERSIÓN: 1.0

Investigador principal: Dra. Alejandra Elideth Esparza Chiquito
Dirección del investigador: Av. Ferrocarril S/N, Alameda, 20259, Aguascalientes
Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 449-191-79-45
Investigadores participantes: Dr. Jaime Asael López Valdez
Nombre del patrocinador del estudio: No aplica
Dirección del patrocinador: No aplica
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 1.0, 10 de abril de 2023

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento:
Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO



Estimado Sr(a).

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo:

Identificar las características físicas y genéticas de los pacientes con leucodistrofias hipomielinizantes asociada a POLR3 en la población mexicana.

La duración del estudio es: 1 consulta de valoración médica

El número aproximado de participantes será: 15 pacientes

Usted fue invitado al estudio debido a que:

Su hijo/a cuenta con diagnóstico molecular confirmatorio para leucodistrofia hipomielinizante asociada a POLR3

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en:

Acudir a valoración médica en donde se realizará un interrogatorio y exploración física detallada al paciente, además autorizará el uso del expediente clínico, estudios de laboratorio e imagen previos.

Las responsabilidades de los participantes incluyen acudir a consulta cuando se otorgue la cita y responder llamadas telefónicas provenientes de este estudio.

RIESGOS E INCONVENIENTES: Ninguno

BENEFICIOS POTENCIALES: Este estudio podría tomarse como base para futuras investigaciones y nos permitirá brindar una visión general sobre la presencia de esta enfermedad en el país mejorando la atención que se les da a estos pacientes.

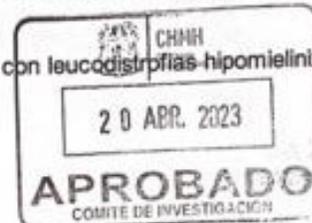
CONSIDERACIONES ECONÓMICAS: No se dará ninguna compensación por participar en este estudio. Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio. La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

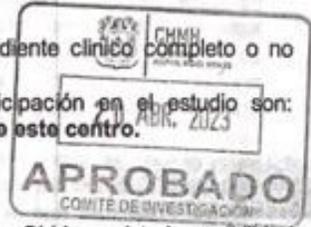
Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel



Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si no cuenta con un expediente clínico completo o no acude a las valoraciones antes mencionadas

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Continuar acudiendo a sus citas agendadas con los especialistas de este centro.



CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre o el de su hijo/a no será usados en ninguno de los estudios. Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re-contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio



IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con: la Dra. Alejandra Elideth Esparza Chiquito

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente.

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo

negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto la Dra. Alejandra Elideth Esparza Chiquito Tel 449-191-79-45. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.



Nombre del Participante y representante legal _____

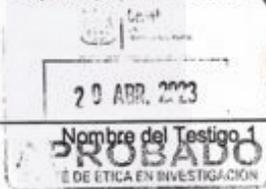
Firma _____

Fecha _____

Nombre del Investigador que explicó el documento _____

Firma _____

Fecha _____



Nombre del Testigo 1 _____

Firma del Testigo 1 _____

Fecha _____

Relación con el paciente. _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 _____

Firma del Testigo 2 _____

Fecha _____

Relación con el paciente. _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 4 páginas)