

Avances Terapéuticos en Errores Innatos del Metabolismo (EIM)

Viernes 28 de Julio de 2017



Sociedad Argentina de Pediatría
Dirección de Congresos y Eventos
Filial Córdoba



38° CONGRESO ARGENTINO de PEDIATRÍA

La Niñez de Hoy

"Desafío, oportunidad y esperanza"
26, 27, 28 y 29 de septiembre de 2017

Dr Norberto Guelbert

nguelbert@arnet.com.ar

Sec. de Pediatría y Endocrinología Metabólicas

Córdoba

CePriMet - Centro Privado Metabólico

Agustin Garzón Agulla 187. B° General Paz. Córdoba.
TE 4534572

Conflicto de Intereses

Recibo Honorarios por disertaciones y
Medico Consultor

Laboratorio Shire

Laboratorio Genzyme

Laboratorio Biomarin

Las fotos de los pacientes son utilizadas con fines
educativos médicos y con autorización de los mismos

Hoy qué sabemos sobre los EIM?

Sabemos

Genéticas

Patologías

Población de pacientes heterogénea

Tratamiento

Es más que administrar un medicamento

Diagnóstico preciso

Diagnóstico Temprano

Enfoque multidisciplinario y colaborativo

Tratamiento acertado en dosis precisa
Tiempo adecuado

Desafíos

Conocimiento y experiencia en el tema son fundamentales

Preocupación de los padres

Heterogeneidad de las enfermedades genera dificultades para encontrar un tratamiento uniforme

Poblaciones muy pequeñas para poder comparar datos

Grupo I

EIM del metabolismo intermedio

Intoxicación aguda o crónica

Aminoácidos – Ácidos orgánicos – Ciclo de la urea –
Azúcares simples – metales – Hem

Grupo II

EIM del metabolismo intermedio energético

Procesos energéticos citoplasmáticos

Glucogenosis, Glucólisis, Gluconeogénesis,
Hiperinsulinismo, Creatina y pentosa-fosfato

Procesos energéticos mitocondriales

Cadena respiratoria, ciclo de Krebs, defectos de piruvato oxidación, desórdenes de oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

Grupo III

EIM de Organelas celulares

Lisosomas, Peroxisomas, defectos de la glicosilación de proteínas y defectos en la síntesis del colesterol

Grupo I

EIM del metabolismo intermedio

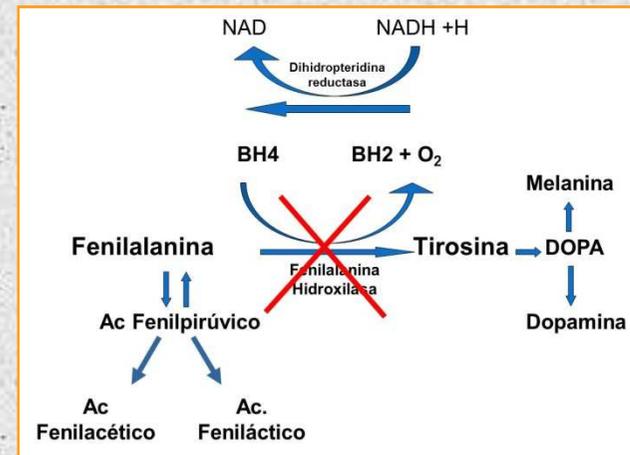
Intoxicación aguda o crónica.

Aminoácidos – Ácidos orgánicos – Ciclo de la urea –
Azúcares simples – metales – Hem

1. Estabilización clínica (temperatura, asistencia respiratoria, mantenimiento hemodinámico, profilaxis antibiótica, etc.)
2. Depuración endógena: mantener balance metabólico positivo (nutrición enteral o parenteral, aporte de glucosa, aporte energético, restricción proteica, insulina)
3. Depuración exógena: diuresis forzada, diálisis peritoneal, medicación “clarificante” como carnitina, benzoato de sodio, vitaminas, cofactores.
4. Terapéutica farmacológica sintromica
5. Manejo de eventuales situaciones metabólicas (encefalopatía, hiperamoniemia, hiperlactoacidemia, convulsiones, etc.)



Test de Screening neonatal entre el 2 y 5 día



AMINOÁCIDOS NEUTROS (LNAA)

Los LNAA (tirosina, triptofano, leucina, isoleucina, valina, histidina, metionina y treonina) compiten con la Phe en la utilización de los mismos transportadores para atravesar la barrera hematoencefálica e intestinal.



Alimentos prohibidos	Alimentos restringidos	Alimentos permitidos
<p>Carnes y derivados, pescados y huevos. Lácteos y derivados. Frutos secos.</p>	<p>Cereales, trigo, maíz, avena y sus harinas. Papillas elaboradas. Pastas sin huevo. Legumbres. Arroz blanco o integral. Pan blanco o integral. Bizcochos. Pastelería en general.</p>	<p>Almidón y fécula de maíz, Almidón o fécula de papa. Verduras y hortalizas. Frutas frescas. Jugos de frutas. Aceite vegetal. Grasa animal. Margarina. Azúcar, miel, mermeladas. Alimentos especiales libres de fenilalanina.</p>

Se debe controlar siempre la etiqueta del producto

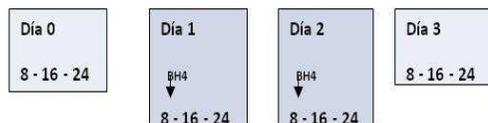


TRATAMIENTO CON TETRAHIDROBIOPTERINA (BH4)

El dihidrocloruro de sapropterina es una forma sintética de tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor de la fenilalanina hidroxilasa (FAH). En ciertas formas de PKU es efectiva para aumentar la actividad residual de FAH y reducir los niveles de Phe

La sapropterina ha sido aprobada por la FDA y la EMEA (Dic 2007) como tratamiento de formas de PKU respondedoras a la BH4, sola o asociada a dieta restringida en Phe

La prueba de 48 hs, estandarizada en Europa, incluye muestras de sangre para dosaje de FA a 08, 16 y 24 hs cada día de la prueba con BH4, de igual manera mismos horarios el día previo y posterior sin aporte de BH4.

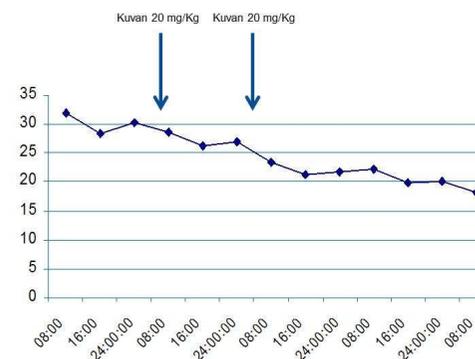


Aporte de 20 mg/kg/día

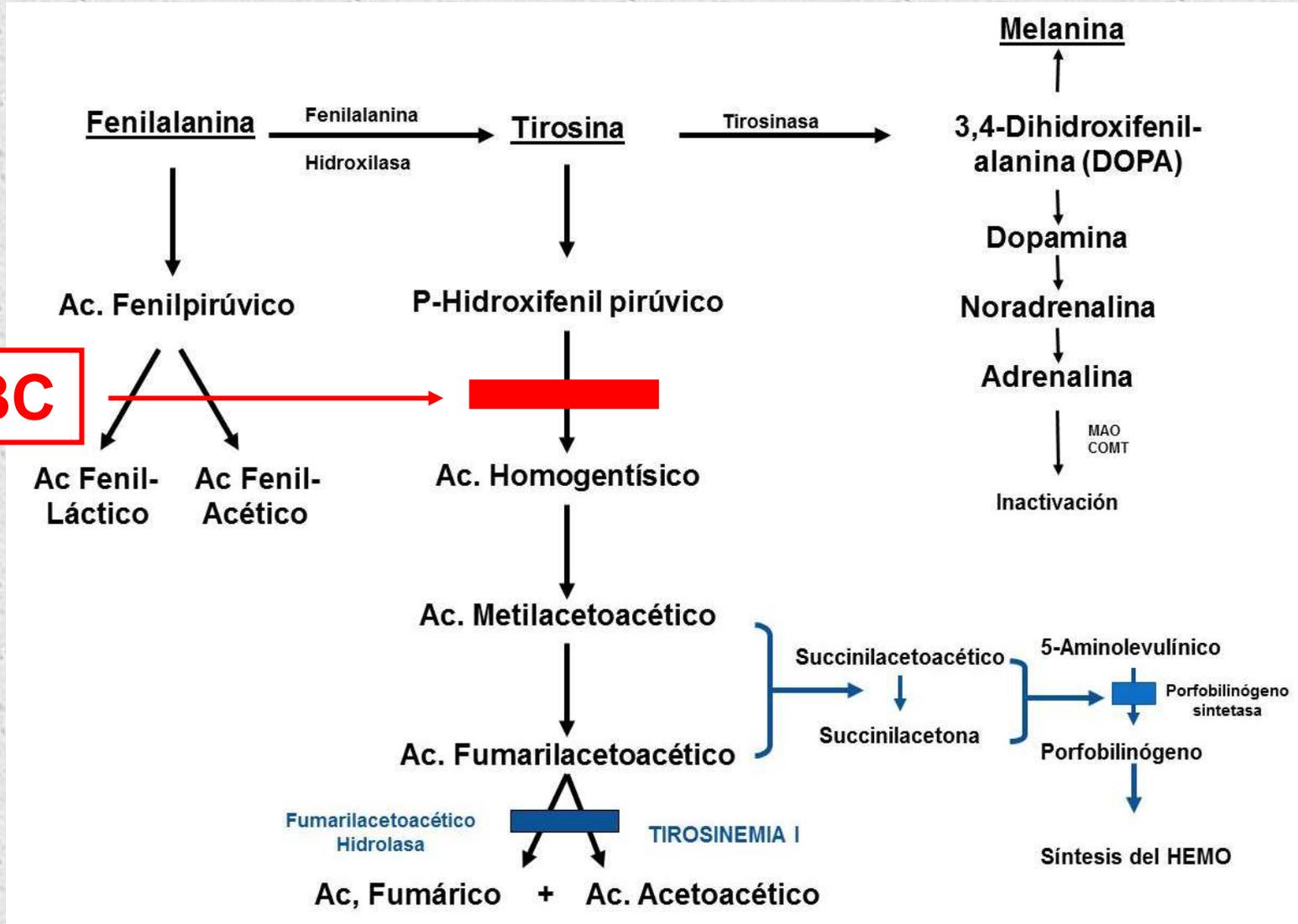
Prueba positiva: descenso $\geq 30\%$ luego de cada aporte de BH4. Luego del día 3 volver a la dieta habitual si esta fue modificada.

Mantener aporte de FA y dieta constante

Descenso de 37% de Phe



NTBC



1. La utilización de la Nitisona (NTBC) en Tirosinemia en las formas clínicas aguda o crónica, ha sido altamente efectiva (aprob. por FDA en Julio 2001)
2. La utilización prolongada de la medicación no ha demostrado efectos adversos o secundarios.
3. Sin embargo el NTBC:
 - no previene la degeneración hepatocarcinomatosa,
 - el alto costo económico que representa esta terapia y
 - el mecanismo de acción inhibiendo la enzima 4-HO-fenilpirúvico-dioxigenasa, no implica resolución absoluta del problema.



CC 3 meses



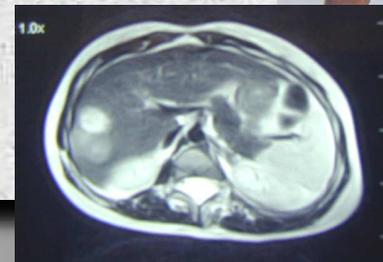
CC 12 años



PC 16 años



GV 16 años



El tratamiento definitivo de la tirosinemia es el trasplante hepático

Grupo I

EIM del metabolismo intermedio

Intoxicación aguda o crónica

Aminoácidos – Ácidos orgánicos – Ciclo de la urea –
Azúcares simples – metales – Hem

Grupo II

EIM del metabolismo intermedio energético

Procesos energéticos citoplasmáticos

Glucogenosis, Glucólisis, Gluconeogénesis,
Hiperinsulinismo, Creatina y pentosa-fosfato

Procesos energéticos mitocondriales

Cadena respiratoria, ciclo de Krebs, defectos de piruvato oxidación, desórdenes de oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

Grupo III

EIM de Organelas celulares

Lisosomas, Peroxisomas, defectos de la glicosilación de proteínas y defectos en la síntesis del colesterol

Tratamiento dietético, dietas hipograsas, hipoproteicas y normo-hidrocarbonadas
Restricción de galactosa, fructosa y azúcares simples

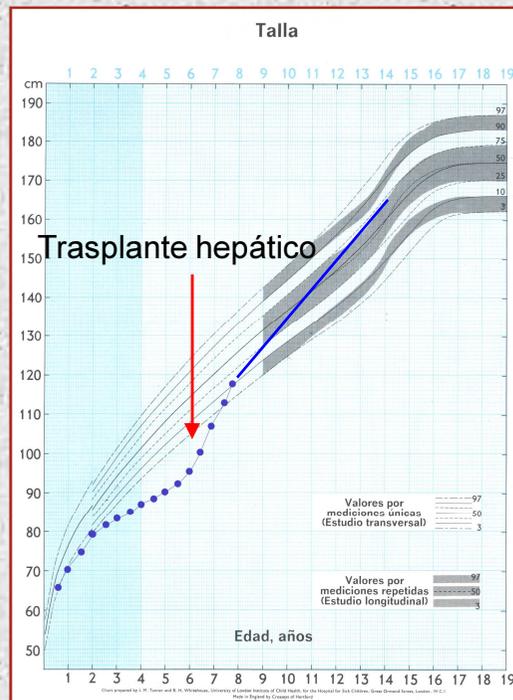
Almidón o mandioca cruda como fuente de glucosa 1gr/kg cada 4 hs

Medicación para dislipidemia e hiperuricemia

El tratamiento definitivo de la Glucogenosis es el trasplante hepático



D.L. 10 años



D.L. 15 años

Grupo I

EIM del metabolismo intermedio

Intoxicación aguda o crónica

Aminoácidos – Ácidos orgánicos – Ciclo de la urea –
Azúcares simples – metales – Hem

Grupo II

EIM del metabolismo intermedio energético

Procesos energéticos citoplasmáticos

Glucogenosis, Glucólisis, Gluconeogénesis,
Hiperinsulinismo, Creatina y pentosa-fosfato

Procesos energéticos mitocondriales

Cadena respiratoria, ciclo de Krebs, defectos de piruvato oxidación, desórdenes de oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

Grupo III

EIM de Organelas celulares

Lisosomas, Peroxisomas, defectos de la glicosilación de proteínas y defectos en la síntesis del colesterol

PATOLOGÍAS DE ATESORAMIENTO LISOSOMAL (PALs)

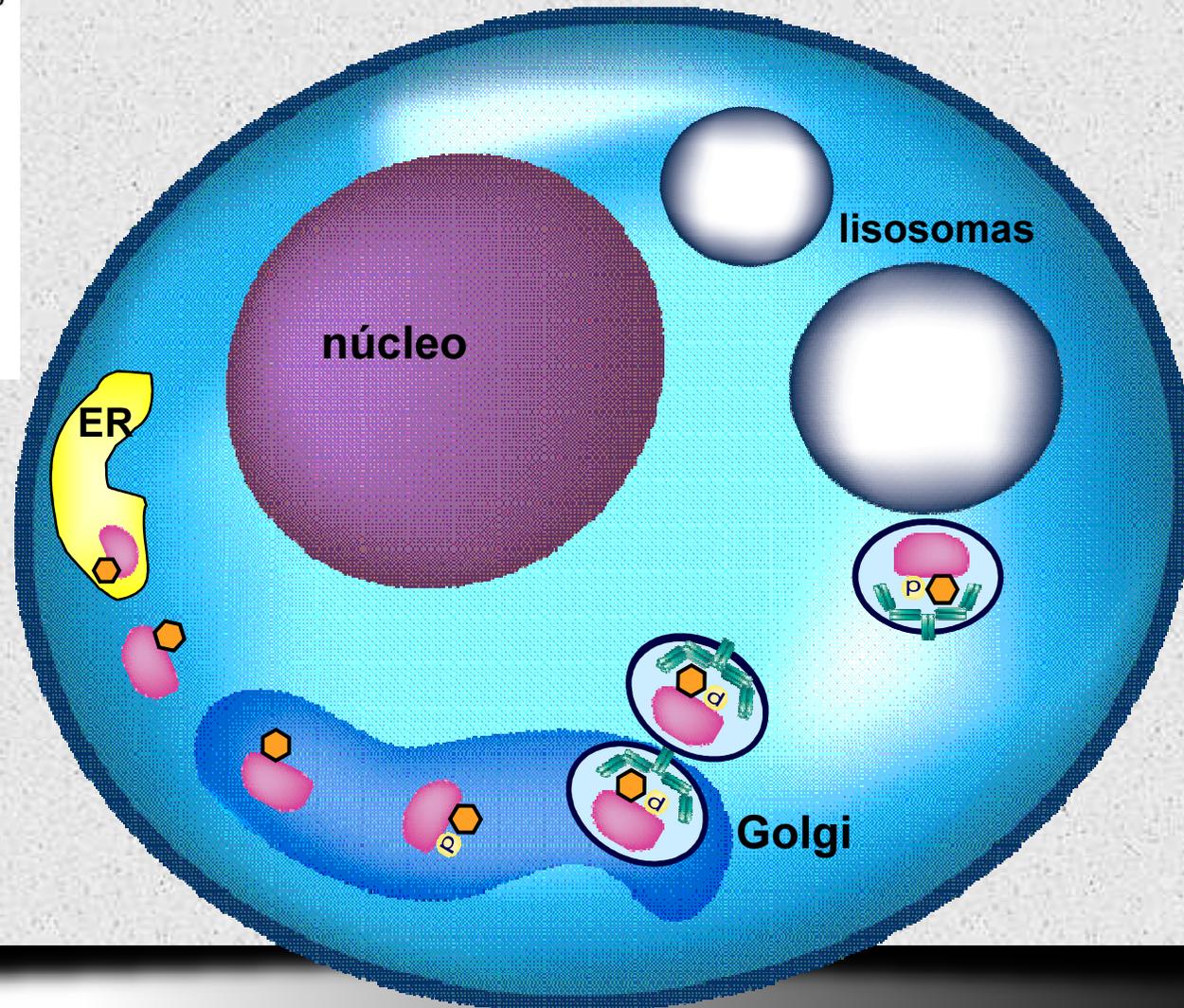
Principales características

1. *Severa deficiencia de la actividad de una **enzima lisosomal específica***
2. ***Acumulación** de una o varias **macromoléculas** dentro del **lisosoma***
3. *Alteración de la estructura celular con variado grado de afectación en distintos tejidos*
4. *Curso **crónico y progresivo***

Procesamiento enzimático normal

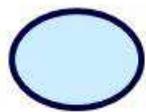
ER = retículo endoplásmico

- enzima
- manosa
- fosfato
- Receptor M6P
- Vesícula de transporte

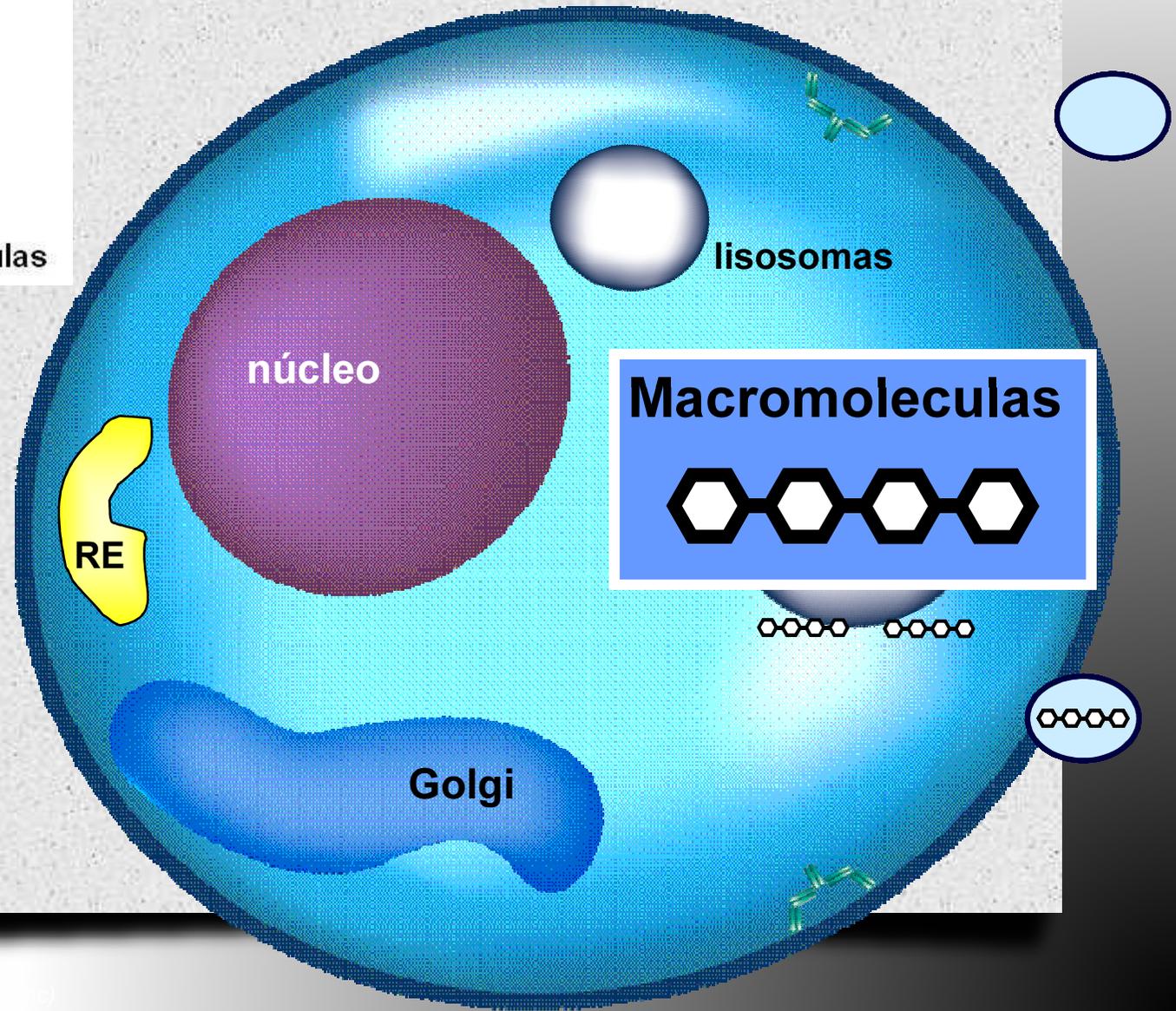


Acumulación de macromoléculas

 M6P receptor

 Vesícula de transporte

 macromoléculas

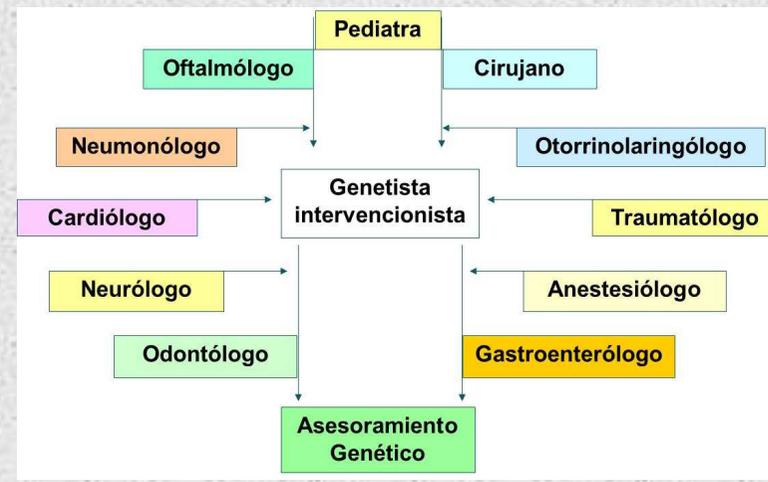


Manejo terapéutico

Tratamiento sintomático y de las complicaciones

- Infecciosas
- Neurológicas (hidrocefalia, síndrome del túnel carpiano)
- Auditivas (adenoidectomía, miringotomía, etc)
- Cardiológicas (monitoreo periódico, reemplazo valvular)
- Oftalmológicas (glaucoma, opacidad corneal, etc)
- Respiratorias y de vías aéreas superiores
- Ortopédicas
- Odontológicas

Especial cuidado con el manejo de anestesia



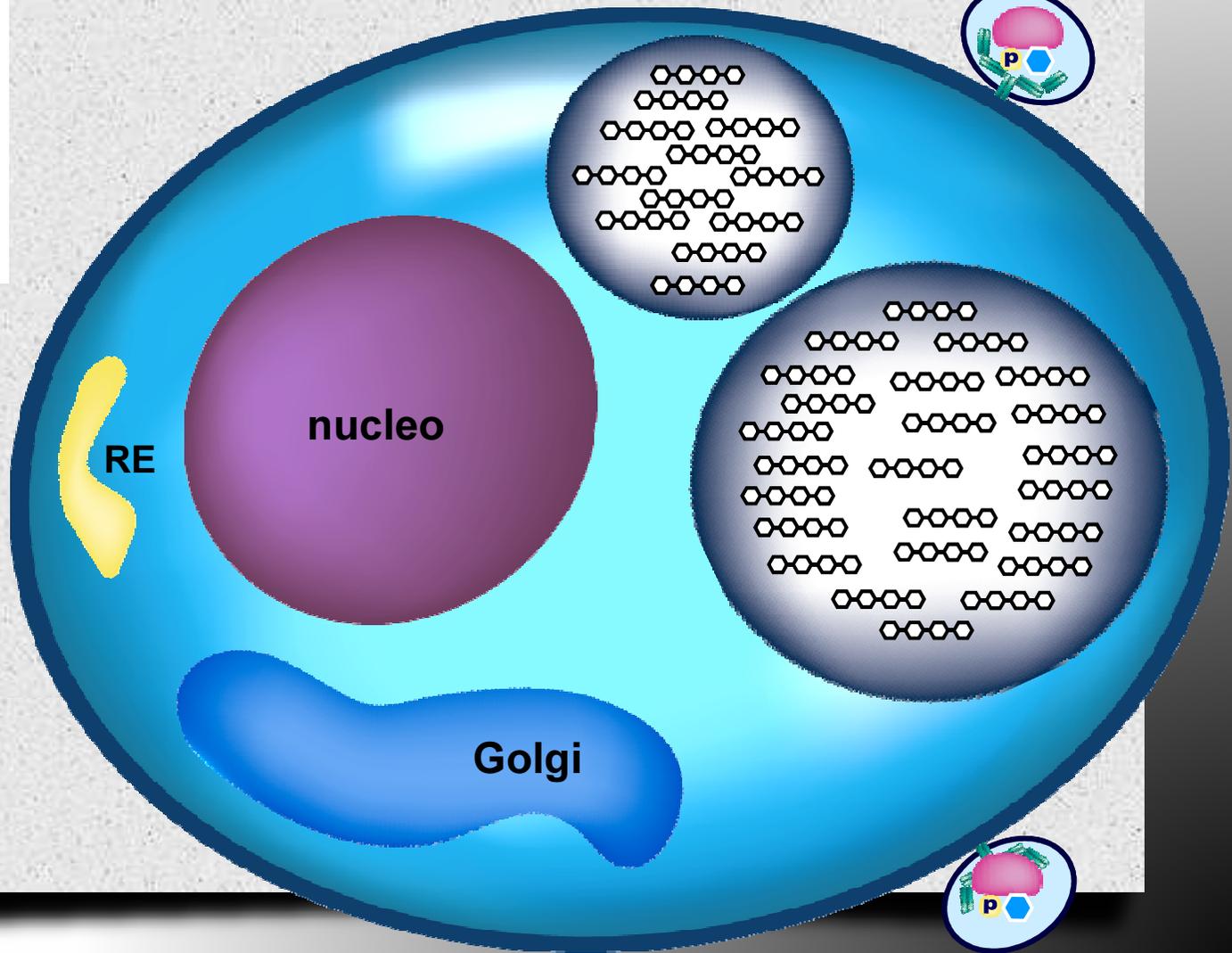
1. Proporcionar la enzima deficiente en forma directa – **REEMPLAZO ENZIMÁTICO** – con enzima recombinante.
2. Proporcionar la enzima de modo indirecto a través de tejido transplantado de donante sano – **TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA**.
3. Proporcionar la enzima indirectamente a través de células autólogas genéticamente modificadas para expresar dicha enzima – **TERAPIA GÉNICA**.
4. **INHIBICIÓN DEL SUSTRATO**. Útil en algunas enfermedades donde la deficiencia enzimática no es total

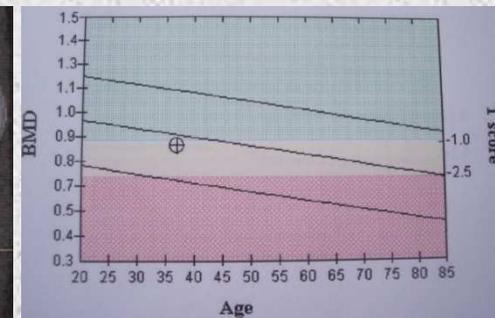
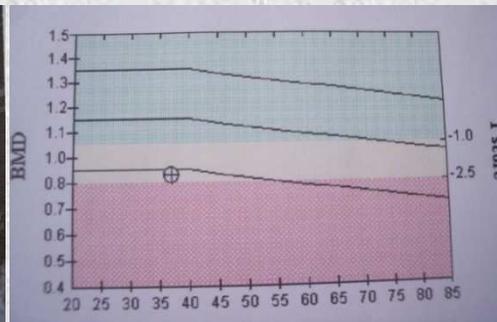
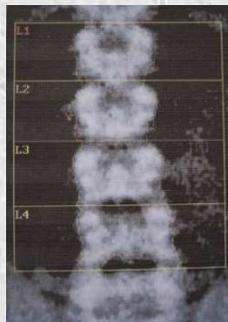
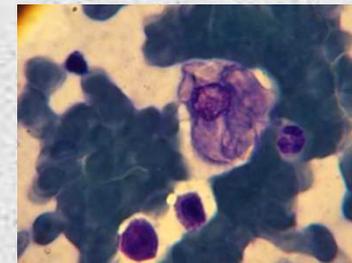
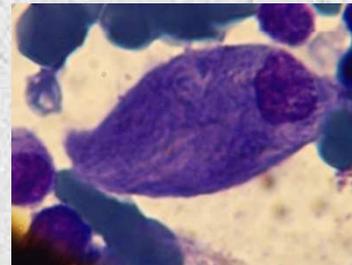
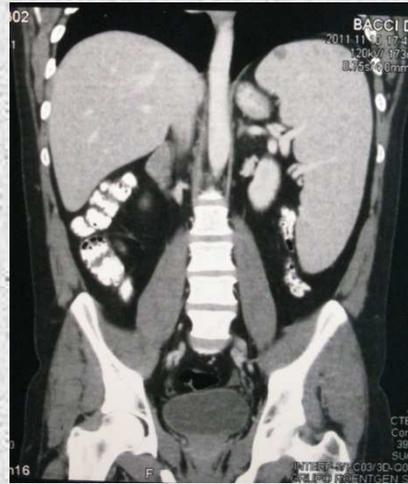
En la **Enfermedad de Gaucher**, luego que Brady y col. Demostrarán la deficiencia enzimática, comenzaron los intentos de purificar la glucocerebrosidasa humana para desarrollar una terapia de reemplazo de la enzima lisosomal.

En 1991, se logró purificar la enzima glucocerebrosidasa humana en placenta (alglucerasa, Ceredase, Genzyme Corporation, Cambridge). Esta enzima fue probada con éxito en un estudio clínico y aprobado para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo I.

En 1994 y debido a la limitación de tejido para su obtención, la alglucerasa fue reemplazada por imiglucerasa (Cerezyme, Genzyme Corporation) glucocerebrosidasa obtenida por tecnología de ADN recombinante en células cultivadas de ovario de Hámster chino (CHO).

-  TRE
-  manosa
-  fosfato
-  M6P receptor
-  Vesícula de Transporte
-  GAG





Casuística propia:

con el consentimiento del paciente

<i>Droga</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<p>Imiglucerasa recombinante</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Experiencia > de 20 años (aprobada FDA en mayo de 1994, EMEA: noviembre del 1997). ◆ Tecnología de ADN recombinante obtenida de línea celular de ovario de ratón chino ◆ Buen control de la signo-sintomatología ◆ Perfil de eficacia y seguridad bien establecido incluido beneficio óseo ◆ Pocos efectos adversos ◆ Tratamiento de elección para la población severa (pediátrica) y adulta 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Terapia de por vida ◆ Vía EV ◆ Regular adherencia al tratamiento ◆ No penetra en SNC
<p>Velaglucerasa Alfa</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Aprobada por la FDA en febrero del 2010 y por la EMEA en agosto 2010. ◆ Composición aminoacídica de la enzima igual que la enzima natural ◆ Producción en línea celular humana por mecanismos de estimulación (no recombinación) ◆ Tasa de conversión de anticuerpos (1.2%) Considerablemente más baja que con imiglucerasa (15-23%), 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Menor experiencia clínica que la imiglucerasa ◆ Terapia de por vida ◆ Vía EV ◆ Regular adherencia al tratamiento ◆ No penetra en SNC

Taliglucerasa	EV	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Aprobada por FDA en 2012 ◆ Vida media mas larga en relación a la Imiglucerasa 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ menos experiencia ◆ Terapia de por vida ◆ Vía EV
Miglustat	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Aprobada por EMEA 2002 y FDA 2003 ◆ Vía oral ◆ No está recomendado en niños (< de 18 años) o en pacientes mayores (> 70 años para EMEA, > 65 años para FDA). 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Complicaciones gastrointestinales diarrea y pérdida de peso están presentes hasta un 90% durante el primer año ◆ Indicaciones limitadas: Adultos con Tipo 1, clínica leve a moderadas que no pueden recibir TRE
Eliglustat	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Aprobada por FDA el 06-jul- 2015 ◆ Químicamente y biológicamente diferente de el Miglustat ◆ Mas potente y especifico inhibidor de la enzima Glucosilceramida sintetasa. ◆ Buen perfil de seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Necesita desarrollo Clínico ◆ Necesita previa estabilización con TRE EV

Proporcionar la enzima deficiente en forma directa – REEMPLAZO ENZIMÁTICO con enzima recombinante (ADN recombinante humano o de células de ovario de ratón chino).

MPS I - *Laronidase* Genzyme Co (aprobado FDA 15-Ene-2003)

Dosis 0,58 mg/Kg/semana, infusiones EV de 3-4 hs

MPS VI – *Galsulfase* Biomarin Pharmaceutical (Aprobado FDA 31-May-2005)

Dosis 1mg/Kg/semana, infusiones EV de 4 hs.

MPS II – *Idursulfase* Shire, Orpharm S.A. (Aprobado FDA 25-Jul-2006)

Dosis 0,5 mg/Kg/semana, infusiones EV de 1-3 hs

MPS IV – *Elosulfase alfa* Biomarin Pharmaceutical (Aprobado FDA 14-Feb-2014)

Dosis 2 mg/Kg/semana, infusiones EV de 3-4 hs

MPS VII – *Fase III*

MPS III – *En ensayo*

MPS I

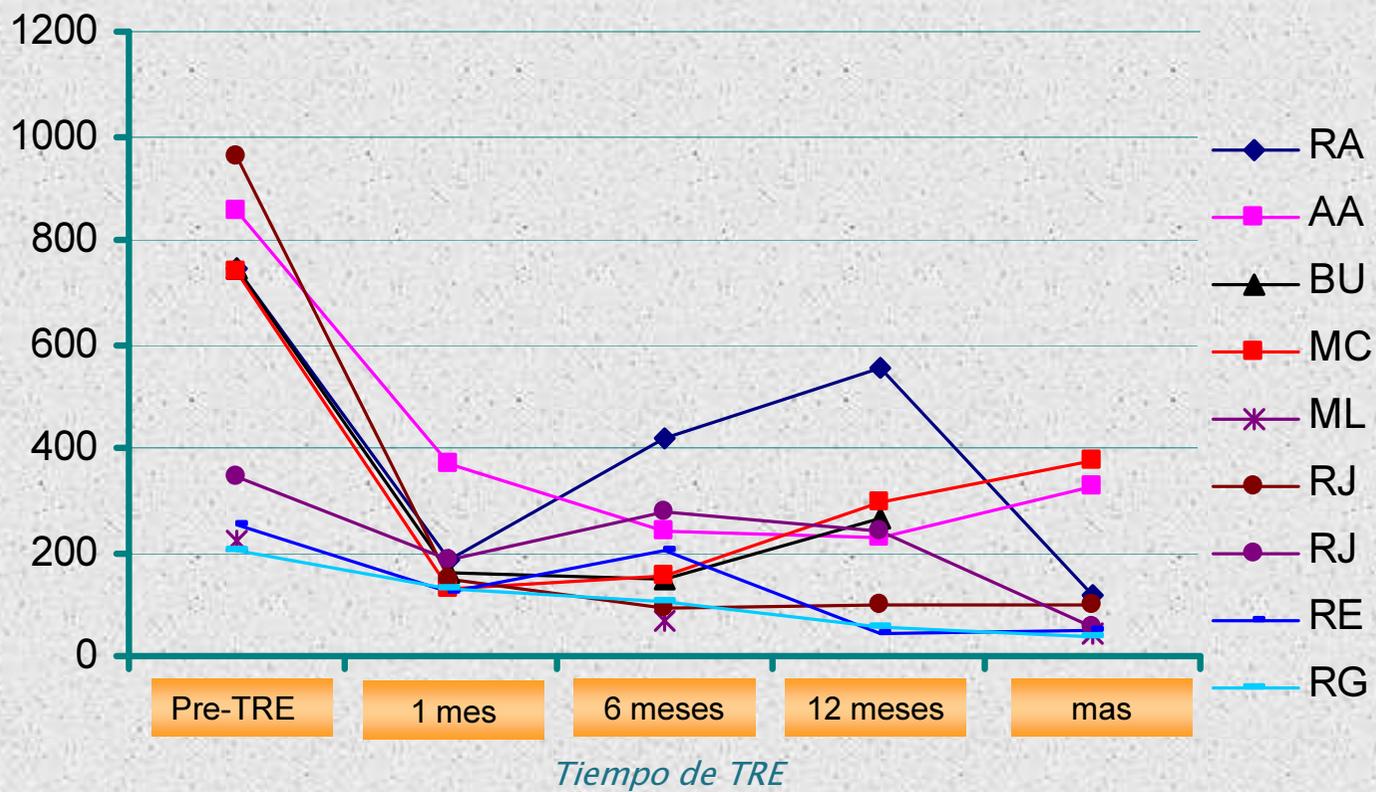


MPS II



MPS VI





Método espectrofotométrico Azul de dimetileno (DMB)

- **En 1981**, Hobbs y Col, informaron que el trasplante de médula ósea (TMO) en un niño de 9 años con MPS I, había mejorado los rasgos somáticos. Desde entonces y con el objetivo de proporcionar la enzima deficiente por medio de células trasplantadas de donantes sanos, se llevó a cabo una amplia experiencia clínica de TMO en MPS I y en otras PALs.
- Los pacientes que han recibido TMO y más recientemente trasplantes de células madres (stem cells) disminuyeron los niveles de GAGs urinarios y en LCR a lo normal en pocos meses post-trasplante, los dosajes enzimáticos en la MPS I fueron aumentando durante el primer año.
- En general, los pacientes con TMO han presentado mejoría somática y sobrevida a largo plazo, mejoría de la organomegalia, la rigidez articular y la apariencia facial.



R.P. 14 meses

Fecha de Nacimiento 16-04-2012

Diagnostico de Botulismo a los 2 meses de edad

Diagnostico de MPS I a los 14 meses

α -iduronidase 0,00 nmol/h/mg prot (VN 9-26)

GAGs 560 mg GAGs/gr de creatinina (VN h 130 mg)

Genotipo: p:W402X / p.P533R

**Comenzó con TRE (Laronidase a 0,58 mg/Kg/w)
el 07-10-2013, a los 15 meses de edad.**



R.P. 20 meses

TMO a los 20 meses de edad (02-01-2014)

Recibió células de sangre de cordón no relacionado (HSCT) 10/10 compatible.

Neutropenia febril y reactivación de CMV

45 días después del TMO presento un quimerismo de 99,2%



R.P. 24 m



R.P. 3 años



R.P. 4 años



R.P. 4 a, 5 m



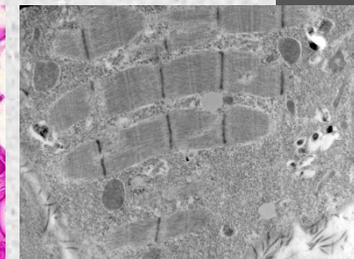
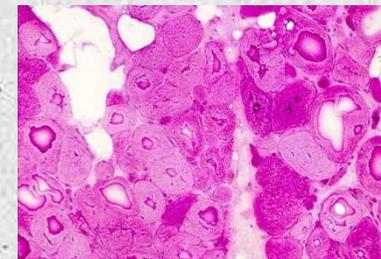
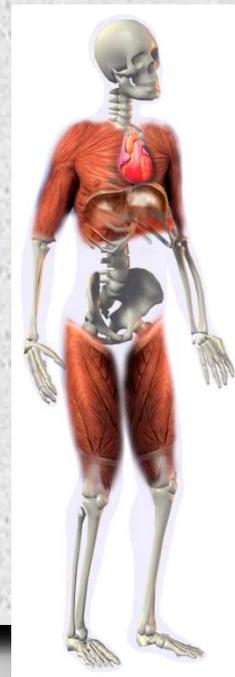
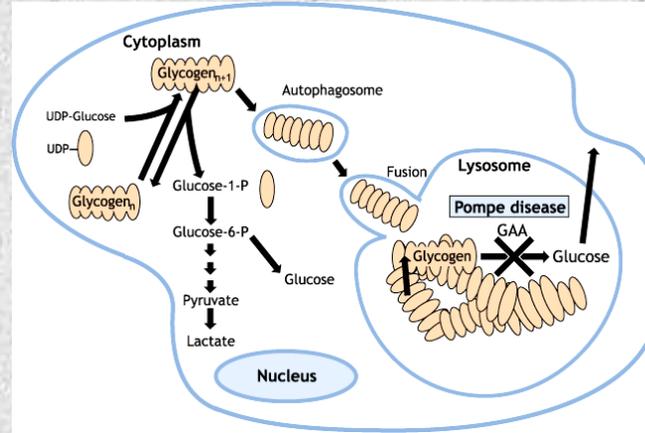
R.P. 5 años

Evolución de enzima y GAGs urinarios

	Diagnóstico	Pre-TCPH	TCPH				
			TRE			3,5	4
Tiempo (meses)		0,25	1	2	3,5	4	5
Alfa-L-iduronidasa nmo/ h/mg proteína VN: 9-26	0,00		31,5	12,7	9,64	17,3	15
Quimerismo*			95%	99%			
GAGs urinarios mg/g creatinina VN: hasta 150	569	119	127	125	125	113	110



Deficiencia de alfa-glucosidasa ácida



Casuística propia:

con el consentimiento de los padres o tutores

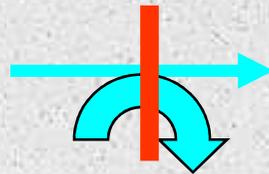


Enfermedad de Pompe Home-Infusion

Casuística propia:

Realizado con el permiso de los padres o tutores

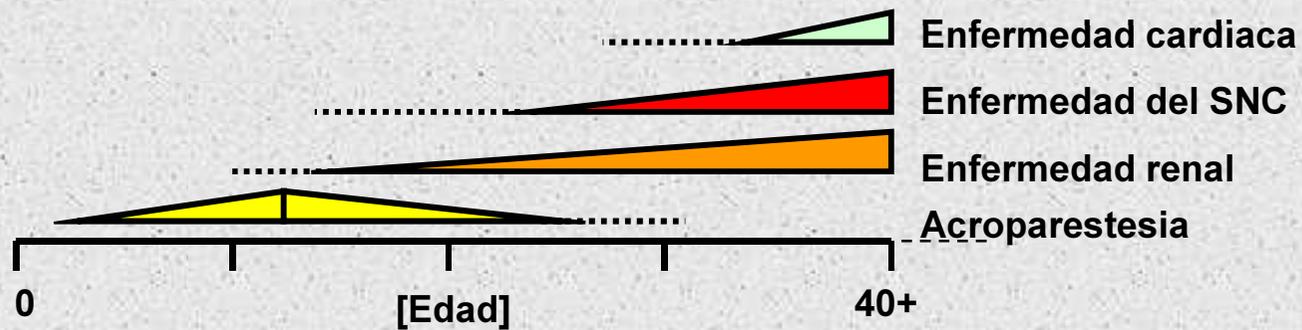
Globotriaosilceramida (GL3)



Lactosilceramida + Galactosa

α -Galactosidasa A

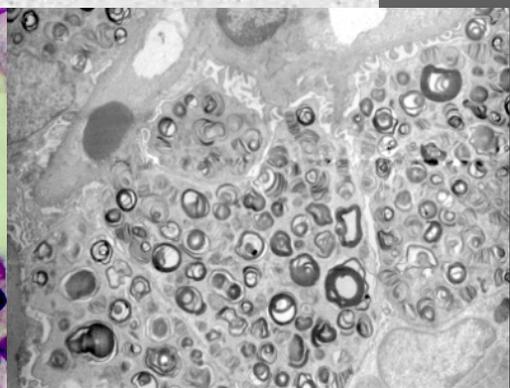
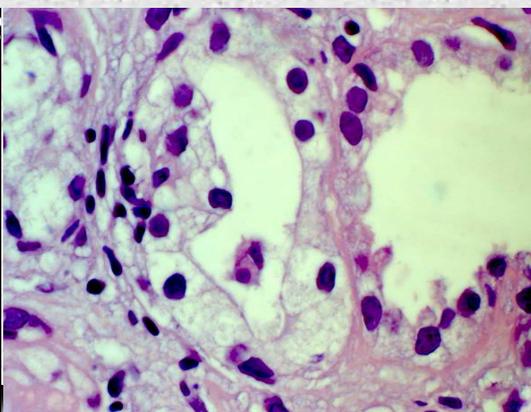
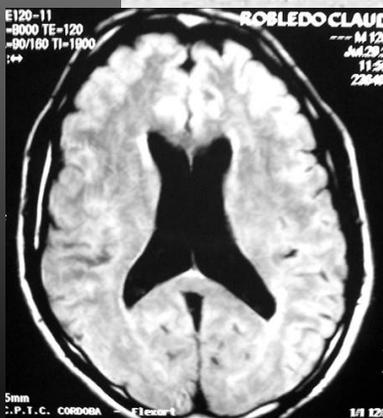
Progreso de la Enfermedad de Fabry



Calidad de vida

Presentación clínica

Diagnóstico (promedio)



Casuística propia:

con el consentimiento de los padres o tutores

Terapia de Reemplazo Enzimático

Agalsidasa beta –*FABRAZYME*, Genzyme Co

Enzima α -Gal recombinante, expresada en una línea celular continua de células de ovario de hámster chino. Dosis a 1 mg/Kg - (Aprobado por FDA y EMEA)

Agalsidasa alfa –*REPLAGAL*, Shire

Activación del gen de la α -Gal humana en línea celular humana continua. Dosis 0,2 mg/Kg (Aprobado por EMEA)

Método de Moléculas Pequeñas

Chaperonas

Mediante inhibición de sustrato y la potenciación competitiva de la actividad de la α -GAL

Terapia Génica

Suministrando directamente el gen de la α -GAL, utilizando vectores adenovirales y adeno-asociados

Alterando genéticamente las células hematopoyéticas de pacientes Fabry para que produzcan la α -GAL y luego devolverlas al paciente mediante trasplante de médula ósea

- ✓ Un grupo de enfermedades severas y neurodegenerativas **autosómicas recesivas** con excepción del tipo adulto, autosómico dominante
- ✓ Se caracterizan por la **acumulación intralisosomal** de compuestos lipoproteicos como ***lipofuscina ceroidea*** en varios tejidos principalmente neuronas y células de la glia.
- ✓ La acumulación de estos compuestos en neuronas del cerebro y cerebelo conduce a muerte neuronal (**apoptosis**).
- ✓ Se presentan con **síntomas progresivos**, convulsiones, regresión intelectual y motora, retraso en el habla, pérdida visual y muerte temprana.
- ✓ Hasta el presente han sido descritos más de 400 mutaciones en 13 genes.
- ✓ En Argentina han sido reconocidos pacientes con mutaciones en 8 de los 13 genes conocidos.

La rápida y la predecible neurodegeneración se demostró por la escala de valoración clínica para CLN2 (N=58).¹



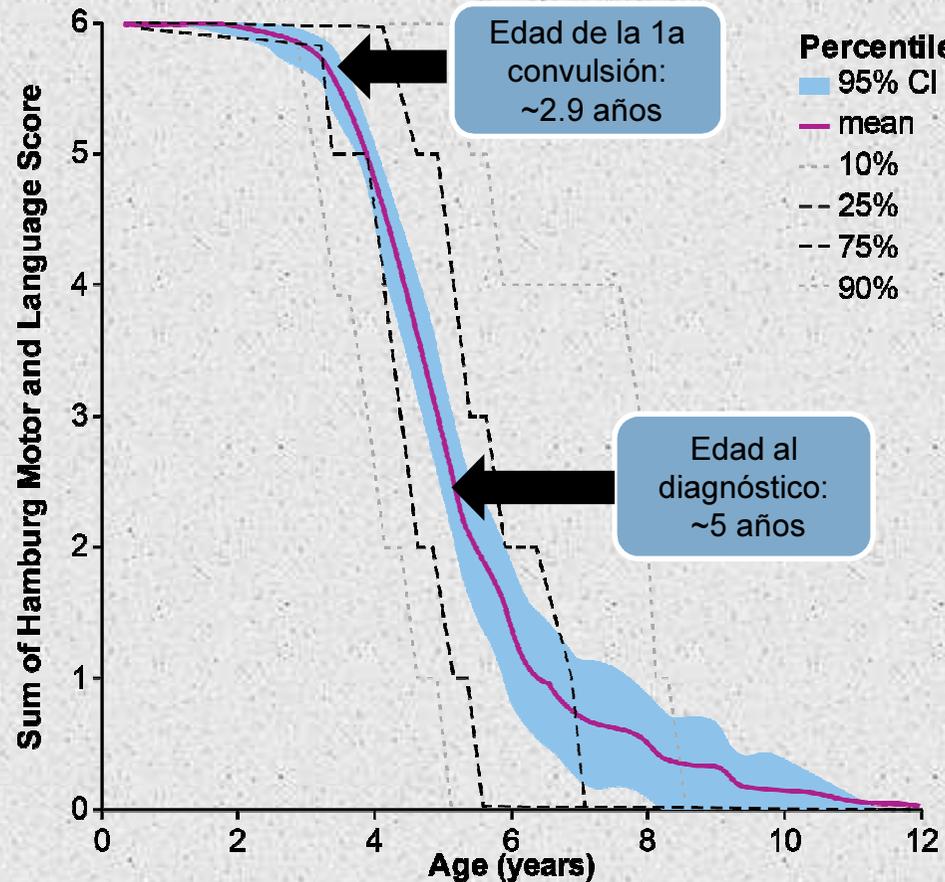
2 años

Puntaje clínico

Suma función MOTORA Y LENGUAJE

- Normal = 3
- Anormal = 2
- Pobre = 1
- Sin función = 0

(Maximo = 6)



12 años

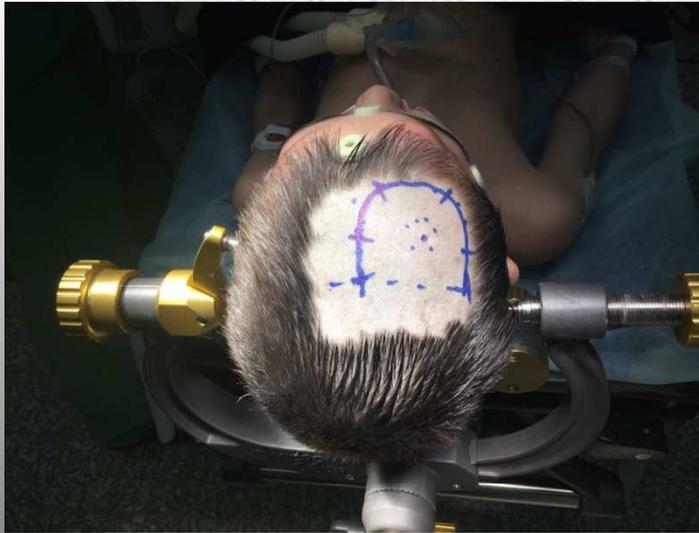
Ritmos de deterioro rápido: ~2 puntos por año

¹ Schulz A. [prese

Categoría	Perfil del Producto de Reemplazo Enzimático (CERLIPONASE ALFA)
Descripción del Fármaco	Terapia de reemplazo enzimático con la forma recombinante de la enzima TPP1 humana, administrada mediante un dispositivo en los ventrículos cerebrales laterales
Indicación	El producto está indicado para el tratamiento de pacientes con CLN2 o deficiencia de TPP1
Dosificación	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes requieren implantación quirúrgica de un dispositivo intracerebroventricular (ICV) antes del inicio del tratamiento para la liberación del fármaco • Dosis de 300 mg cada dos semanas por infusión vía ICV durante ~ 4 horas
Eficacia Clínica	<p>Estudio multicéntrico, abierto, de grupo único, de aumento gradual de la dosis; edad mayor de o igual a 3 años de edad y puntaje de calificación clínica de la CLN2 mayor o igual a 3 puntos</p> <p>Después de 48 semanas de tratamiento (n = 23 pacientes evaluables):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Más del 80% de los pacientes tuvieron mejores resultados respecto a la pérdida prevista de 2 puntos en la población con evolución natural <ul style="list-style-type: none"> • Más del 60% de los pacientes no tuvo disminución en el puntaje de la CLN2, independientemente del puntaje basal, incluidos 2 que aumentaron su puntaje en un punto • 5 experimentaron una disminución de un sólo punto y 3 experimentaron una disminución de 2 puntos • La tasa promedio de disminución en la población tratada es ~ 80% menor que la tasa prevista de disminución en la población no tratada <ul style="list-style-type: none"> • Los resultados interinos (en una muestra pequeña de pacientes) a partir del estudio de extensión en curso demuestran la durabilidad del efecto terapéutico
Seguridad Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Bien tolerado / ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a EA; no se produjo anafilaxis; no hubo muertes • 11 EAS relacionados con el medicamento en aproximadamente un tercio de los pacientes. • Los EA más frecuentes relacionados con el medicamento fueron pirexia, vómitos e hipersensibilidad. La mayoría de los EA fueron de grado 1 o 2 en intensidad. • En 2 pacientes se observaron infecciones relacionadas con el dispositivo de acceso ICV. En ambos casos, se administraron antibióticos, el acceso ICV se reemplazó y los pacientes continuaron en tratamiento

Paciente B.P.

Se coloca catéter intraventriculo-cerebral 23-jun-17



Paciente M.A.

FN: 24 – 07 – 2012

Comienza con trastornos de marcha y compromiso del lenguaje a los 3,5 años, desarrolla luego epilepsia mioclónica a los 3,8 años. A los 4 años se diagnostica CLN2 con deficiencia de la TPP1. Se colocó dispositivo IVC en Junio 2017 y se realiza la primera infusión de Cerliponase alfa 300mg el día 28 de Junio, se infunde cada 15 días, no hubo registro de eventos adversos y tuvo muy buena tolerancia a las infusiones hasta el momento

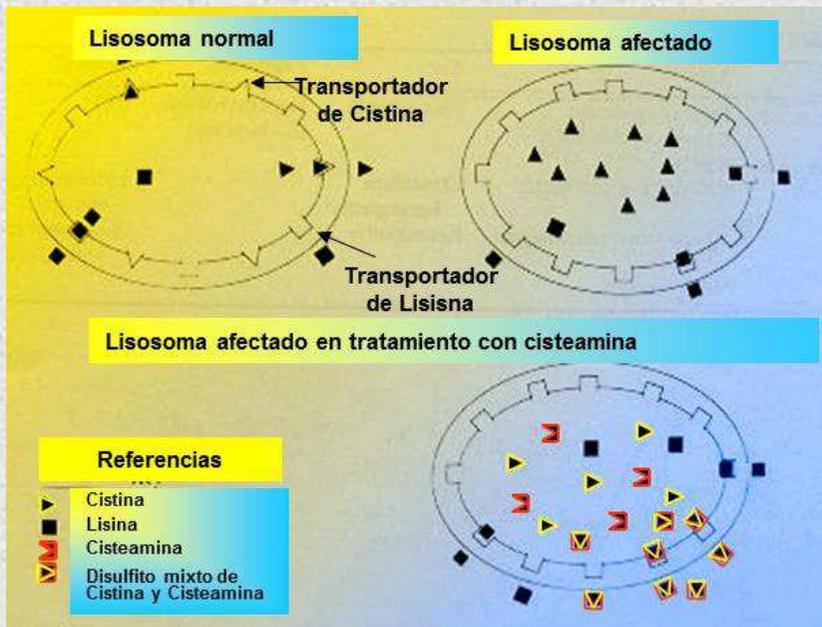


La Cistinosis es una PAL debido a un defecto en el transporte del aminoácido cistina a través de la membrana lisosomal

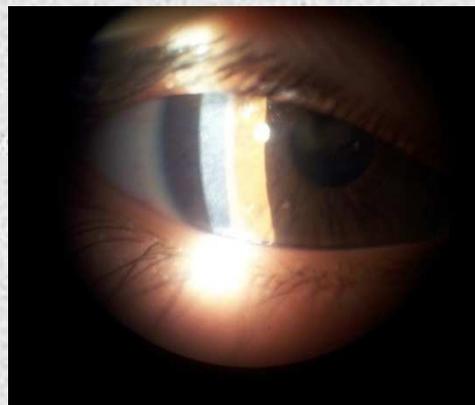
La cistina se acumula dentro del lisosoma unas 10 a 1000 veces lo normal, formando cristales y produciendo daño en distintos tejidos, principalmente riñón (Síndrome de Fanconi).

El gene de la cistinosis (*CTNS*) se localiza en el 17p13 y codifica una proteína de 367 aminoácidos denominada cistinosina con 7 dominios transmembrana y 8 sitios potenciales de glicosilación

El tratamiento se basa en la sacar la cistina por el aporte oral de cisteamina que se combina con la cistina libre intralisosomal formando un compuesto similar a la lisina que permite la utilización del sistema de transporte de este AA a través de la membrana lisosomal.



g.j. 10 años. Peso 18 kg, Talla 96 cm



- ✓ Los EIM no son “Enfermedades Raras”, son Enfermedades poco Frecuentes
- ✓ La Investigación traslacional y la Industria han colaborado y colaboran en el desarrollo de Terapias emergentes que logran cambiar el rumbo natural de estas patologías
- ✓ El diagnóstico precoz y oportuno puede proveer las posibilidades terapéuticas mas adecuadas
- ✓ Solamente la educación médica continua puede contribuir a la sospecha de estas enfermedades
- ✓ Nadie sospecha lo que no piensa, nadie diagnostica lo que no conoce...



Muchas Gracias!