

**TRATAMIENTO
DE LAS
ENFERMEDADES LISOSOMALES
EN LA
INFANCIA**

Luis González Gutiérrez-Solana
Neuropediatría
Hospital Niño Jesús. Madrid

NEUROPEDIATRÍA - FARMACIA

NEUROPEDIATRÍA	FARMACIA
<ul style="list-style-type: none">• NEURODESARROLLO<ul style="list-style-type: none">– TDAH– Trast. conducta, autismo– Parálisis Cerebral Infantil	<ul style="list-style-type: none">- Metilfenidato; atomoxetina- Risperidona. FAE- BTX, baclofeno, antidistónicos
<ul style="list-style-type: none">• EPILEPSIA<ul style="list-style-type: none">– Fácil control– Difícil control	<ul style="list-style-type: none">- FAE clásicos, nuevos- Corticoides, vitaminas, DC, IVIG
<ul style="list-style-type: none">• AUTOINMUNE<ul style="list-style-type: none">– SGB, CIDP– Encefalitis, ADEM– Esclerosis múltiple	<ul style="list-style-type: none">- IVIG, corticoides, inmunosupresores- Antivirales, inmunoterapia- Inmunomoduladores

ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada. **BTX:** tóxima botulínica. **CIDP:** polineuropatía desmielinizante crónica. **DC:** dieta cetogénica. **FAE:** fármacos antiepilépticos. **IVIG:** inmunoglobulinas iv. **TDAH:** trastorno por déficit de atención e hiperactividad. **SGB:** síndrome de Guillain-Barré.

NEUROPEDIATRÍA - FARMACIA

NEUROPEDIATRÍA	FARMACIA
<ul style="list-style-type: none"> • MIGRAÑA <ul style="list-style-type: none"> – Tratamiento agudo – Tratamiento preventivo 	<ul style="list-style-type: none"> - AINEs, triptanes - Propanolol. FAE. Flunarizina
<ul style="list-style-type: none"> • EMHD <ul style="list-style-type: none"> – AA, AO, TCU, MIT, LIS, PER, NT, esteroides, defectos de creatina, GLUT1 	<ul style="list-style-type: none"> - Dietas especiales, cofactores, vitaminas, TES, TRS, aceite de Lorenzo, colesterol, creatina, DC
<ul style="list-style-type: none"> • OTRAS <ul style="list-style-type: none"> – Duchenne, AMEI – Trastornos del movimiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides, VPA - Antidistónicos, FAE, Inmunoterapia

AA: aminoácidos. **AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos. **AMEI:** atrofia muscular espinal infantil. **AO:** ácidos orgánicos. **GLUT1:** transportador de glucosa cerebral. **LIS:** lisosomales. **MIT:** mitocondriales. **NT:** neurotransmisores. **PER:** peroxisomales. **TES:** terapia enzimática, **TRS:** terapia de reducción de sustrato. **VPA:** valproico

ENFERMEDADES LISOSOMALES

- **ECM monogénicos → deficiencias enzimáticas → alteración hidrólisis y transporte macromoléculas en el lisosoma → acúmulo de sustratos tóxicos**
- **Prevalencia: 1/7.700 recién nacidos**

Meickle, JAMA 1999
- **Progresivas**
- **Heterogéneas**
 - Formas graves y atenuadas
 - Un mismo fenotipo – varias enfermedades
 - Inicio a distintas edades: **más precoces, peor pronóstico**
- **Muchas afectan al SNC**

	ND	Síntomas neurológicos prominentes	Otros
<u>ESFINGOLIPIDOSIS (I)</u>			
GAUCHER			MS
- Tipo 1: no neuronopático	NO		
- Tipo 2: neuronopático agudo	+++	Ht, Alt. bulbar ± Pyr, RM ± Cm, mAn	
- Tipo 3: neuronopático crónico	+ / +++	- PSNh ± S, RM - EMP	
NIEMANN-PICK			MS
- NP A	+++	Regresión, Pyr, Cm. MRC	
- NP B	NO		
- NP C			
* Infantil severa (1-2 a)	+++	Ht, regresión, espasticidad	
* Infantil tardía (3-5 a)	++	Ataxia, regresión. PSNv	
* Juvenil (6-15 a)	+	TDAH → regresión. PSNv , mAn, crisis	
* Adulta	+	- Ataxia, distonía, disartria - Tcomp, demencia	
GANGLIOSIDOSIS GM1			FH
- Infantil precoz (1) (< 1 a)	+++	Ht, RPM → regresión. MRC	
- Infantil tardía (2) (12-18 m)	++	TM, regresión ± crisis → TE, PpsB	
- Crónica (3) (niño-adolescente)	+	Disartria, distonía, RPM	

+++Grave, prominente y/o precoz. ++ Moderada, progresiva. + Lentamente progresiva o presente a menudo.

En negrita los síntomas más característicos. AcroP: acroparestesias. AMEj: atrofia muscular espinal juvenil.

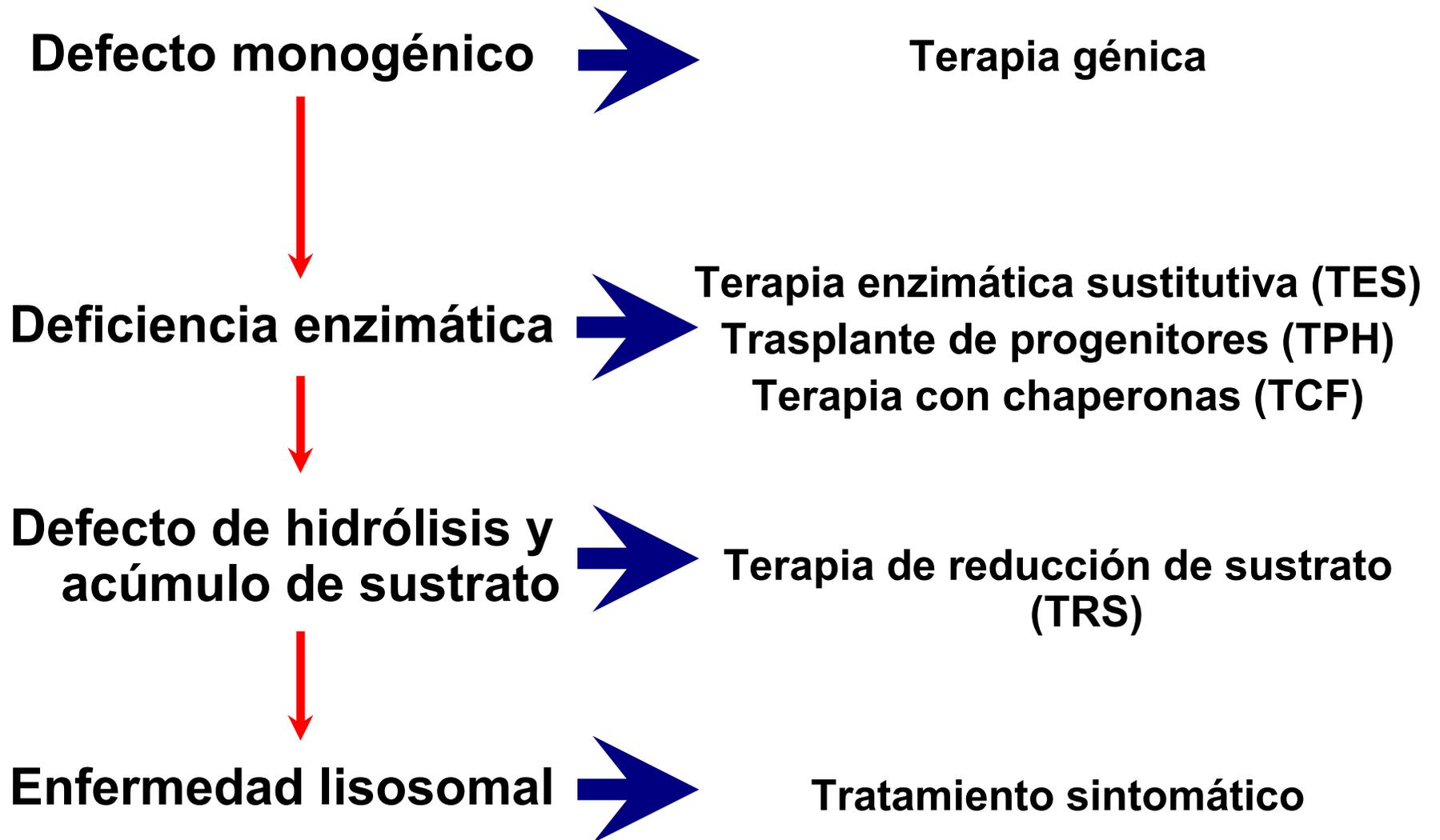
AngioQ: angioqueratoma. AO: atrofia óptica. ClonAudiog: clonías audiógenas. CM: compresión medular. Cm: crisis mioclónicas. EMP: encefalopatía mioclónica progresiva. FH: fenotipo Hurler.

	ND	Síntomas neurológicos prominentes	Otros
<u>ESFINGOLIPIDOSIS (II)</u>			
GANGLIOSIDOSIS GM2			
- Infantil precoz (T-S, Sandhoff)	+++	Ht, Clon Audiog , regresión, MRC	
- Subaguda (1-10 a)	++	Disartria, ataxia, regresión, Tcomp, Pyr	
- Crónica (niñez-adulto)	+	SEC o AMEj o Tcomp o mAn	
LD CÉLULAS GLOBOIDES		LD	
- Infantil precoz (3-6 m)	+++	Irritabilidad, opistótonos, regresión, Pyr. AO. ↑ prot. LCR. ↓ VCM.	
- Tardías (15 m – 10 a)	++	TM ± AO ± NP	
LD METACROMÁTICA		LD	
- Infantil tardía (1-2 a)	+++	TM, Pyr, ↓ROT → regresión, AO	
- Juvenil (4-12 a)	++	TM, regresión, Tcomp	
- Adulto (> pubertad)	+	- Tcomp lentamente progresivo - Pyr, ataxia, distonía y/o NP	
FABRY (LX)	+	- Niños: AcroP , HipoH , OpC, AngioQ - Adultos: infarto cerebral	MS

HipoH: hipohidrosis. Ht: hipotonía. LD: leucodistrofia.. mAn: movimientos anormales. MRC: mancha rojo cereza. MS: manifestaciones sistémicas. ND: neurodegeneración. NP: neuropatía periférica. Oft. Anomalías oculares. OpC: opacidad corneal. PpsB: parálisis pseudobulbar. PSN: parálisis supranuclear de la mirada; h: horizontal, v: vertical. Pyr: síndrome piramidal. RM/RPM: retraso mental o psicomotor.

	ND	Síntomas neurológicos prominentes	Otros
<u>MUCOPOLISACARIDOSIS</u>			
MPS I			
- MPS IH (Hurler)	+++	OpC. S. CM. STC Regresión > 2 a	FH
- MPS IH-S (Hurler-Scheie)	NO		
- MPS IS (Scheie)	NO		
MPS II (LX)			
- Grave	+++	OpC. S. CM. STC Regresión > 4 a. Tcomp	FH
- Atenuada	NO		
MPS III	+++	S, TDA, Tcomp → regresión, crisis	± FH
MPS IV	NO	OpC. S. CM	FH
MPS VI	NO	OpC. S. CM. STC	FH
<u>OLIGOSACARIDOSIS</u>	+ / +++	RPM ± OpC ± S ± AngioQ Fucosidosis: LD, angioQ Sialidosis I: MRC, mioclonus	± FH
<u>MUCOLIPIDOSIS</u>	+ / +++	RM, OpC	± FH
<u>CEROIDOLIPOFUSCINOSIS</u>	+++	Regresión, mioclonus, pérdida de visión	
<u>GLUCOGENOSIS II-POMPE</u>			
- Infantil	++	Ht, debilidad muscular	MS
- Juvenil y del adulto	+	Debilidad muscular	

S: sordera. SEC: síndrome espinocerebeloso. STC: síndrome del túnel carpiano. Tcomp: trastorno comportamental o psiquiátrico. TE: tetraparesia espástica. TM: trastorno de la marcha.



TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

- **80s: trasplante progenitores hematopoyéticos (TPH)**
 - Limitado a algunas enfermedades
 - Morbilidad y mortalidad alta
- **90s: terapia enzimática sustitutiva (TES)**
 - Algunas enfermedades
 - No atraviesa barrera hematoencefálica (BHE)
- **Últimos años: terapia con “pequeñas moléculas”**
 - Terapia de reducción de sustrato (TRS)
 - Terapia de “mejora” enzimática o chaperonas (TCF)
 - Inicio de terapia génica

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

- **Terapia enzimática sustitutiva (TES)**
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)**
- **Terapia de reducción de sustratos (TRS)**
- **Terapia con chaperonas farmacológicas (TCF)**
- **Terapia génica**

TERAPIA ENZIMÁTICA SUSTITUTIVA (TES)

- **Enzimas lisosomales (secreción y endocitosis): transferencia a distancia y por contacto celular directo**
- **Receptor manosa-6-fosfato**
- **El defecto metabólico se corrige con un porcentaje pequeño de enzima dentro de la célula**

Desnick, J Inherit Metab Dis 2004

- **Identificación de los genes causantes**
- **Modelos “knockout”**
- **Sistemas de producción de enzimas recombinantes**

TES. LIMITACIONES

- **No atraviesa la BHE → no revierte las manifestaciones del SNC**
- **No mejora las manifestaciones óseas ni valvulares**
- **Limitada acción sobre otros órganos diana (Pompe)**
- **No actúa sobre inflamación y apoptosis**
- **Puede producir reacciones adversas**
- **Se puede necesitar un dispositivo iv permanente**
- **Es cara**

Wraith, J Inherit Metab Dis 2006

Beck, Hum Genet 2007

Parenti, EMBO 2009

TES. TOLERANCIA

- Buena
- EA ligeros-moderados (fiebre, escalofríos, prurito...)
→ disminución de velocidad de infusión o
premedicación (antihistamínicos, antitérmicos, a
veces corticoides)
- Síndrome nefrótico reversible por IC en Pompe

Hunley, Pediatrics 2004

TES. ANTICUERPOS IgG

- **Frecuentes**
- **Disminuyen con infusiones repetidas**
- **No pérdida de eficacia en MPS ni Gaucher, dudas en Fabry, disminución con altos títulos en Pompe**

Rosenberg, Blood 1999 (Gaucher)

Kakavanos, Lancet 2003 (MPS I)

Linthorst, Kidney Int 2004 (Fabry)

Bénichou, Mol Genet Metab 2009 (Fabry)

Kishnani, Neurology 2007 (Pompe)



ENFERMEDAD DE GAUCHER

- Déficit de glucocerebrosidasa
- Tipo I: no neuronopático
- Tipo II: neuronopático agudo
- Tipo III: neuronopático crónico



- Alteraciones hematológicas
- Hepatoesplenomegalia
- Enfermedad ósea
- Retraso de crecimiento y pubertad
- A menudo inicio en la infancia
- Más grave

Charrow, Arch Intern Med 2000
(The Gaucher Registry)
Baldellou, Eur J Pediatr 2004

TES. ENFERMEDAD DE GAUCHER I

TIPOS DE ENZIMA

- Alglucerase (Ceredase®): placenta humana
- Imiglucerase (Cerezyme®): ovario de hámster chino
- **Nuevas enzimas (misma eficacia*):**
 - en células humanas: Velaglucerase α (VPRIV) (Shire)
 - en células de zanahoria: Taliglucerase α (Ulypso) (Protalix)

DOSIS

- Individualizada: gravedad y calidad de vida
- Infusiones iv cada 2 semanas
- Inicio: 60 U/kg 6-12 meses
- Mantenimiento: reducir cada 6 meses (mín. 30 U/kg)
- Si no mejoría: aumentar dosis (50% si crisis óseas)

* Grabowski, Expert Opin
Emerging Drugs 2008

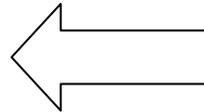
Baldellou, Eur J Pediatr 2004
Schiffmann, Drug 2002

TES. ENFERMEDAD DE GAUCHER I

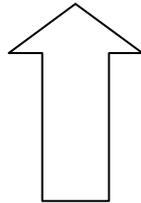
RESULTADOS

Corrige las complicaciones:

- Viscerales
- Hematológicas
- Crecimiento
- Médula ósea: disminuye crisis óseas y fracturas



RESPUESTA RÁPIDA



RESPUESTA LENTA

Charrow, J Pediatr 2004

Weinreb, Am J Med 2002

Rosenthal, Pediatrics 1995

TES. GAUCHER III o NEURONOPÁTICO CRÓNICO

- **Mejor calidad de vida y pronóstico**
- **Mejora manifestaciones viscerales y sistémicas**
- **En pequeños, no mejora el cuadro neurológico**
- **Dosis: 60-120 U/kg cada 2 semanas**
- **La administración de TES + TRS podría ser útil en Gaucher III, sobre todo si es precoz**
- **No útil en Gaucher II o neuronopático agudo**

Vellodi, JIMD 2001 (European consensus)

Vellodi, JIMD 2009 (Recomendaciones)

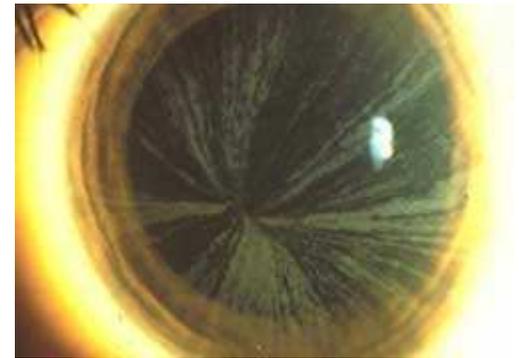
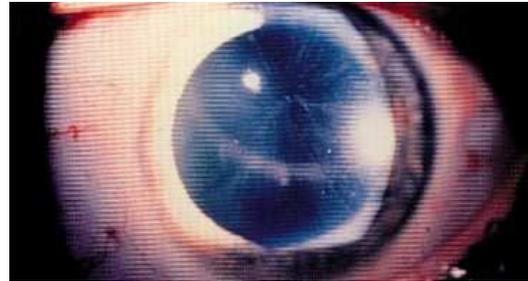
Davies, JIMD 2007 (Gaucher III y TES)

Cox-Brinkman, JIMD 2008 (TES y TRS)

Schiffmann, Ann Neurol 2008 (TES y TRS)



ENFERMEDAD DE FABRY



- Alfa galactosidasa
- Ligada a X
- Acroparestesias
- Angioqueratoma
- Hipohidrosis
- Opacidades corneales
- Algunas lesiones irreversibles
- Renal
- Cardíaca
- Cerebrovascular
- Muerte precoz

Desnick, J Pediatr 2004

TES. ENFERMEDAD DE FABRY. TIPOS Y DOSIS

- **Agalsidasa alfa (Replagal®): línea celular humana**
- **0,2 mg/kg cada 2 semanas**
 - **Reducción de dolor neuropático + estabilización / mejoría función renal + disminución de Gb3 en P y O.**

Schiffmann, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2743

- **Agalsidasa beta (Fabrazyme®): ovario hámster chino**
- **1 mg/kg cada 2 semanas**
 - **Disminución dosis-dependiente de Gb3 en P, hígado y riñón**
 - **Eliminación depósito endotelial de Gb3 (69% vs 0%)**

Eng, et al. Am J Hum Genet 2001 (ensayo fase I/II)
Eng, et al. N Engl J Med 2001 (seguridad y eficacia)

TES. FABRY. RESULTADOS. INDICACIONES

- **Estabiliza función renal en afectación leve-moderada**
- **Mejora función cardíaca**
- **Mejora dolor neuropático**
- **Mejor calidad de vida**

Schiffmann, Nephrol Dial Transplant 2006. Waldek, N Engl J Med 2003

Weidemann, Circulation 2003. Hilz, Neurology 2004

Hoffmann, J Med Genet 2005

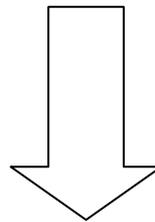
- **Los resultados se mantienen a largo plazo**
- **Varones al inicio de los síntomas**
- **Mujeres con manifestaciones substanciales**

Desnick, et al. Ann Intern Med 2003 (expert recommendations)

TES. ENFERMEDAD DE FABRY. NIÑOS

- **Lesiones irreversibles**
- **Mayor beneficio cuanto más precoz**
- **Afectación microvascular cerebral precoz en niños**

Cabrera-Salazar, J Pediatr 2005



Tratamiento precoz → evitar los depósitos de Gb3

- **Niños: mejora los síntomas y disminuye Gb3**

Wraith, J Pediatr 2008



ENFERMEDAD DE POMPE



- **Alfa-glucosidasa ácida**
- **Debilidad muscular**
- **Hipotonía**
- **Insuficiencia respiratoria**
- **Cardiopatía hipertrófica**
- **Letal < 3 años**

- **Debilidad muscular prox.**
- **Insuficiencia respiratoria**

Hageman, Neurology 2005

TES. ENFERMEDAD DE POMPE. TIPOS Y DOSIS

- **Alfa-glucosidasa: leche de coneja**
 - 4 pacientes, 15-40 mg/kg cada semana
 - Buena tolerancia
 - Mejoría de función y tamaño cardíaco. Supervivencia > 4 a
Van den Hout, Lancet 2000, Pediatrics 2004
Klinge, Neuropediatrics 2005
- **Alfa-glucosidasa (Myozyme®): ovario hámster chino**
 - 3 pacientes. 5 mg/kg 2 veces a la semana, hasta 17 meses
 - Mejoría de función y tamaño cardíaco
Amalfitano, Genet Med 2001
 - 8 pacientes, 52 semanas, 10 mg/kg semana
 - 6/8 vivos; 5 sin ventilación; mejoría cardíaca; 5 nuevas habilidades motoras (3 andaban). Supervivencia 21,7 meses
Kishnani, J Pediatr 2006

TES. ENFERMEDAD DE POMPE

RESULTADOS

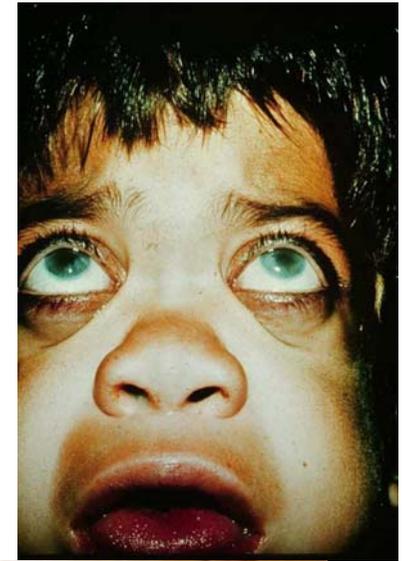
- **Prolonga la vida y el tiempo libre de ventilación**
 - **Disminuye el tamaño cardiaco**
 - **Músculo esquelético: variable: gravedad inicial**
 - **Reacciones infusionales más frecuentes → UCI?**
-
- **Formas tardías: también eficaz: estabiliza trastorno neuromuscular + cierta mejoría funcional**

Winkel, Ann Neurol 2004

Van der Ploeg, NEJM 2010

Strothotte, J Neurol 2010

MUCOPOLISACARIDOSIS I SÍNDROME DE HURLER



- Alfa-L-iduronidasa
- Facies tosca
- Hepatoesplenomegalia
- Contracturas
- Valvulopatía
- Opacidad corneal
- Hipoacusia
- Obstrucción aérea sup.
- Disostosis múltiple



- Grave: Hurler
- Intermedia: Hurler-Scheie
- Ligera: Scheie

Terlato, Genet Med 2003

TES. MUCOPOLISACARIDOSIS I

- **Laronidasa (Aldurazyme®): ovario hámster chino**
- **Infusión iv: 100 U/kg (0,58 mg/kg) cada semana**
- **10 pacientes, intermedios, 52 semanas:**
 - Buena tolerancia
 - Mejoran: visceromegalias, apneas, corazón, articular y disminuyen los GAG

Kakkis, N Engl J Med 2001

- **45 pacientes, multicéntrico, doble ciego con placebo:**
 - Mejoran CVF y test de marcha durante 6 minutos
 - Disminución de HEm y apneas, mejoría mov. articular
- **Los resultados se mantienen a largo plazo**

Wraith, J Pediatr 2004

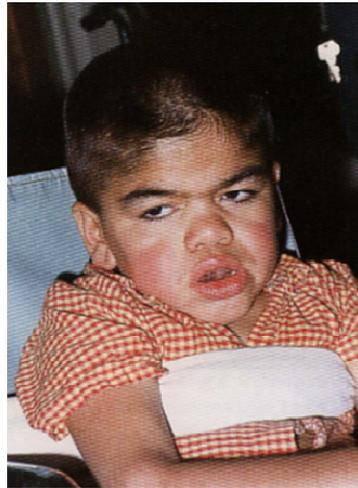
Wraith, Expert Opin Pharmacother 2005

TES. MUCOPOLISACARIDOSIS I

- **Útil en las formas graves: mejor calidad de vida**
- **Se usa antes y después del TPH**
- **¿Uso intratecal?**

Grewal, Genet Med 2005
Kakkis, Mol Genet Metab 2004 (modelo canino)

MUCOPOLISACARIDOSIS II SÍNDROME DE HUNTER



- **Facies tosca**
- **Hepatoesplenomegalia**
- **Contracturas**
- **Valvulopatía**
- **Hipoacusia**
- **Obstrucción aérea sup.**
- **Disostosis múltiple**

- **Iduronato sulfatasa**
- **Ligada a X**
- **Grave**
- **Ligera- moderada**

TES. MUCOPOLISACARIDOSIS II

- **Idursulfasa (Elaprase®): línea celular humana**
- **Infusión iv, 0,5 mg/kg cada semana**

- **TKT 008, fase I/II, randomizado, doble-ciego**
 - **0.15, 0.5, 1.5 y placebo (12 pacientes, 6-20 años)**
 - **Buena tolerancia**
 - **Mejoran: GAG, HEm, TM6M y mov. articular**
 - **Extensión a 1 año (TKT018) y 2 años: iguales resultados**

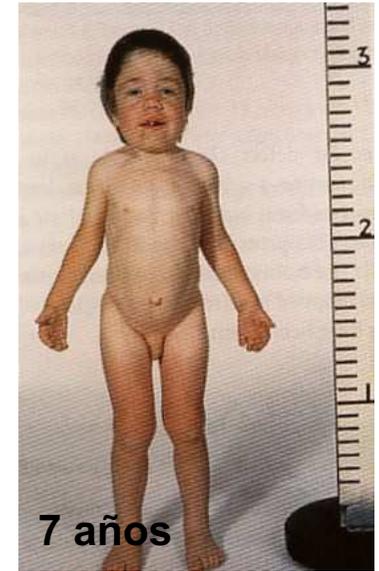
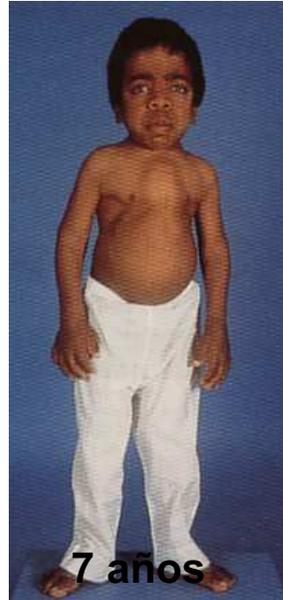
Muenzer, J Inherit Metab Dis 2003 y 2005

TES. MUCOPOLISACARIDOSIS II

- **96 pacientes, fase II/III, multicéntrico, doble ciego:**
 - 0,5 mg/kg cada semana, cada 2 semanas o placebo
 - CVF y test de marcha durante 6 minutos (primario)
 - Disminución de HEm y GAG
- **Dosis más adecuada: 0,5 mg/kg semanal**

Muenzer, Genet Med 2006

MUCOPOLISACARIDOSIS VI MAROTEAUX-LAMY



- **Facies tosca**
- **Contracturas**
- **Hepatoesplenomegalia**
- **Valvulopatía**
- **Opacidad corneal**
- **Obstrucción aérea sup.**
- **Disostosis múltiple**

**N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa
o arilsulfatasa B**

TES. MUCOPOLISACARIDOSIS VI

- **Arilsulfatasa B recombinante humana (rhASB) o galsulfasa (Naglazyme®)**
- **Infusión iv, 1 mg/kg cada semana**

- **5 pacientes, 48 semanas**
 - **Dos dosis: 0,2 y 1 mg/kg cada semana**
 - **Reducción de GAG, mayor con dosis más altas**
 - **Mejoran: TM6M y rango de movimiento de hombro**

Harmatz, J Pediatr 2004

TES. MUCOPOLISACARIDOSIS VI

- **10 pacientes, 48 semanas, abierto, fase II, 1 mg/kg/sem:**
 - Mejoría en TM12M, test de subir escaleras 3M
 - Disminución de GAG

Harmatz, Pediatrics 2005

- **39 pacientes, fase III, doble-ciego y placebo, al azar, 24 semanas, 1 mg/kg/sem:**
 - Mejoría en TM12M y test de subir escaleras 3M
 - Disminución de excreción de GAG
- **Persiste mejoría en fase de extensión y largo plazo**

Harmatz, J Pediatr 2006

Harmatz, Mol Genet Metab 2008 (largo plazo)

TES. OTRAS LISOSOMALES. TERAPIA INTRATECAL

POSIBLES NUEVAS TES EN LISOSOMALES

- **Mucopolisacaridosis VII o Sly (Sands 01, Vogler 99)**
- **Mucopolisacaridosis IV o Morquio (Tomatsu)**
- **Niemann-Pick tipo B (Mount Sinai)**
- **Fucosidosis**
- **Galactosialidosis (Bonten 2002)**
- **Déficit de lipasa ácida (Du 2001)**

Desnick, J Inherit Metab Dis 2004
Pastores, Expert Opin Emerging Drugs 2005

TERAPIA INTRATECAL

- **Ensayos en animales y humanos**
- **Próximos resultados en MPS IH, II-grave y III**

Macauley, Exp Neurol 2009. Dodge, Exp Neurol 2009. Osborn, Mol Ther 2008. Grubb, PNAS 2008. Lonser, Neurology 2007. Munoz-Rojas, Am J Med Genet A 2008

TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

- **Médula ósea, sangre de cordón umbilical o sangre periférica → células con actividad enzimática normal**
- **Fenómeno de corrección cruzada**
- **Origen hematopoyético de las células microgliales**
Krivit. En: Desnick, Treatment of genetic diseases 1991
- **Hobbs 1981 (Hurler)**
- **Efecto variable:**
 - **SRE: rápido**
 - **Neurológico y neuropsicológico: 6m-1 año**
 - **Hueso: poco modificado**

TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

- **Morbilidad y mortalidad alta:** EICH, toxicidad intrínseca, infecciones, rechazo, tumores secundarios, secuelas...
- **Falta de donantes idénticos**
 - Emparentado o no emparentado
 - HLA idéntico o no
 - Menor morbilidad con donante emparentado idéntico
- **Acondicionamiento**
 - Acondicionamientos de intensidad reducida, depleción de linfocitos T, uso de células mesenquimales
 - Sangre de cordón: búsqueda más fácil, menos EICH

Jacobsohn, Lancet 2004

Martin, Biol Blood Marrow Transplant 2006

Krivit, Springer Semin Immun 2004

Peters, Bone Marrow Transplant 2003

- **Efecto a nivel del SNC**

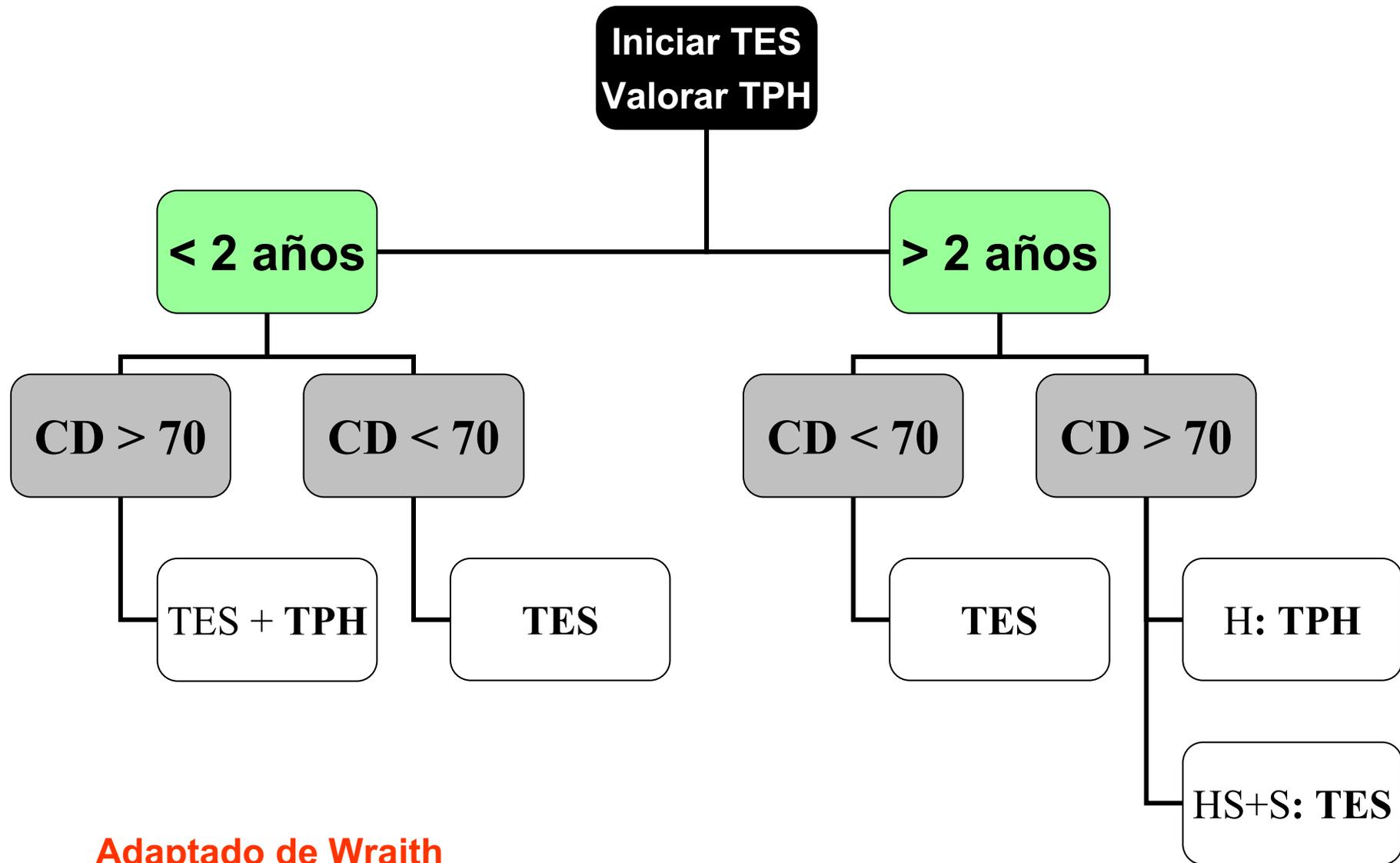
TPH. MUCOPOLISACARIDOSIS IH o HURLER

- **Ha cambiado el pronóstico del Hurler (forma grave)**
- **Disminución de mortalidad y rechazo del injerto**
 - **Supervivencia 85%**
 - **Injerto a largo plazo en 70 y 85%**
- **Mejora: dismorfia, HEm, opacidad corneal, audición, miocardiopatía, obstrucción VR, displasia de apófisis odontoides. No hueso ni válvulas**
- **Cognitivo: variable**
 - **Lo antes posible (<18-24m) con CD > 70**

**Peters, Blood 1996. Vellodi, Arch Dis Child 1997. Peters, Blood 1998
Souillet, Bone Marrow Transplant 2003. Staba, NEJM 2004**

- **No indicado en MPS IHS (intermedia) ni en IS (leve) → TES**
- **Uso de TES pre y postrasplante: mejor pronóstico**

MUCOPOLISACARIDOSIS IH. ESQUEMA DE TRATAMIENTO



Adaptado de Wraith

TPH. MUCOPOLISACARIDOSIS VI SÍNDROME DE MAROTEAUX-LAMY

- **Buen resultado en más de 12 pacientes**
- **Mejora: HEm, función cardiopulmonar, agudeza visual y movilidad articular**
- **La TES es más segura (de elección)**

Herskhovitz, J Inherit Metab Dis 1999
Lee, Bone Marrow Transplant 2000

TPH. LEUCODISTROFIA DE CÉLULAS GLOBOIDES

- **Forma precoz: buen resultado si TPH neonatal**
- **Forma tardía (juvenil o de adulto): buen resultado si TPH en el paciente sintomático precoz**

Escolar, N Engl J Med 2005 (precoz o Krabbe)
Krivit, N Engl J Med 1998 (tardía)

TPH. LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

- **Forma juvenil: resultados contradictorios:**
 - presintomáticos o inicio de enfermedad con buena función neuropsicológica e independientes

Kidd, Arch Neurol 1998

Kappaun, J Child Neurol 1999

Peters, Bone Marrow Transplant 2003

- **Forma infantil tardía:**
 - Antes: sólo en el primer año de vida, tras diagnóstico prenatal o postnatal temprano, un año antes del comienzo esperado
 - Hoy: se cree que es ineficaz, incluso precozmente
 - Se aboga por el uso de TPH autólogo modificado genéticamente*

Peters, Bone Marrow Transplant 2003. Malm, BMT 1996.

Bredius, BMT 2007. Sevin, JIMD 2007

Biffi, J Clin Invest 2004 – BMT 2008

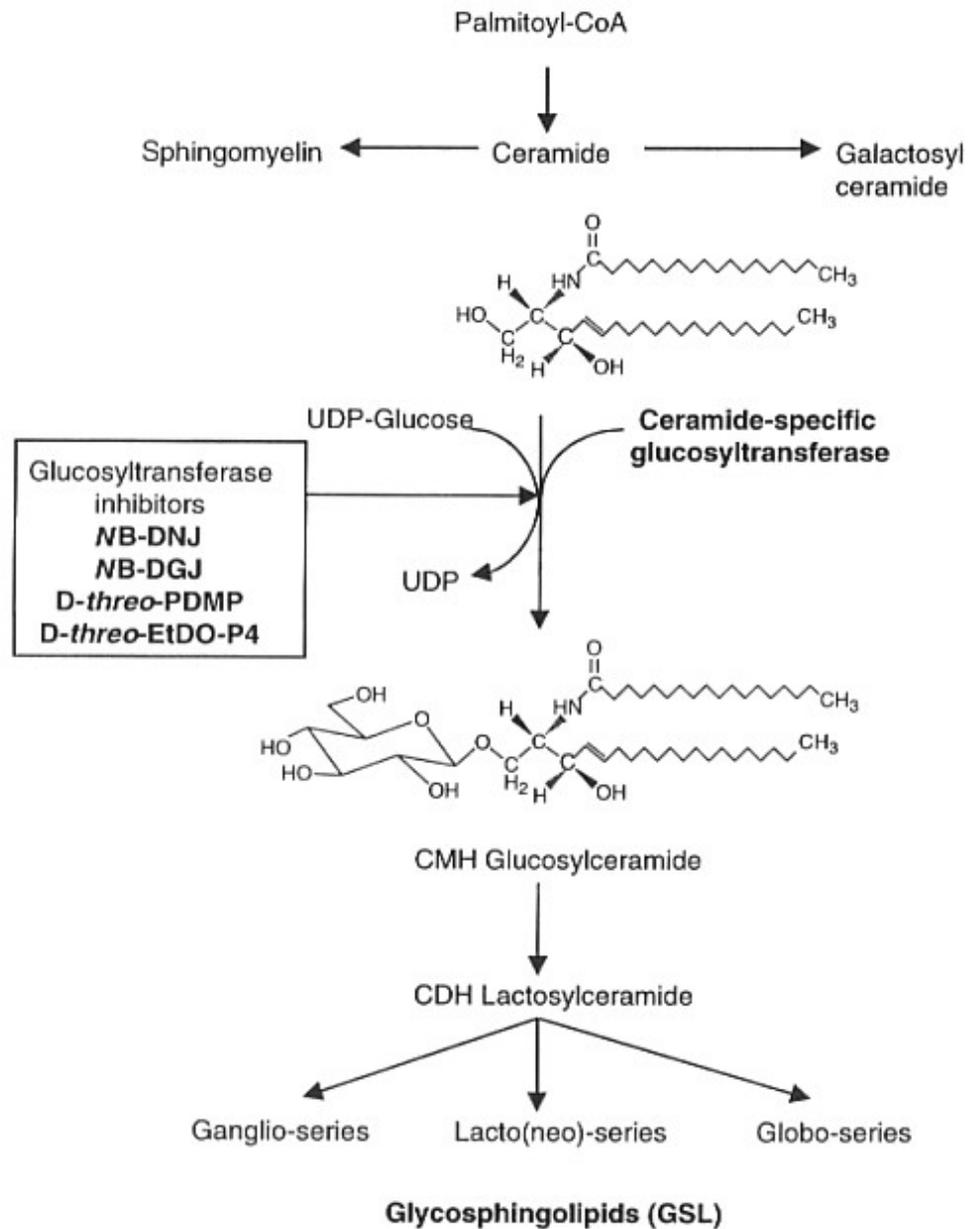
TPH. EXPERIENCIA LIMITADA O CONTROVERTIDA

- **Gaucher III**: considerar si deterioro neurológico o pulmonar a pesar de TES (Peters, BMT03)
- **Alfa-manosidosis**: parece frenar la progresión (Grewal, JPediatr04; Albert, BMT03; Wall, JPediatr98)
- **Fucosidosis**: podría ser útil muy precoz (Krivit04; Miano, BMT01)
- **Aspartilglucosaminuria**: mal resultado en 4 pacientes (Arvio, JPediatr01). ¿Quizás precoz? (Laine, BMT04)
- **Mucopolisacaridosis II**: cardiopulmonar estable y cierta mejoría neurocognitiva. ¿Precoz? (Grewal, BMT03)
- **Niemann-Pick**: mal resultado en A y C. Bueno en B (Victor, JIMD03; Shah, Pediatrics05)
- **Farber**: Buen resultado en el tipo II/III sin afectación neurológica; malo en el tipo I (Vormoor, JPediatr04; Yeager, BMT00)
- **Wolman**: si precoz, buen resultado (Krivit, BMT00; Stein, EurJPediatr07; Tolar, BMT09)
- **Mucopolisacaridosis VII o Sly**: puede ser útil (Peters, BMT03; Yamada, BMT98)

TPH. EXPERIENCIA DESFAVORABLE

- **MPS II o síndrome de Hunter (grave)** (McKinnis, J Pediatr 96; Li, Am J Med Genet 96; Vellodi, JIMD 99; Guffon, J Pediatr 09)
- **MPS III o síndrome de Sanfilippo** (Vellodi, JIMD 92; Cleary, Arch Dis Child 93; Sivakumur, JIMD 99; Prasad, Blood 08) ¿Neonatal?
- **MPS IV o síndrome de Morquio** (Peters, BMT03; Tomatsu07)
¿Más precoz?
- **GM1 gangliosidosis** (Shield, JIMD 05)
- **GM2 gangliosidosis** (Jacobs, BMT05)

TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO (TRS)



TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO (TRS)

- **Intenta prevenir la acumulación de sustrato y restaurar el balance metabólico**
 - Inhibición de la glucosilceramida sintasa
 - Actividad enzimática residual
- **Iminoazúcares:**
 - Deoxynojirimycin (NB-DNJ o miglustat y NN-DNJ)
 - Deoxygalactonojirimycin (NB-DGJ)
- **Pequeñas moléculas → BHE → efecto en SNC**
- **Pueden actuar como chaperonas**
- **Miglustat (Zavesca®), vía oral:**
 - **Adultos: 100 mg/3 veces al día. Afect. neurológica: más**
 - **EA: diarrea, flatulencia, temblor (30%), neuropatía perif.**

TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO (TRS)

- **Gaucher tipo I: adultos, buenos resultados:**
 - Disminución de visceromegalias y de quitotriosidasa y mejoría hematológica
 - Aprobado en Gaucher I, ligero-moderado, cuando el paciente no tolera o no desea TES, y en pacientes con enfermedad persistente incapacitante a pesar de TES
 - Beneficio a largo plazo
 - Cambio a TRS con/sin TES: igual resultado
 - Mejoría de la densidad ósea y del dolor
 - Eficacia similar a TES

Cox, Lancet 2000

Elstein, J Inherit Metab Dis 2004 (largo plazo)

Elstein, Blood 2007 (TRS con o sin TES)

Pastores, Clin Ther 2007

Giraldo, Haematológica 2006

- Nuevo inhibidor de GSCS (Genz112638): más potente y específico que miglustat → ¿mantenimiento tras TES?

McEachern, Mol Genet Metab 2007. Marshall, JIMD 2010

TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO (TRS)

- **Niemann-Pick C:**

- Mejora movimientos sacádicos horizontales y deglución.
Estabiliza audición y el deterioro de la deambulación

Patterson, Lancet Neurol 2007

- Estabiliza la enfermedad neurológica (más beneficio en formas tardías)

Pineda, Mol Genet Metab 2010

- Efecto a largo plazo

Patterson, J Child Neurol 2010

- Disminuye Ch/Cr en RMS (3 pacientes)

Galanaud, Mol Genet Metab 2008

TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO (TRS)

- **Gangliosidosis GM2 (Tay-Sachs y Sandhoff):**
 - Forma infantil precoz: no impide la neurodegeneración
Bembi, Neurology 2006
 - Forma juvenil: deterioro neurológico progresivo
Maegawa, Mol Genet Metab 2009
 - Forma del adulto: no hubo diferencia de respuesta sin y con tratamiento
Shapiro, Genet Med 2009

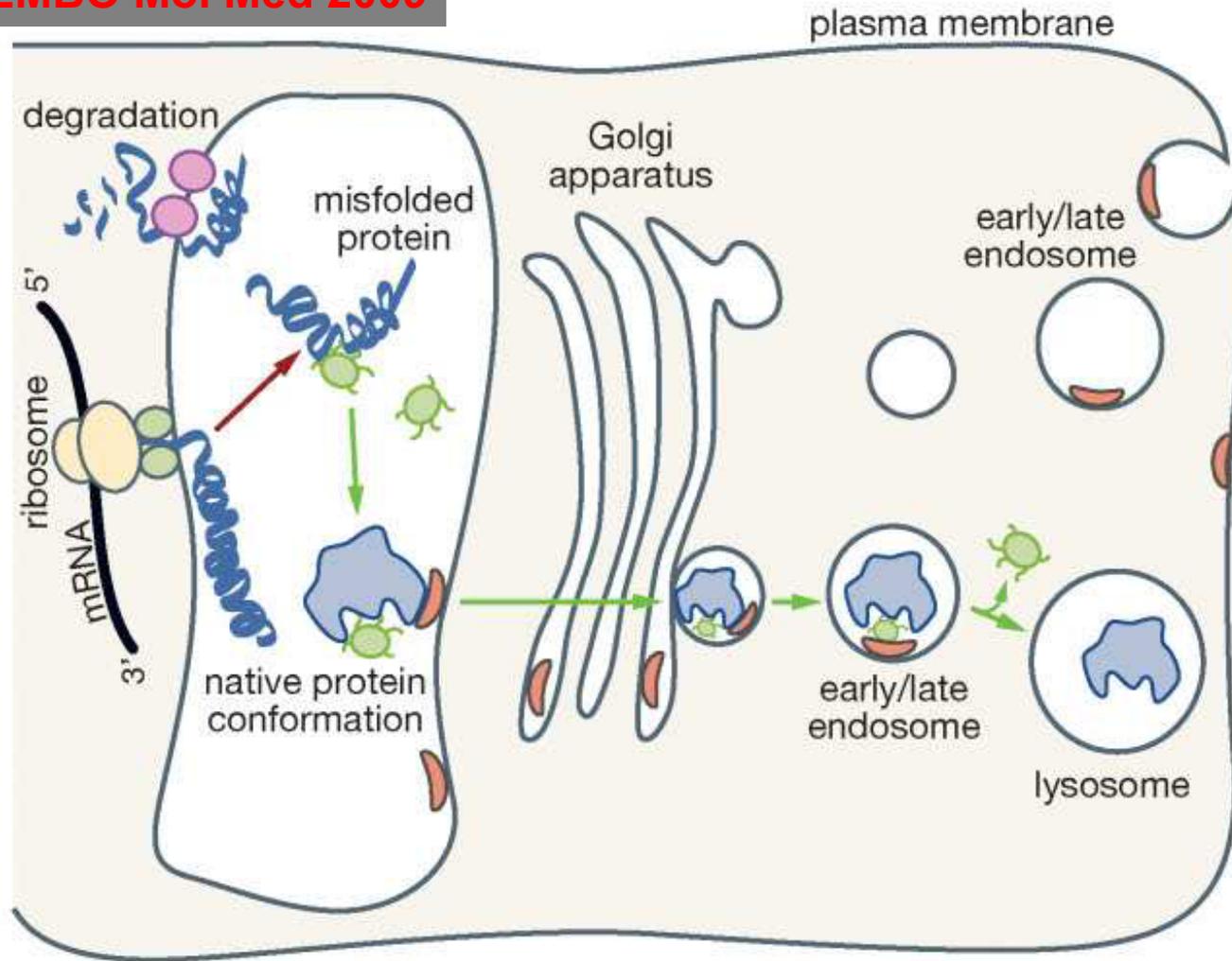
INEFICAZ - POCO EFICAZ

TERAPIA CON CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS (TCF)

- **Mutaciones “*missense*” (de sentido erróneo) → proteínas mutantes con cierta actividad residual**
- **Estas proteínas mal plegadas son rápidamente degradadas por el RE**
- **Chaperonas: estabilizan enzimas defectuosas → evitan su degradación → aumentan su actividad**
- **Muchas son inhibidores competitivos de la enzima (concentraciones subinhibitorias)**
- **Unión reversible a la enzima (sitio catalítico) → al llegar al lisosoma la chaperona se separa**

Parenti, EMBO Mol Med 2009

Fan, Biol Chem 2008



TERAPIA CON CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS (TCF)

- **Ventajas:**
 - **Son moléculas pequeñas (BHE, amplia distribución)**
 - **Vía oral**
- **Limitaciones:**
 - **Efectos adversos ligeros (como TRS)**
 - **Sólo eficaz para determinadas mutaciones**
 - **Posibles interferencias con otras vías metabólicas o interacciones**
- **Paciente con variante cardiaca de Fabry → infusiones de galactosa 1g/kg/días alternos/2 años → mejoría de la función cardiaca y calidad de vida**

Frustaci, N Engl J Med 2001

TERAPIA CON CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS (TCF)

- **Buenos resultados en cultivos celulares de Fabry, Gaucher, gangliosidosis GM1 y GM2 y Pompe**
- **Estudios preliminares en humanos:**
 - DGJ o migalastat (Amigal®) en Fabry: fase II → fase III
 - IFG o isofagomina (Plicera®) en Gaucher: fase II
 - Pirimetamina en formas tardías de GM2
- **Posible uso en combinación con TES: efecto sinérgico**

www.amicustherapeutics.com

www.clinicaltrials.gov

Porto, Mol Ther 2009

TERAPIA GÉNICA

- **Introducción de genes en las células mediante vectores → expresión y secreción de niveles suprafisiológicos de la enzima deficiente → corrección a distancia**
- **Expresión a largo plazo (ventaja sobre TES)**
- **Los vectores más usados: virus adeno-asociados (VVA) recombinantes y lentivirus**
- **Distinta estrategia en el SNC**

Sands, Mol Ther 2006

TERAPIA GÉNICA

- **Terapia génica “ex vivo”:**
 - Modificar genéticamente células “ex vivo” y trasplantarlas
 - Progenitores hematopoyéticos
 - Trasplante autólogo: no riesgo de EICH
 - Ensayos en diversos modelos animales
 - En 3 pacientes con Gaucher I: muy baja expresión
- **Terapia génica “in vivo”:**
 - Inyección de un vector de transferencia génica directamente en un tejido o en la circulación
 - Ensayos en varios modelos animales
 - VAA directamente al cerebro en modelos animales con éxito: MPS VII, GM2, MPS IIB y CLN2
 - En 10 niños con CLN2 (moderada o grave): 12 inyecciones en el cerebro → 18m: disminución de la velocidad de deterioro clínico y radiológico
- **Interrogantes relativos a inocuidad (mutagénesis), eficacia, desarrollo de anticuerpos...**

Sands, Acta Paediatr 2008. Worgall, Hum Gene Ther 2008

CONCLUSIONES

- **Las enfermedades lisosomales son heterogéneas**
- **Algunos tratamientos mejoran algunos síntomas y ofrecen una mejor calidad de vida a estos pacientes:**
 - **TES en Gaucher, Fabry, MPS I, MPS II, MPS VI y Pompe**
 - **TPH en MPS I grave (Hurler), leucodistrofia de células globoides y leucodistrofia metacromática tardía**
 - **TRS en Gaucher y Niemann-Pick C**
- **Se estudian nuevas terapias más eficaces, inocuas, capaces de llegar al SNC y más baratas**
- **Las indicaciones de tratamiento deben ser individualizadas y el estudio, la decisión de tratar y el control evolutivo precisa de Unidades de Referencia especializadas**