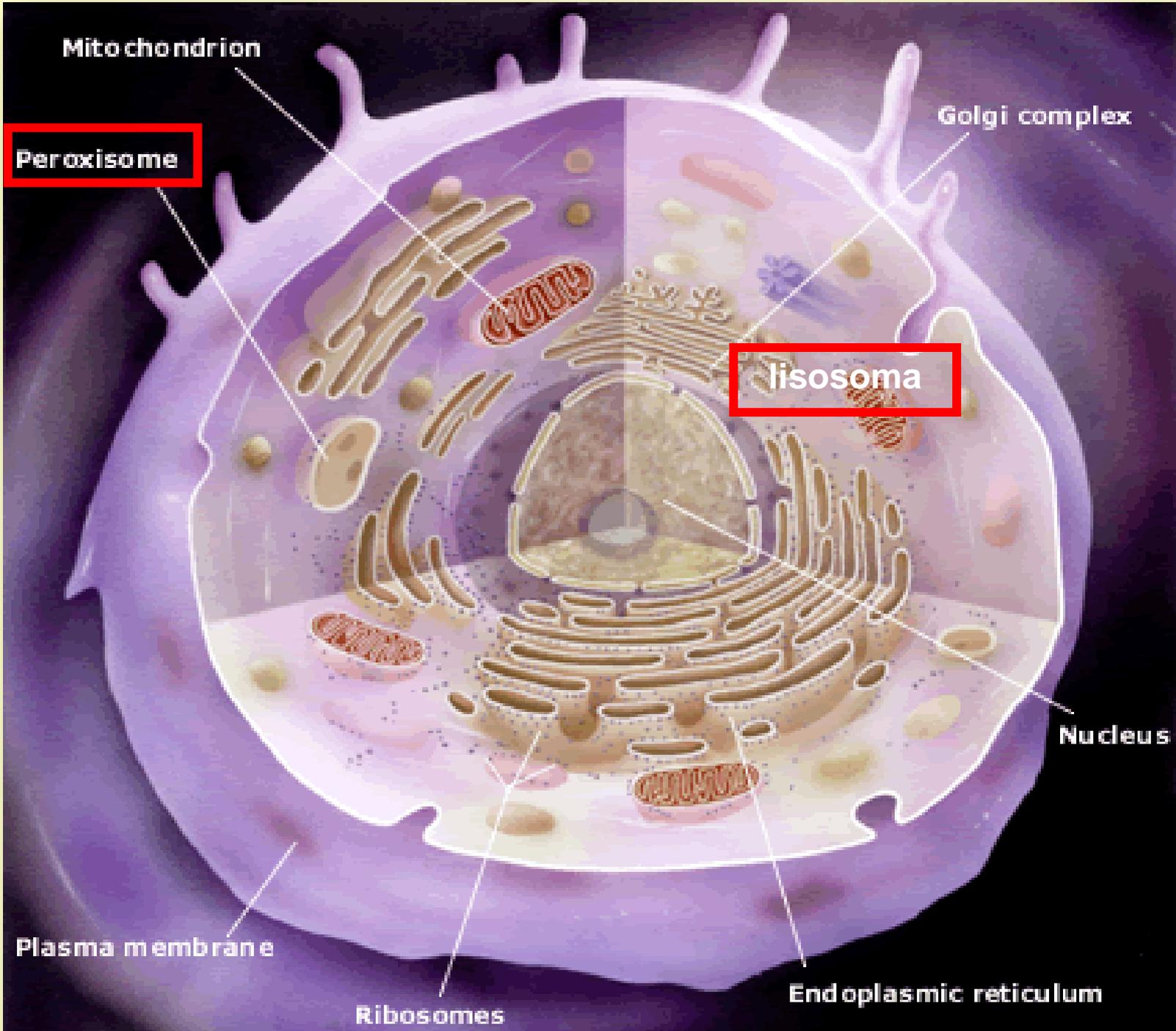


ENFERMEDADES LISOSOMALES PROBLEMAS EN EL TRATAMIENTO



**Unidad de Nutrición y Metabolopatías
Hospital Infantil La Fe
Valencia**



Mitochondrion

Peroxisome

Golgi complex

lisosoma

Nucleus

Plasma membrane

Ribosomes

Endoplasmic reticulum

ENFERMEDADES LISOSOMALES

Defectos genéticos en la hidrólisis intralisosomal de moléculas complejas

- **Mucopolisacaridosis**
- **Esfingolipidosis**
- **Oligosacaridosis**
- **Mucolipidosis**
- **Enfermedades de depósito de lípidos**
- **Enfermedades de depósito de glucógeno**
- **Alteraciones en el transporte lisosomal**



ENFERMEDADES LISOSOMALES

Tratamiento Enzimático Sustitutivo

- ▶ **MPS I (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie):** laronidasa (genzyme) (2003)
- ▶ **MPS II (Hunter):** idursulfasa (shire) (2007)
- ▶ **MP VI (Mareteaux-Lamy):** galsulfasa (biomarin)
- ▶ **Enfermedad de Gaucher 1 2 3 (1994)**
imiglucerasa (genzyme), velaglucerasa (shire), taliglucerasa- α (protalix)
- ▶ **Enfermedad de Fabry:** agalsidasa- β (genzyme), agalsidasa- α (shire)
- ▶ **Enfermedad de Pompe:** alglucosidasa- α (genzyme), BMN-70 (biomarín)

ENFERMEDADES LISOSOMALES

TES en otras enfermedades

▶ **Mucopolisacaridosis:**

- MPS IV (Morquio)
- MPS VII (Sly)

▶ **Oligosacaridosis:**

- α -manosidosis
- fucosidosis

▶ **esfigolipidosis**

- galactosialidosis
- Niemann-Pick B

ENFERMEDADES LISOSOMALES: 42

▶ **Mucopolisacaridosis: 25**

MPS I: Hurler; 1; Hurler-Scheie: 5

MPS II (Hunter):10

MPS III (Sanfilippo): 2

MPS IV (Morquio): 7

▶ **Esfingolipidosis: 10**

Gaucher tipo 1: 4

Gaucher tipo 2: 2

Niemann-Pick A: 2

Gangliosidosis GM₂ (Tay-Sachs): 1

Leucodistrofia metacromática:1

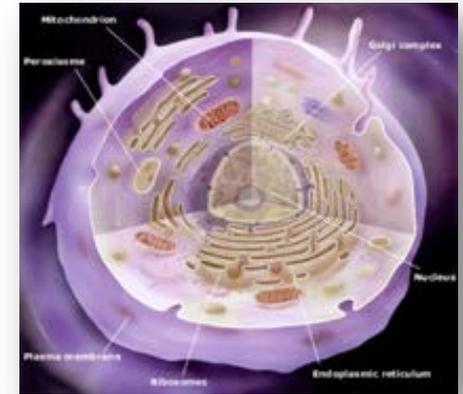
▶ **Glucogenosis II (Pompe): 2**

▶ **Enf. de Depósito de Lípidos:**

Niemann-Pick C: 2

▶ **Mucopolipidosis: 2**

▶ **Lipofuscinosis neuroceroidea:1**



ENFERMEDADES LISOSOMALES: TES 19

▶ Mucopolisacaridosis: 25

MPS I: Hurler; 1; Hurler-Scheie: 5 → 5

MPS II (Hunter): 10 → 8

MPS III (Sanfilippo): 2

MPS IV (Morquio): 7

▶ Esfingolipidosis: 10

Gaucher tipo 1: 4 → 4

Gaucher tipo 2: 2 → 1

Niemann-Pick A: 2

Gangliosidosis GM₂ (Tay-Sachs): 1

Leucodistrofia metacromática: 1

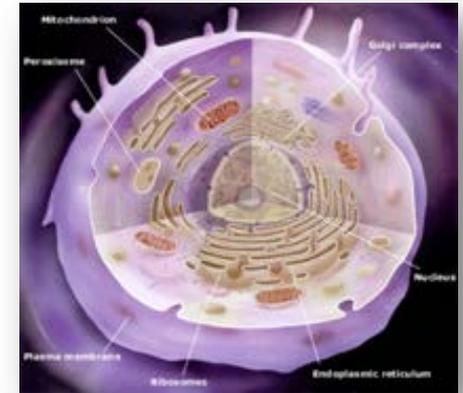
▶ Glucogenosis II (Pompe): 2 → 1

▶ Enf. de Depósito de Lípidos:

Niemann-Pick C: 2

▶ Mucolipidosis: 2

▶ Lipofuscinosis neuroceroidea: 1



Enfermedad de Gaucher: Resultados del tratamiento enzimático con β -glucosidasa ácida

Tabla II Evolución de ambos pacientes tras 9 meses de tratamiento. En niños sanos la proporción de hígado/peso corporal es de 2,5% y el bazo es de 0,2%

	<i>Caso 1</i>			<i>Caso 2</i>		
	<i>Pretratamiento</i>	<i>6 Meses</i>	<i>9 Meses</i>	<i>Pretratamiento</i>	<i>6 Meses</i>	<i>9 Meses</i>
Peso (kg)/percentil	26,5 / P10	26,5 / P3-10	29,5 / P10-25	20,5 / P3-10	23,8 / p10-25	25 / P10-25
Talla (cm) /percentil	136,5 / P25-50	139 / P25-50	141 / P25-50	119 / P3-10	123,5 / P3-10	125 / P3-10
Hg (g / dl)	10,4	12,8	12,3	9,6	11,8	12
Leucocitos / mm ³	3.700	3.800	4.700	4.370	5.200	6.400
Plaquetas/mm ³	88.000	120.000	109.000	89.000	123.000	173.000
F. ácida	13 U/l	8,3 U/l	6,1 U/l	9,5 U/l	11 U/l	8 U/l
Serie ósea	Infarto óseo	Nuevo	Sin cambios	Metáfisis	Sin cambios	Sin cambios
Hígado/% peso	2.813cc / 10,6%	2.409 cc / 9%	2.310 cc / 7,8%	1.982 cc / 9,6%	1.980 cc / 8,3%	1.980 cc / 7,9%
Proporción	x 4,2	x 3,6	x 3	x 3,8	x 3,3	x 3,1
Variación	—	- 15%	- 26,4%	—	- 13,5%	- 17,7%
Bazo/% peso	1.900cc / 7,2%	1.900 cc / 7,2%	1.782cc / 6%	822cc / 4%	820 cc / 3,4%	668 cc / 2,6%
Proporción	x 36	x 36	x 30	x 20	x 17	x 13
Variación	—	0%	- 16,3%	—	- 15%	- 35%

edad de inicio 10 6/12 y 8 5/12 años (1995)

I. Genovés Terol, C. Martínez Porcal,
B. Ferrer Lorente, F. Menor Serrano,
J. Dalmau Serra

An Esp Pediatr 1997;46:406-408.

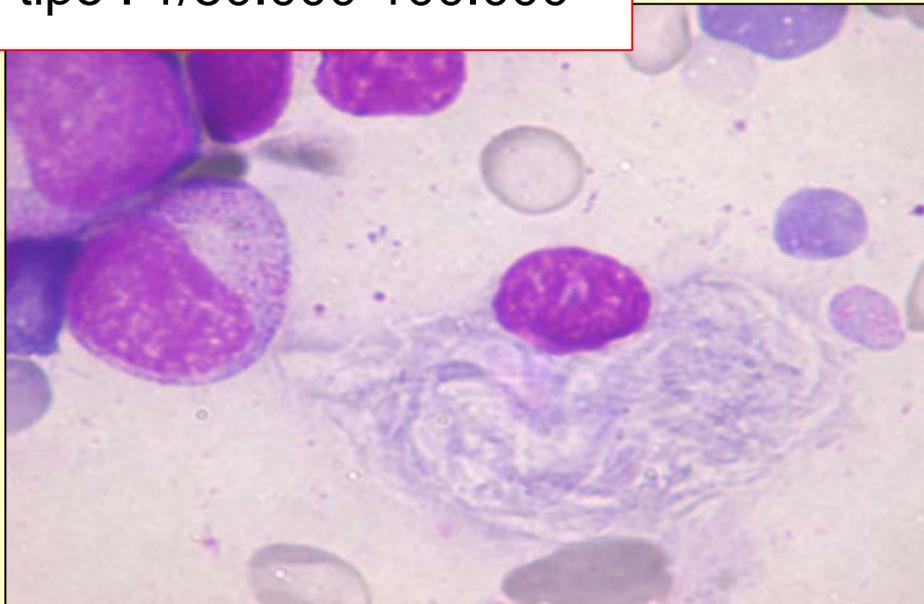
Enfermedad de Gaucher

- Déficit beta-glucosidasa ácida



↑ glucocerebrósido

prevalencia: EG tipo I 1/50.000-100.000



ENFERMEDAD DE GAUCHER

	tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Edad inicio (años)	Infancia/adulto	lactante	Infancia/adolescencia
HEM	+ → +++	+ → +++	+ → +++++
Enfermedad ósea	+ → +++	--	+ → +++++
neurodegeneración	--	+++++	+ → +++
Edad †	Infancia/adulto	± 9 meses	Infancia/juventud

ENFERMEDAD de GAUCHER NO NEURONOPÁTICA

GUÍA de TRATAMIENTO

- ▶ **Todos los pacientes pediátricos deben recibir tratamiento**
- ▶ **Dosis:**
 - pacientes de alto riesgo: 60 ui/Kg/quincenal
 - pacientes de bajo riesgo: 30-60 ui/Kg/quincenal
 - dosis mínima 30 ui/Kg/quincenal
- ▶ **Objetivos:**
 - normalización Hb y recuento de plaquetas
 - ↓visceromagalias: mantener volumen 1-1,5 veces su valor normal
 - prevención de esplenectomía
 - prevención de crisis de dolor óseo
 - mantener el crecimiento óptimo
- ▶ **Monitorización, seguimiento y reajuste de dosis**

ENFERMEDAD de GAUCHER NEURONOPÁTICA

GUÍA DE TRATAMIENTO RECOMENDADA

- ▶ 1. Tt^o de elección: TES (glucocerebrosidasa)
- ▶ 2. Pacientes que deben recibir tt^o:
 - Formas crónicas de EG neuronopático
 - Hermanos de pacientes con EG neuronopático en los que se compruebe EG
 - Pacientes con mutaciones: L444P/L444P, D409H/D409H, L444P/D409H
- ▶ 3. Dosis inicial: 120 ui/Kg cada 2 semanas
Si la enfermedad progresa valorar 240 ui/Kg cada 2 semanas, durante 6 meses
- ▶ 4. Si la enfermedad sigue progresando: ↓ dosis sólo para controlar las manifestaciones sistémicas de la enfermedad

GUÍA DE TRATAMIENTO RECOMENDADA

- ▶ 5. Todos los pacientes de riesgo de EG neuronopática, aun sin manifestaciones neurológicas demostradas, deberían recibir > 60 ui/Kg cada 2 semanas
- ▶ 6. No hay suficiente evidencia de no tratar EG con formas neuronopáticas agudas tipo A con poca afectación capacidad cognitiva. A estos pacientes se les debería ofrecer tt⁰ de prueba con 120 ui/Kg/2 semanas durante 6 meses.

No ofrecer tt⁰ en la EG neuronopática aguda tipo B (afectación piramidal: retroflexión de cabeza, opistótonos, espasticidad, etc.).

- ▶ 7. Se puede precisar dosis mayores para control de las manifestaciones viscerales
- ▶ 8. La esplenectomía está contraindicada salvo en situaciones de emergencia
- ▶ Asesoramiento a las familias
- ▶ Asociaciones de pacientes

ENFERMEDAD de GAUCHER NEURONOPÁTICA

CLASIFICACIÓN

▶ 1. FORMA AGUDA

- inicio en < 1 año
- afectación bulbar progresiva:
estridor, estrabismo, dificultad al tragar
- afectación piramidal \pm :
opistótonos, retroflexión de cabeza, espasticidad, trismus
- disminución capacidad cognitiva \pm

▶ 2. FORMA CRÓNICA

- todos los pacientes con EG neuronopática que no tienen la forma aguda

**las SUBCLASIFICACIONES SON ARTIFICIALES
ya que el espectro clínico es demasiado heterogéneo**

EG NEURONOPÁTICA

GUÍA RECOMENDADA DE TRATAMIENTO

- ▶ La glucocerebrosidasa es el tt^o de elección
- ▶ Niños con EG neuronopática crónica empezar TES tras el diagnóstico:
 - 60 ui/Kg cada 2 semanas
- ▶ ↑ dosis si ↑ HEM, enf. pulmonar, quitotriosidasa, ...
 - mantener dosis > 60 ui/Kg/ 2 semanas
- ▶ adultos: dosis > 30 - 60 ui/Kg/ 2 semanas debería ser suficiente para estabilizar manifestaciones viscerales de la EG
- ▶ TES: no puede ser recomendado en pacientes con EG neuronopática aguda.
 - “ *se acepta que su manejo es un area importante*”:
 - el tt^o de estos niños es igual al tt^o de enf. neurológicas progresivas agudas.
 - laringoespasma, deglución, problemas respiratorios, ... deben ser tratados adecuadamente.
 - en las formas “intermedias” se puede intentar el tt^o, aunque si es una forma rapidamente progresiva dicho tt^o debe ser interrumpido

BIOMARCADORES

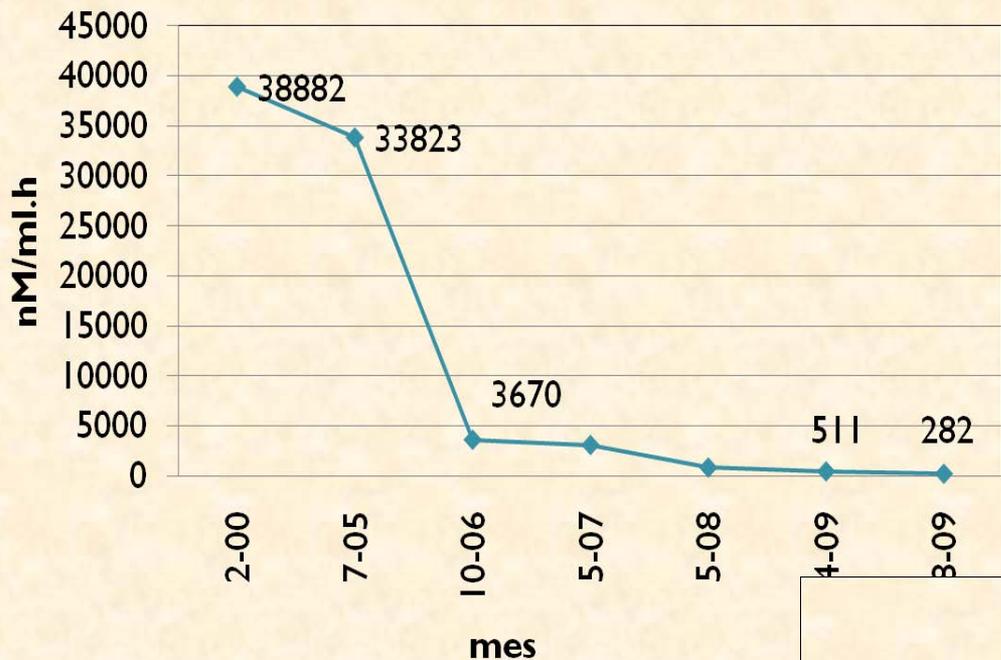
Marcadores plasmáticos de actividad de células de gaucher

- ▶ **1. Fosfatasas ácidas no prostáticas**
- ▶ **2. Enzima convertidor de angotensina (ECA)**
- ▶ **3. Catepsina K**
 - no son específicos de EG
 - solapamiento entre sanos y enfermos

- ▶ **4. Quitotriosidasa**
 - > 20.000 nmol/mL.h en formas graves
 - > 15.000 nmol/mL.h en formas menos graves
 - TES: ↓ inferiores al 15%/12 meses → ↑ dosis
 - Problema: individuos quitotriosidasa-deficientes ¿10%?

- ▶ **5. PARC/CCL18**
 - está aumentado 10 a 50 veces en pacientes sintomáticos
 - especialmente indicado en pacientes quitotriosidasa-deficientes

Quitotriosidasa



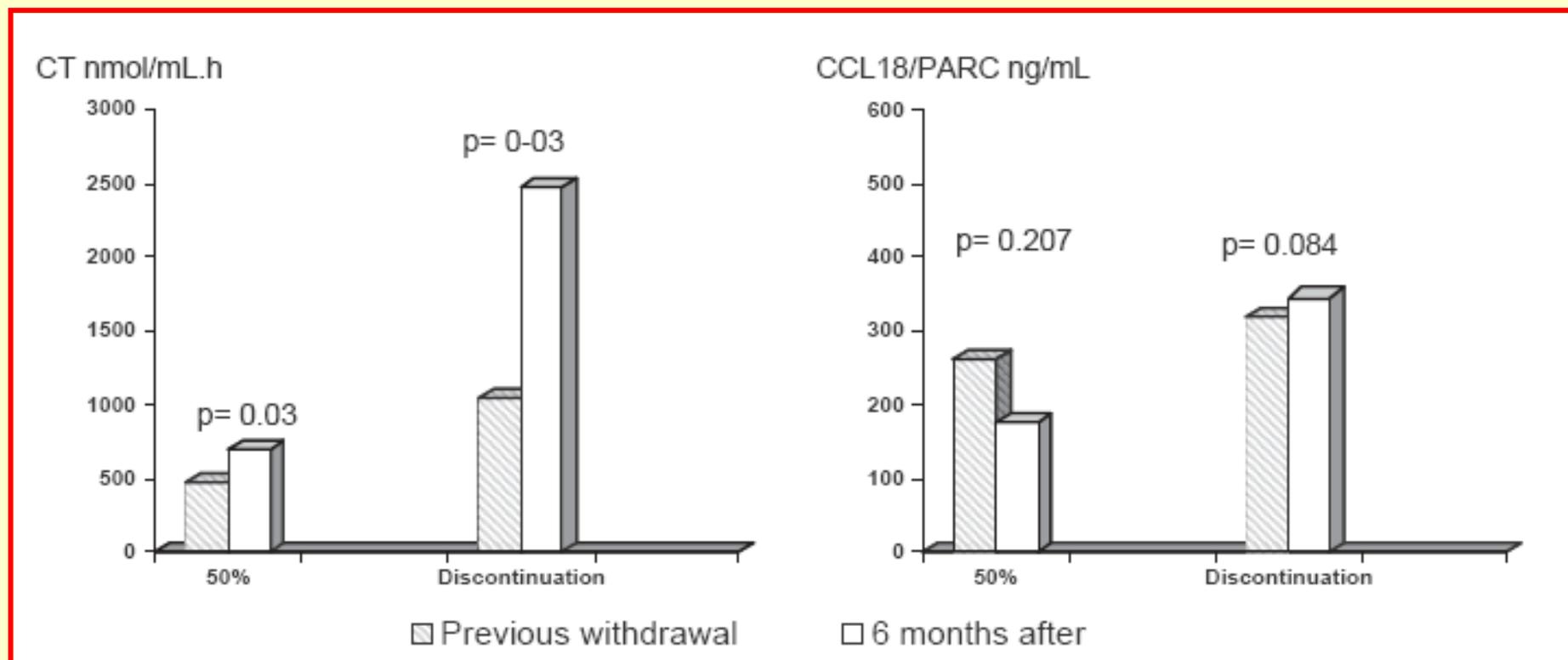
TAO

CCL18/PARC



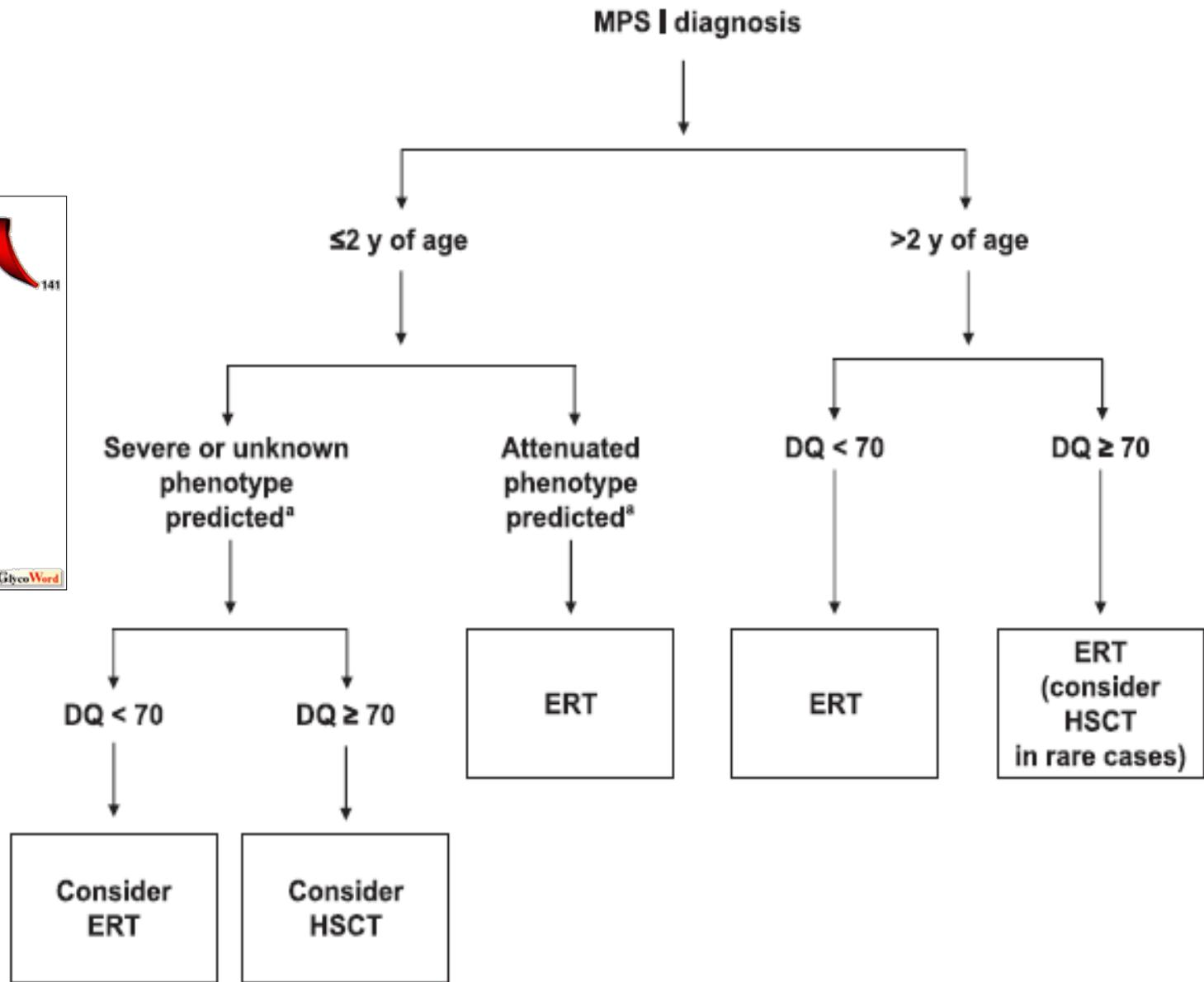
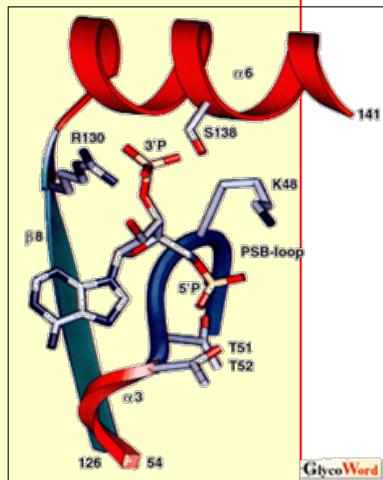
Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage

Pilar Giraldo ^{a,b,c,*}, Pilar Irún ^{b,c}, Pilar Alfonso ^{b,c}, Jaime Dalmau ^d, Maria A. Fernández-Galán ^e, Antonio Figueredo ^f, Jesús M. Hernández-Rivas ^g, Antonio Julia ^h, Elisa Luño ⁱ, Francisca Marín-Jimenez ^j, Guillermo Martín-Nuñez ^e, Jorge L. Montserrat ^k, Javier de la Serna ^l, Antonio Vidaller ^m, Lucia Villalón ⁿ, Miguel Pocovi ^{b,c,o}



Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines

Joseph Muenzer, James E. Wraith, Lorne A. Clarke and the International Consensus Panel on the Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I
Pediatrics 2009;123;19-29



MUCOPOLOSACARIDOSIS tipo I

Long-term efficacy and safety of Laronidase in the Treatment of MPS I

45 pacientes, ttº 26 semanas, doble ciego-placebo

► **Mejoría en:**

- disminución eliminación GAG´s
- distancia andada en 6 minutos
- índice de apnea/ hipoapnea
- rapidez en flexión del hombro
- cuestionario calidad de vida
- estabilización función respiratoria

► **Seguridad:**

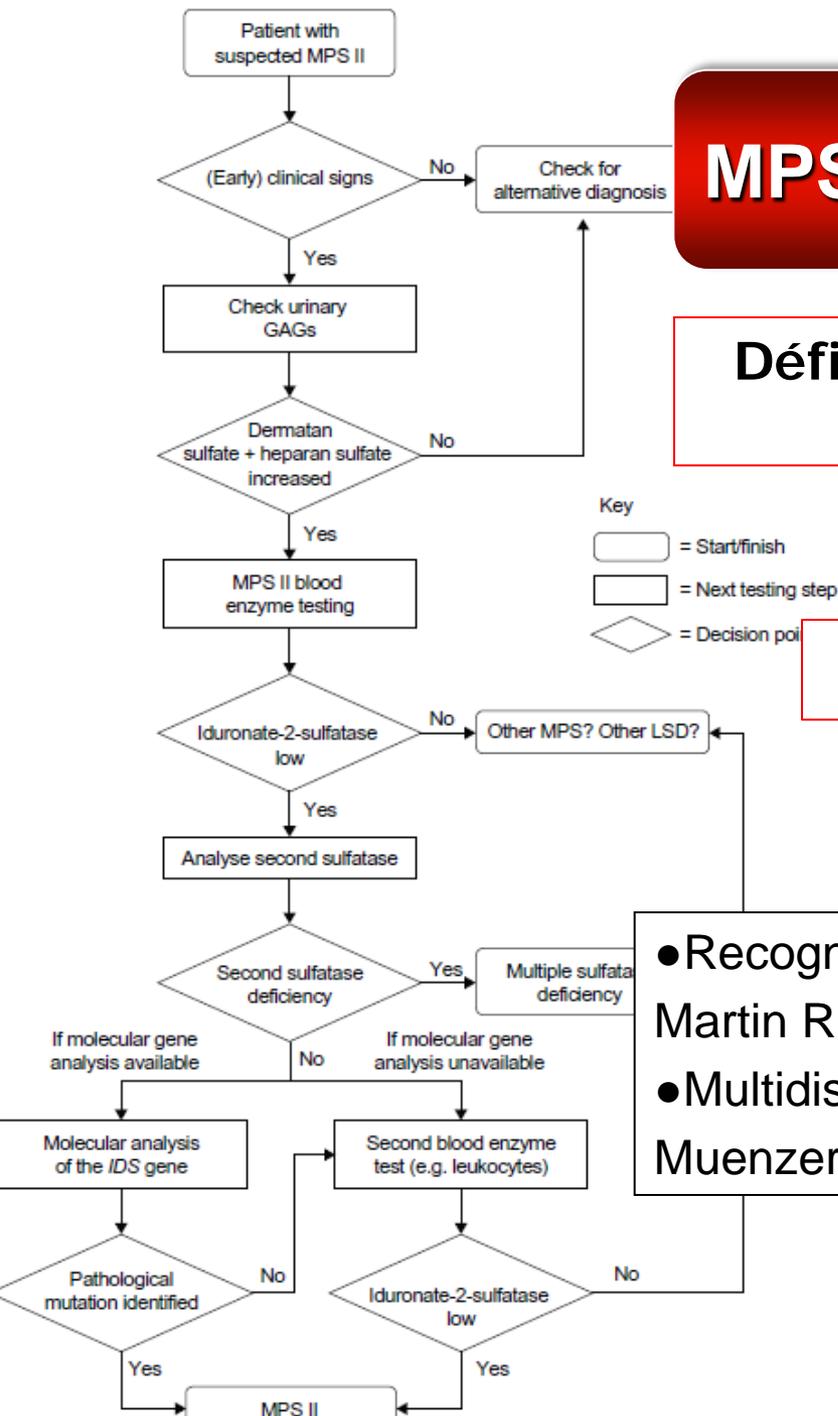
- 56% reacciones leves (eritema, prurito,..) asociadas a TES
- 1 paciente reacción anafiláctica grave

MPS II - SÍNDROME de HUNTER

Déficit de iduronato-2-sulfatasa
(cromosoma X)

Acúmulo de mucopolisacáridos

Prevalencia 1/170.000 RN



- Recognition and diagnosis of MPS II (Hunter syndrome)
Martin R et al. **Pediatrics** 2008; 121: e377
- Multidisciplinary management of Hunter syndrome
Muenzer J et al. **Pediatrics** 2009; 124: e1228

SÍNDROME de HUNTER

94 pacientes, 2 años, doble ciego-placebo

▶ Mejoría en:

- no cambios en % CV prevista pero sí en absoluta
- disminución urinaria de GAG's
- aumento de la distancia andada en 6 minutos
- disminución de hepatoesplenomegalia
- movimiento de hombro, estabilización en otras articulaciones
- calidad de vida

▶ Seguridad:

- 53% reacciones adversas leves asociadas a TES
- Anticuerpos IgG neutralizantes en 23%.↓ al mejorar función resp.

Eficacia TES

- **incremento de peso y talla**
- **disminución visceromegalias**
- **estabilización función cardiaca**
- **estabilización/mejoría función pulmonar**
- **mejoría limitaciones articulares**
- **aumento de la tolerancia al ejercicio**
- **mejoría opacidades corneales/fotofobia**
- **aumento de la calidad de vida**

No eficacia TES

no reversión de:

- ▶ manifestaciones neurológicas
- ▶ alteraciones óseas
- ▶ patología valvular cardíaca



7 años



9 años

MUCOPOLISACARIDOSIS

DIFICULTADES en el TRATAMIENTO

CONTROLES CLÍNICOS

- ▶ **NEUMOLOGÍA:** función respiratoria, polisomnografía,...
- ▶ **CARDIOLOGÍA.** ECG, Ecocardiograma, doppler...
- ▶ **ORTOPEDIA-REHABILITACIÓN**
- ▶ **OTORRINOLARINGOLOGÍA:** potenciales evocados,...
- ▶ **OFTALMOLOGÍA**
- ▶ **NEUROLOGÍA:** CI,...
- ▶ **CIRUGÍA**
- ▶ **RADIOLOGÍA:** serie ósea, RM, densitometría...
- ▶ **LABORATORIO:** GAG's, Ac, bioquímica general...

TES: CUESTIONES



- 1. Criterios de inicio**
- 2. Eficacia de tt^0 instaurado precozmente**
- 3. Criterios de respuesta al tt^0**
- 4. Modificación de dosis**
- 5. Efectos secundarios a medio plazo**

TES: CUESTIONES

1. Criterios de inicio

- ▶ **síntomas o signos graves**
- ▶ **¿determinadas mutaciones?**
- ▶ **edad: ¿TMO en < 2-2½ años con DPM normal?**
 - mortalidad: 15% si HLA idéntico (*Pediatrics* 2007; 120:405)
 - no mejoría alt. musculoesqueléticas (*JIMD* 2011;34: 657)
- ▶ **presión social**

TES : CUESTIONES

2.Eficacia de tt⁰ instaurado precozmente

▶ **no progresión de la enfermedad**

alteraciones respiratorias

alteraciones cardiológicas:

- hipertrofia paredes
- ¿alteraciones valvulares?

hipoacusia ¿?

...

▶ **¿prevención daño neurológico? Los enzimas NO atraviesan Barrera Hematoencefálica**

TES : CUESTIONES

3. Criterios de respuesta al tratamiento

FALTA de MARCADOR ESPECÍFICO

- ▶ **disminución de GAG's en orina**
 - GAG's en SNC ¿medición?
- ▶ **tolerancia al ejercicio físico → ¿?**
- ▶ **mejoría de función respiratoria**
- ▶ **mejoría de la calidad de vida:**
 - ¿test validados en niños?
- ▶ ...

TES : CUESTIONES

4.Modificación de dosis

- ▶ según incrementos de peso
- ▶ eliminación urinaria de GAG's

TES : CUESTIONES

5.Efectos secundarios a medio plazo

▶ respuestas inmunológicas (Ac)

- el desarrollo de Ac no se relaciona con reacciones a la perfusión o la respuesta a la TES (*Genet Med* 2005; 7: 143)
- presencia de Ac IgG: inmunotolerancia. Ac neutralizantes: no tolerancia (*Genet Med* 20011; 13: 95)

▶ alteración vida familiar/escolar

▶ ¿mantenimiento de la eficacia?

TES : CUESTIONES

6. Aspectos éticos:

- ▶ ¿a quién tratar?
- ▶ ¿a quién no tratar?

VALORACIÓN por COMITÉ de ÉTICA

COSTE de los TES

enfermedad	enzima	fármaco	Dosis/paciente	Coste/cliente
gaucher	imiglucerasa	Cerezyme®	60 ui/kg	220 €/kg
	velaglucerasa	VPRIV®		230 €/kg
hurler	laronidasa	Aldurazyme®	100 ui/kg	140 €/kg
hunter	idursulfasa	Elaprase®	0,5 mg/kg	224 €/kg
fabry	α -agalsidasa	fabrazyme®	0,2 mg/kg	96 €/kg
	β -agalsidasa	replagal®	1 mg/kg	98 €/kg
pompe	α -alglucosidasa	myozyme®	20 mg/kg	208 €/kg

ENFERMEDADES LISOSOMALES

OPCIONES FUTURAS DE TRATAMIENTO

▶ TES:

- dosis más altas y con mayor frecuencia
- acoplar al enzima proteínas que permitan atravesar la BHE
- inyección intratecal

▶ **TERAPIA DE REDUCCIÓN DEL SUBSTRATO:** miglustat en enfermedad de Gaucher

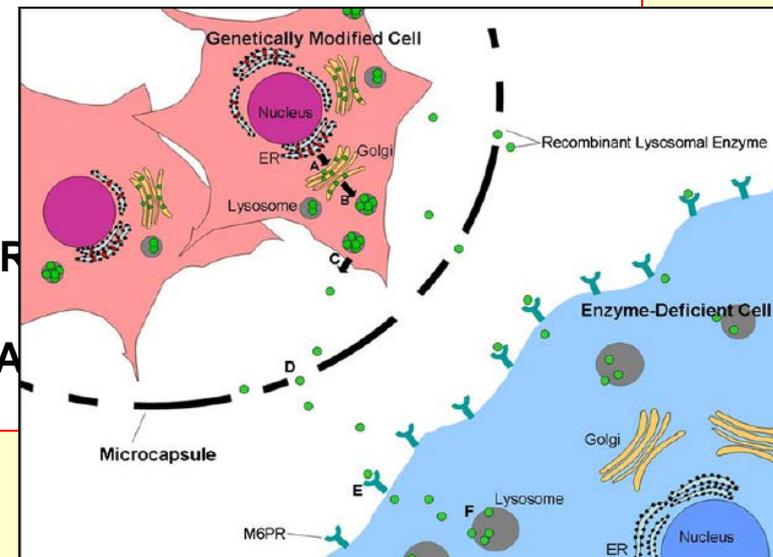
▶ **TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS:** en enfermedad de Hurler

▶ **CHAPERONES**

▶ **TERAPIA GÉNICA**

▶ **TERAPIA BASADA EN EL MECANISMO DE LA ENFERMEDAD**

▶ **MICROENCAPSULACIÓN DE CÉLULAS MODIFICADAS**



ENFERMEDADES LISOSOMALES

Tratamiento Enzimático Sustitutivo



muchas gracias

**Unidad de Nutrición y Metabolopatías
Hospital Infantil La Fe
Valencia**