



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: https://doi.org/ 10.14295/p.v52i2.117



Reportes de caso

Terapia de células madre mononucleares concentradas asociada a nanofarmacología mejora la fuerza muscular en paciente con Envejecimiento Precoz (Progeria no clásica)

Andrés Felipe Torres Obando^a, Juan Manuel Velasco Quijano^b, Juan Manuel Páez Ospina^b

^a Cell Regeneration Medicine Organization. Director del instituto regeneración celular Dr. Felipe Torres. Bogotá, Colombia

^b Cell Regeneration Medicine Organization. Miembro del equipo de investigación en terapia de regeneración celular Dr. Felipe Torres

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de noviembre de 2018

Aceptado el 10 de junio de 2019

Palabras clave:

Envejecimiento precoz
Medicina de regeneración celular
Terapia con células madre
Síndromes Progeroides

Keywords:

Premature aging
Cell regeneration
Stem Cells therapy
Progeroid syndrome

RESUMEN

Introducción: el Envejecimiento Precoz (EP) es una enfermedad poco común. Se han descrito varios cuadros clínicos denominados Síndromes Progeroides (SP), entre los que se incluye la Progeria (P) y el EP, los cuales afectan diferentes órganos y sistemas, confirmando aspectos sindrómicos característicos en estos pacientes. Hasta la fecha no existe una terapia definitiva que permita curar o tratar adecuadamente dicha enfermedad. Es una patología clasificada en las enfermedades huérfanas y raras, con pobre pronóstico; es relevante, entonces, exponer el caso de un paciente tratado con una respuesta favorable al tratamiento.

Caso clínico: paciente masculino natural y procedente de Bogotá (Colombia), con diagnóstico de SP (progeria no clásica) desde los nueve años, sometido a varios tratamientos sin presentar cambios significativos en el curso de su enfermedad. Consulta al Instituto Dr. Felipe Torres por pérdida progresiva de la fuerza muscular, caída permanente del cabello, osteoporosis y falla cardíaca. Se realiza tratamiento con factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), interleukina 10 (IL-10), anti interleukina 1 (Ant-IL1), -endorfina, terapia de células madre, DNA, RNA recombinante y neurotrofina 4. Esto logró una disminución significativa de su sintomatología inicial y detención del proceso degenerativo, sin la presencia de eventos adversos.

Conclusiones: El presente caso clínico sugiere que la terapia con células madre mononucleares concentradas asociadas a tratamiento nanofarmacológico, pueden ser una alternativa segura, novedosa y efectiva, para los pacientes con síndromes progeroides, que en la actualidad no disponen de ningún tratamiento realmente eficaz.

Therapy of concentrated mononuclear stem cells associated with Nanopharmacology improves muscle strength in the patient with Early Aging (non-classical Progeria)

A B S T R A C T

The following article presents the clinical case of a patient diagnosed with early aging (progeroid syndrome). Disease of incidence worldwide (1/8 000 000 live births), with few and

*Autor para correspondencia. Andrés Felipe Torres Obando Correo electrónico: felipe.torres@crmedicine.com

failed therapeutic schemes, which do not allow evolution or control of the clinical picture, which presents a high mortality at early ages. For this reason it is important to report the clinical case of this patient, who entered our institution at the age of 9 years due to clinical failure of the secondary gait to decrease his muscular strength, associated with signs and symptoms of heart failure, deficit of his bone mass densitometry and progressive loss of hair, valued in a medical meeting by (medical director of cellular regeneration medicine, pediatrician (extra-institutional), anesthesiologist and epidemiologist) where it is approved the performance of treatment with cell regeneration medicine (nanopharmacology and stem cell therapy) for a one-year period, therapy that allowed him, not only a brake of his initial symptomatology, but reversion of the illness. This article leaves open the possibility for the accomplishment of later studies that they involve the medicine of cellular regeneration like part of the treatment of the patients with this pathology.

Note: in the medical board did not participate geneticist, the genetic diagnosis was never documented, due to the economic limitation of the family for the taking of the exams, reason for which the patient was managed from early stages as an early ailment syndrome (progeria not classic) without being able to pigeonhole the progeroid syndrome more quickly, despite the fact that phenotypically and clinically the patient presented a compatible picture.

The patient is referred by an extra-institutional pediatrician (Kenndy hospital) who knew the clinical case and the therapeutic processes that were carried out in cell regeneration medicine.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del envejecimiento acelerado o síndromes progeroides son cuadros clínicos sindrómicos provocados por mutaciones en genes específicos, alteraciones cromosómicas o procesos multifactoriales, y presentan algún tipo de alteración a nivel molecular que induce fallos en el adecuado funcionamiento celular (4). Dentro de estos los más estudiados han sido el síndrome de Werner y el de Hutchinson-Gilford también conocido como Progeria, tanto en su presentación clásica como no clásica (2). Existen múltiples teorías que han intentado dilucidar los mecanismos que generan envejecimiento: teoría de acumulación de mutaciones, teoría del pleiotropismo antagónico, teoría del soma dispensable; todas ellas apuntan a la existencia de un conjunto articulado de mutaciones y polimorfismos que pueden tener como blanco potencial uno o varios fenotipos senescentes (3).

Los mecanismos explicativos de estos hechos pueden ser la no disyunción cromosómica, como ocurre en el síndrome de Down (4); la pérdida de secuencias teloméricas (5); la alteración inducida por mecanismos epigenéticos; pérdida de genes que codifican para RNA ribosomal (rRNA) o la presencia de mutaciones génicas como sucede en los síndromes progeroides.

De estos últimos, presenta evidencia de las mutaciones en el gen que codifica la laminina A localizada en el brazo largo del cromosoma 1 (1q23), que en el caso de la progeria clásica de nuevo ocurre por la simple sustitución de una base nitrogenada por otra en la posición 6 u 8, dentro del exón 11 del gen (6). El estudio de De Sandre-Giovannoli (7) revela alteraciones en el proceso de corte y empalme del RNA mensajero (mRNA) correspondiente al gen de la laminina A, como causa del síndrome de Hutchinson-Gilford.

Dentro de los hallazgos clínicos más prominentes están: baja estatura, hiperqueratosis corneal, atrofia muscular, alopecia progresiva, hipoplasia mandibular, presencia de cataratas, osteopenia/osteoporosis; aunque predominantemente no hay alteraciones intelectuales, en fases avanzadas se describe atrofia cortical y demencia senil (8). También se han descrito afecciones cardíacas, como arteriosclerosis avanzada, lesiones valvulares e hipertensión arterial. No existe tratamiento en la actualidad; el enfoque terapéutico se limita al diagnóstico precoz y a control de los factores de riesgo, asociado con soporte

nutricional y algunos fármacos (estatinas, bifosfonatos y lona-farnib) que previenen o retrasan cambios en la enfermedad y mejoran la duración y la calidad de vida (9).

Epidemiología

La incidencia del envejecimiento precoz (progeria) 1/8 000 000 recién nacidos vivos, sin preferencia de género (10). Y aunque se han descrito varias alteraciones cromosómicas causantes de la enfermedad (11, 12) no hay ningún examen concluyente que certifique el diagnóstico (5, 13) y la expectativa de vida oscila entre 7 y 27 años de vida (13). Las principales causas de muerte son los eventos cardiovasculares (14 y 15).

Caso clínico

Paciente de sexo masculino natural y procedente de Bogotá, valorado por primera vez en consulta a la edad de nueve años, con diagnóstico de envejecimiento precoz (Progeria no clásica), ingresó en silla de ruedas con imposibilidad para la marcha. Consultó por pérdida progresiva de la fuerza muscular y caída anormal del cabello.

Antecedentes

Perinatales: producto de quinto embarazo, sin controles prenatales, parto pretérmino, por cesárea, a las 30 semanas de gestación, secundario a trauma abdominal, requiriendo estar en la unidad de recién nacido por 18 días.

Patológicos: osteoporosis, falla cardíaca, múltiples fracturas patológicas de miembros inferiores.

Familiares: no existen lazos de consanguinidad entre los padres.

Farmacológicos: los tratamientos recibidos han sido suplementos nutricionales y multivitamínicos.

En el examen físico se encuentra hallazgos relevantes: bajo peso para a la edad en más de dos desviaciones estándar; cardiopulmonar, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos; extremidades con genu varu bilateral y atrofia muscular en las cuatro

extremidades, predominantemente en miembros inferiores. Hiperalgia en miembros inferiores, disminución de la fuerza muscular 2-3/5 (escala ASIA), hiperreflexia 4/4 (escala de intensidad de reflejos osteotendinosos) y pérdida universal del cabello.



Foto 1 Paciente con dos meses de edad, se ve fenotípicamente facies de envejecimiento precoz.

Posterior al análisis de la junta médica de la institución, se consideró candidato a la realización de la terapia de medicina de regeneración celular, se firmó consentimiento informado para proceder con la intervención. Durante cinco meses el paciente recibió por vía oral BDNF, IL-10, Ant IL1 y β -endorfina (ver tabla 1).

Tabla 1. SKA, SECUENCIAL KINETICAL ACTIVATION. Dosis americana establecida		
MEDICAMENTO	CONCENTRACION/ DOSIS	VIA ADMINISTRACION
IL 10	10 FENTOGRAMOS SKA	
BDNF	0.09 PICOGRAMOS SKA	
Anti IL	0.09 PICOGRAMOS SKA	ORAL
B endorfina	0.09 FENTOGRAMOS SKA	

PROCEDIMIENTO

En salas de cirugía bajo sedación y en área estéril, se realizó la extracción de células de médula ósea de la cresta ilíaca. Luego, el producto se centrifugó en la misma sala y se mezcló inmediatamente. Finalmente, se implantaron las células ya preparadas (células madre mononucleares concentradas, DNA Y RNA recombinante y neurotrofina 4 por vía endovenosa, intramuscular y en el espacio subaracnoideo).

El paciente se dejó en observación por seis horas sin presentar complicaciones. Dos días después de la implantación, fue evaluado en consulta. Tres meses posteriores a la aplicación, se le hizo control de la terapia de regeneración celular, en la fase aguda de la implantación, y se evidenció mejoría de la fuerza muscular, hasta 4/5; disminución de su hiperreflexia 3/4, y logró deambular con apoyo. Un año más tarde, se documentó recuperación de reflejos en 2/4 y de la fuerza muscular de 5/5; en adición, el paciente podía deambular sin apoyo. Cinco

años después, el paciente ha podido reiniciar sus estudios, desarrollar actividades deportivas y mejorar en sus relaciones interpersonales.

DISCUSIÓN

En este caso clínico se manejó un paciente con diagnóstico de EP, quien recibió terapia de regeneración celular (con células madre y nanofarmacología) administrada por vía endovenosa, subaracnoidea e intramuscular. Lo que produjo una mejoría casi completa de su sintomatología inicial, sin presentar ningún efecto secundario, consiguiendo que sus limitaciones físicas y funcionales se hayan reducido en un 90%.

Consideramos que este tipo de terapias intervencionistas podrían resultar benéficas en estos pacientes, ya que hasta la fecha, según la literatura mundial, no existe un posible tratamiento para esta enfermedad. Motivo por el cual es importante para Cell Regeneration Medicine informar el resultado obtenido a la comunidad científica.

Conclusión

El envejecimiento precoz es una enfermedad poco común en nuestro medio, que hasta el momento solo dispone de manejo médico de soporte dirigido a las manifestaciones de la enfermedad, con pocas respuestas favorables. El presente caso clínico nos da una luz de esperanza en la aplicación de la terapia de regeneración celular para el tratamiento de estos pacientes; no obstante, se requieren más estudios para corroborar esta hipótesis.

REFERENCIAS

- Weinert BT, Timiras PS. Physiology of Aging Invited Review: Theories of aging. *J Appl Physiol* (1985). 2003 oct.;95(4):1706-16.
- Kudlow BA, Kennedy BK, Monnat RJ Jr. Werner and Hutchinson-Gilford progeria syndromes: mechanistic basis of human progeroid diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 my.;8(5):394-404.
- Hayflick L. Theories of biological aging. *Exp Gerontol*. 1985;20(3-4):145-59.
- Subramanian VV, Bickel SE. Aging predisposes oocytes to meiotic nondisjunction when the cohesin subunit SMC1 is reduced. *PLoS Genet*. 2008 nov.;4(11):1-12.
- Xi H, Li C, Ren F, Zhang H, Zhang L. Telomere, aging and age-related diseases. *Aging Clin Exp Res*. 2013 my.;25(2):139-46.
- Csoka AB, Cao H, Sammak PJ, Constantinescu D, Schatten GP, Hegele RA. Novel lamin A/C gene (LMNA) mutations in atypical progeroid syndromes. *J Med Genet*. 2004 abr.;41(4):304-8.
- De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*. 2003 jun. 27;300(5628):2055.
- Hofer AC, Tran RT, Aziz OZ, Wright W, Novelli G, Shay J, et al. Shared phenotypes among segmental progeroid syndromes suggest underlying pathways of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 en.;60(1):10-20.

9. González Morán MG. Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford. Causas, investigación y tratamientos farmacológicos. Educación química. 2014;25(4):432-9.
10. Viégas J, Souza PL, Salzano FM. Progeria in twins. J Med Genet. 1974 dic.;11(4):384-6.
11. O'Brien ME, Jensen S, Weiss AS. Hutchinson-Gilford progeria: faithful DNA maintenance, inheritance and allelic transcription of beta(1-4) galactosyltransferase. Mech Ageing Dev. 1998 mzo. 16;101(1-2):43-56.
12. Goldstein,S. Decrease sensitivity of and progeric human fibroblast to preparation of factors with insulinelike activity. New Engl J. 2001;202: 1305-09.
13. Ogihara T, Hata T, Tanaka K, Fukuchi K, Tabuchi Y, Kumahara Y. Hutchinson-Gilford progeria syndrome in a 45-year-old man. Am J Med. 1986 jul.;81(1):135-8.
14. Gabr M, Hashem N, Hashem M, Fahmi A, Safouh M. Progeria, a pathologic study,J Pediatr. 1960 jul.;57:70-7.
15. Reichel W, Garcia-Bunuel R. Pathologic findings in progeria: myocardial fibrosis and lipofuscin pigment. Am J Clin Pathol. 1970 febr.;53(2):243-53.

GLOSARIO

EP: Envejecimiento precoz.

SP: Síndromes progeroides.

P: Progeria.

BDNF: factor neurotrópico derivado de cerebro.

IL-10 : Interleukina 10.

Ant - IL 1: Anti Interleukina 1.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

RNA: Ácido ribonucleico.

SKA: secuencial kinetical activation.