

Tratamiento de las enfermedades lisosomales en la población pediátrica

LAURA LÓPEZ MARÍN Y LUIS GONZÁLEZ GUTIÉRREZ-SOLANA

Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

llopez.hnjs@salud.madrid.org; Igutierrez.hnjs@hotmail.com

Introducción

Las enfermedades lisosomales (EL) son un grupo de errores congénitos del metabolismo, producidos por deficiencias enzimáticas específicas, dando como resultado defectos en la hidrólisis de macromoléculas, cuyo depósito produce una afectación progresiva y multiorgánica. La mayoría de las enzimas entran en los lisosomas vía receptor manosa 6-fosfato (RM6P). Una pequeña proporción es secretada fuera de la célula, pudiendo experimentar endocitosis por células a distancia a través de los RM6P de la superficie celular. Así, las células enfermas pueden capturar la enzima exógena y transportarla a los lisosomas. Este mecanismo se denomina «corrección cruzada» y es la base fisiopatológica de la terapia enzimática sustitutiva, el trasplante de progenitores hematopoyéticos

y la terapia génica. En los últimos años se está investigando con pequeñas moléculas que inhiben una enzima específica (terapia de reducción de sustrato) o que estabilizan las proteínas mal plegadas (chaperonas farmacológicas).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) trata de proveer al paciente de una población de células del donante con capacidad para producir la enzima en él deficitaria. Las modalidades más comunes son el trasplante de médula ósea de donante familiar enzimáticamente normal, HLA idéntico, y el trasplante de células de cordón umbilical de donante no familiar. Este último facilita la búsqueda de donante y presenta mayor tolerancia a las diferencias HLA¹. El efecto del TPH varía en los distintos órganos y tejidos. El sistema retículoendotelial se beneficia rápidamente y otros como el esquelético son poco modificados por el trasplante. El recambio de la microglía es lento, de 6 meses a 1 año, por lo que si sabemos que está indicado, debe realizarse lo antes posible, antes de que aparezcan complicaciones neurológicas irreversibles. Se ha realizado TPH en casi 20 EL. La toxicidad y la falta de donantes adecuados limitan su uso.

En la actualidad, se considera el tratamiento de elección en el *síndrome de Hurler*. Debe realizarse lo antes posible, preferiblemente antes de los 18-24 meses y siempre con un cociente de desarrollo por encima de 70 (Peters, 2003), para intentar preservar la función cognitiva. Además, mejora la afectación respiratoria, la hepatosplenomegalia, la hipertrofia cardíaca, la audición y la visión.

Los niños con *enfermedad de Krabbe* pueden mejorar si el TPH se realiza en el periodo neonatal precoz. El TPH puede estabilizar los síntomas neurológicos en las formas tardías de *leucodistrofia de células globoideas* y de *leucodistrofia metacromática* si se realiza en etapas tempranas de la enfermedad.

Puntos clave

● El trasplante de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento disponible que puede evitar el deterioro neurológico en los niños con síndrome de Hurler. Debe hacerse antes de los 18-24 meses, con un cociente de desarrollo mayor de 70.

● La terapia enzimática sustitutiva (TES) es el tratamiento de elección en niños con enfermedad de Gaucher tipo I, enfermedad de Pompe, mucopolisacáridosis I (forma leve y moderada), II y VI, y en niños con enfermedad de Fabry en los que está indicado iniciar un tratamiento. Los resultados son mejores cuanto antes se inicie la terapia.

● El principal inconveniente de la TES es que no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, no revierte las manifestaciones neurológicas. La TES intratecal y la terapia con pequeñas moléculas tratan de solucionar este problema.

● El miglustat parece estabilizar la enfermedad neurológica en pacientes con Niemann Pick tipo C, y también puede ser útil en algunos pacientes con Gaucher tipo I.

Terapia enzimática sustitutiva

La eficacia de esta terapia dependerá del aporte de cantidades suficientes de la enzima en el lugar apropiado y de la reversibilidad de las manifestaciones clínicas. Se asume que una actividad de aproximadamente el 10% es suficiente para prevenir el depósito en las EL. Las enzimas, por su tamaño, no atraviesan

la barrera hematoencefálica (BHE) y, por tanto, la terapia enzimática sustitutiva (TES) no revierte las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC). Otras limitaciones son: la dificultad para tratar las manifestaciones óseas y valvulares, las posibles reacciones adversas, su administración por vía intravenosa periódica que obliga en algunos pacientes a implantar un dispositivo intravenoso permanente y su elevado precio. Actualmente, está aprobado el empleo de TES en las enfermedades de Gaucher, Fabry y Pompe y en las mucopolisacaridosis (MPS) I, II y VI²⁻⁴.

Existen 2 enzimas recombinantes comercializadas para la enfermedad de Gaucher: *imiglucerasa o Cerezyme®* y *velaglucerasa alfa o VPRIV®*, con eficacia similar.

La TES es el tratamiento de elección de los niños con enfermedad de Gaucher tipo 1. Corrige las complicaciones viscerales y hematológicas, mejora o normaliza el crecimiento y reduce la frecuencia de crisis óseas y fracturas. En niños con Gaucher neuronopático crónico o tipo 3 también se recomienda la TES ya que, aunque no parece cambiar el curso neurológico, sí puede mejorar la sintomatología sistémica.

En la enfermedad de Fabry disponemos de 2 enzimas recombinantes: la *agalsidasa alfa o Replagal®* y la *agalsidasa beta o Fabrazyme®*, con similar eficacia. La TES estabiliza la función renal en pacientes con afectación leve-moderada, mejora la función cardiaca, el dolor neuropático, la sintomatología gastrointestinal, la audición y la calidad de vida. Actualmente, se recomienda en varones al inicio de los síntomas y en mujeres con manifestaciones sustanciales.

En la enfermedad de Pompe se emplea la *alglucosidasa alfa o Myozyme®*. En la forma precoz, generalmente prolonga la vida y casi siempre disminuye el tamaño cardiaco, pero la respuesta del músculo esquelético suele ser escasa. En las formas tardías, parece estabilizar el trastorno neuromuscular y producir cierta mejoría funcional.

La TES con *laronidasa o Aldurazyme®* se considera el tratamiento de elección en las formas intermedias (Hurler-Scheie) y ligeras (Scheie) de MPS I. El uso de *laronidasa* antes y unos meses después del TPH en las formas graves (Hurler), parece ser beneficioso⁵. La TES mejora la calidad de vida, disminuye las visceromegalias y las apneas del sueño, aumenta la capacidad vital forzada y produce cierta mejoría de la movilidad articular. Los resultados de la TES con *idursulfasa o Elaprase®* en MPS II y con *galsulfasa o Naglazyme®* en MPS VI son similares a los vistos en MPS I, considerándose el tratamiento de elección en ambas.

Terapia intratecal

Un 75% de las EL presentan manifestaciones del SNC prominentes, por lo que se investigan distintas posibilidades de TES que supere la BHE⁶. Se han publicado resultados favorables con la administración intratecal de laronidasa en 3 pacientes con MPS I y compresión cervical⁷; actualmente, están en marcha estudios en MPS I, II y IIIA.

Terapia con pequeñas moléculas

Esta terapia ofrece una serie de ventajas respecto a la TES: debido a su pequeño tamaño tienen una mejor distribución por los tejidos, algunas de ellas cruzan la BHE, pueden administrarse vía oral y su coste es menor⁸. La mayoría están

aún en fase de investigación. Dentro de este grupo se encuentran la terapia de reducción de sustrato y la terapia con chaperonas farmacológicas.

Terapia de reducción de sustrato

Esta terapia intenta prevenir la acumulación de sustrato en la célula para frenar la progresión de la enfermedad. Para que sea eficaz debe existir alguna actividad enzimática residual en las células de los pacientes. La mayoría de los estudios han usado *miglustat (Zavesca®)*. Este compuesto inhibe parcialmente la glucosilceramida sintasa (GS), reduciendo el acúmulo de glucosilceramida (sustrato acumulado en muchas EL).

El *miglustat* se emplea en la enfermedad de Gaucher 1 ligera o moderada cuando el paciente no tolera o no desea la TES, y como terapia añadida en pacientes con síntomas incapacitantes a pesar de dosis máximas de TES. Disminuye las visceromegalias y mejora los parámetros hematológicos, la densidad ósea y el dolor. En la enfermedad de Niemann-Pick tipo C parece estabilizar la enfermedad, sobre todo en las formas con afectación neurológica tardía. Como inconveniente, la mayoría de los pacientes con *miglustat* presentan diarrea secundaria a la inhibición de las disacáridas intestinales. Se está investigando un nuevo inhibidor de la GS, análogo de la ceramida (*eliglustat*)⁹, que parece más potente y específico que *miglustat*.

La *genisteína* es un componente de la soja que actúa como inhibidor de la tirosincinasa, importante en la síntesis de glucosaminoglicanos (compuesto acumulado en las mucopolisacaridosis). Se han realizado varios estudios en pacientes con MPS III, con resultados no concluyentes¹⁰.

Terapia con chaperonas farmacológicas o terapia de «mejora» enzimática

Ciertas mutaciones «*missense*» (de sentido erróneo) producen enzimas inestables, que son rápidamente degradadas por el retículo endoplásmico debido a su inapropiado plegamiento molecular, aunque conservan una actividad biológica normal o casi normal en condiciones adecuadas. Las chaperonas farmacológicas son moléculas específicas de bajo peso molecular que pueden estabilizar las proteínas defectuosas y permitir su función en los lisosomas. Hay patentados casi 900 compuestos pero aún no están disponibles para su empleo en la práctica clínica^{11,12}. *Migalastat*, en Fabry, es el compuesto más avanzado, actualmente en ensayos fase III.

Terapia génica

La terapia génica (TG) se define como la introducción de genes dentro de células con el propósito de curar o tratar enfermedades. Su principal ventaja es la posibilidad de la expresión a largo plazo de la proteína terapéutica. La mayoría de los ensayos se han realizado en ratones usando lentivirus y virus adenoasociados (VAA) como vehículo de la transferencia génica. Ambos son capaces de transducir las neuronas, con un buen perfil de seguridad. Hay muchos estudios esperanzadores en ratones, pero la distribución del vector en el cerebro humano es mucho más complicada ya que es 2.000 veces mayor que el del ratón y mucho más complejo^{13,14}. Se ha realizado un estudio en 10 niños con *ceroidolipofuscinosis*

tipo 2 mediante inyecciones intracerebrales de VAA2. El procedimiento fue bien tolerado y se observó una disminución significativa de la velocidad de deterioro neurológico¹⁵. Actualmente, se están reclutando pacientes para realizar un estudio fase I/II utilizando el adenovirus AAVrh.10, que en modelos animales ha logrado una mayor distribución del gen.

Otras posibles terapias

Cada vez se conocen más los mecanismos fisiopatogénicos que conducen a la disfunción celular en estas enfermedades (alteración del calcio intracelular, inflamación, estrés oxidativo), lo que ha promovido el desarrollo de nuevas vías de investigación terapéutica (*antiinflamatorios y antioxidantes, inmunosupresores, inhibidores de los canales de calcio*)^{11,16}. Además, últimamente se aboga por el uso de terapias combinadas, que pueden tener un efecto sinérgico¹⁷.

Conclusiones

En las últimas 2 décadas se han producido importantes avances en el tratamiento de las EL, especialmente con el desarrollo de la TES. Sin embargo, esta sigue teniendo limitaciones, como la insuficiente distribución tisular (hueso y SNC) y su alto coste. El empleo de pequeñas moléculas ha surgido en un intento de solucionar las limitaciones de la TES. Aunque los resultados en modelos de ratón son esperanzadores, la aplicación de la TG en la práctica clínica no parece próxima. Hay que seguir avanzando en el conocimiento de la patogénesis de estas enfermedades, lo que permitirá identificar nuevas opciones terapéuticas que se podrán emplear de forma aislada o en combinación con alguna de las terapias ya disponibles.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. ● Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:123-45.
2. ●● Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet.* 2007;121:1-22.

3. ●● Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, Tinkle BT, Grabowski GA. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:628-35.
4. Urbanelli L, Magini A, Polidoro M, Emiliani C. Recent developments in therapeutic approaches for lysosomal storage diseases. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2011;6:1-19.
5. Wynn RF, Mercer J, Page J, Carr TF, Jones S, Wraith JE. Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr.* 2009;154:135-9.
6. Macauley SL, Sands MS. Promising CNS-directed enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Exp Neurol.* 2009;218:5-8.
7. Munoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, Fagondes S, John A, Jardim LB, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:2538-44.
8. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2005;10:891-902.
9. Lukina E, Watman N, Avila Arreguin E, Dragosky M, Lastreber M, Rosenbaum H, et al. Improvement in hematological, visceral and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood.* 2010;116:4095-8.
10. Delgadillo V, O'Callaghan M, Artuch R, Montero R, Pineda M. Genistein supplementation in patients affected by Sanfilippo disease. *J Inher Metab Dis.* 2011;34:1039-44.
11. ● Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med.* 2009;1:268-79.
12. Wennekens T, van den Berg RJ, Boot RG, van der Marel GA, Overkleeft HS, Aerts JM. Glycosphingolipids: nature, function, and pharmacological modulation. *Angew Chem Int Ed.* 2009;48:884-9.
13. Sands MS, Davidson BL. Gene therapy for lysosomal storage diseases. *Mol Ther.* 2006;13:839-49.
14. Sands MS, Haskins ME. CNS-directed gene therapy for lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl.* 2008;97:22-7.
15. Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. *Hum Gene Ther.* 2008;19:463-74.
16. Smid BE, Aerts JM, Boot RG, Linthorst GE, Hollak CE. Pharmacological small molecules for the treatment of lysosomal storage disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19:1367-79.
17. ● Hawkins-Salsbury JA, Reddy AS, Sands MS. Combination therapies for lysosomal storage disease: is the whole greater than the sum of its parts? *Hum Mol Genet.* 2011;20:54-60.

Bibliografía recomendada

Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, Tinkle BT, Grabowski GA. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:628-35.

Este artículo revisa las indicaciones, los resultados, las ventajas y los inconvenientes de la terapia enzimática sustitutiva en las enfermedades en las que está autorizada actualmente: Gaucher, Fabry, Pompe y mucopolisacaridosis I, II y VI.

Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet.* 2007;121:1-22.

Excelente revisión de los estudios más importantes publicados en el campo de la terapia enzimática sustitutiva, pequeñas moléculas y terapia génica.

Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med.* 2009;1:268-79.

Este artículo ayuda a comprender los mecanismos fisiopatogénicos de la terapia con chaperonas farmacológicas, comenta los estudios más importantes realizados en este campo y propone una terapia combinada con el tratamiento enzimático sustitutivo.