

Errores Congénitos del Metabolismo

Nuevas Alternativas
Terapéuticas

L.B.Bay
2012

ECM

Éxito de cualquier tratamiento



Diagnóstico Temprano



Pesquisa

Sospecha clínica

E.C.M.: Principios Terapéuticos

- Disminuir aporte (toxicidad)
 - Exógeno
 - Endógeno
- Aumentar aporte (esencial)
- Aumentar el anabolismo
- Aumentar la detoxificación
 - Diuresis
 - Binding
 - Hemofiltración, plasmaferesis
- Co-factores

Se presentó a los 3 meses con:

- Vómitos
- Encefalopatía
- Acidosis Metabólica

Alto Río Senguer —————> H.Garrahan

Emergencias
Terapia Intensiva
CIM
Laboratorio
E.C.M
Laboratorio Especializado

Academia Metil Malónica



Tratamiento

Dieta sin precursores de AMM.
(Fórmula especial y alimentos hipoproteicos)

Evolución:

Muy buena

Disminución aporte tóxicos

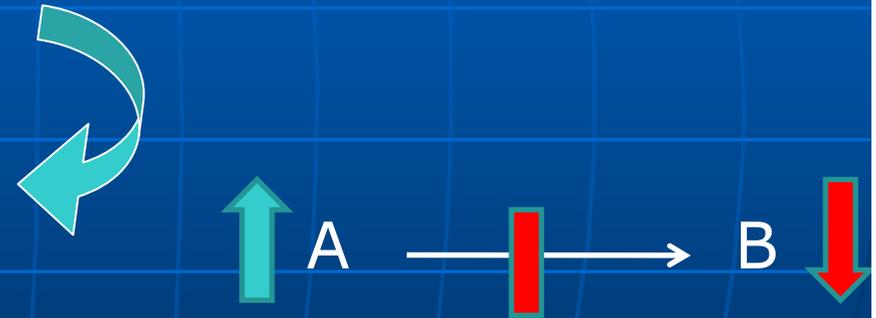
Consulta Espontánea



Se presentó a los 5 meses con:

- Retraso del Crecimiento
- Hipoglucemia
- Hepatomegalia
- Acidosis Metabólica
- Acidosis Láctica
- Hipercolesterolemia
- Hipertrigliceridemia
- Neutropenia

Glucogenosis tipo I B

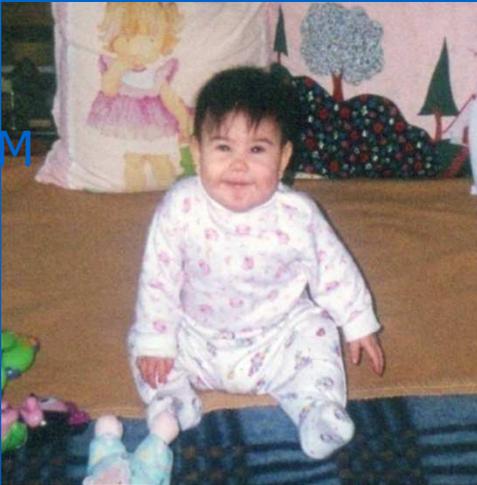


Tratamiento:

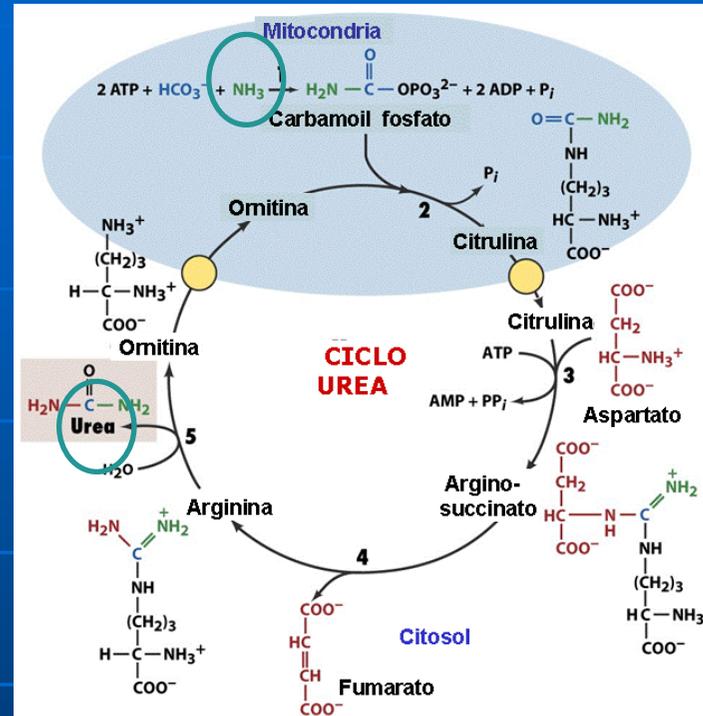
- ✓Dieta.
- ✓Aporte de HC de absorción lenta.
- ✓Factor estimulante de colonias de granulocitos

Aumentar aporte "metabolito esencial"

Derivada a los 11 meses
 Dos episodios de somnolencia y ataxia



CICLO de la UREA



Tratamiento:

- ✓ Dieta restringida en proteínas
- ✓ "Detoxificar" con medicaciones

Benzoato de sodio
 Fenilbutirato de sodio
 Citrulina
 Arginina

Dinámica en Enfermedades de Acumulo

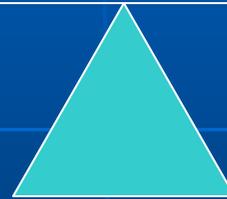
Síntesis



~~Degradación~~



DEPÓSITO



Disminuir
Síntesis:
Reducción de
Sustrato

Aumentar
Catabolismo:
TRE , T.M.O.
T.Genica



Nuevas Alternativas Terapéuticas

- Reducción de Sustrato
- Remplazo Enzimático
- Chaperones
- Trasplante de Células precursoras Hematopoyéticas
- Trasplante de Hígado
- Terapia Génica
- Trasplante de Hepatocitos
-

Disminución del Sustrato

■ Concepto:

- Inhibir la síntesis de glico-esfingo-lípido.
- Potente efecto antiinflamatorio.
- Puede pasar barrera H-E.
- Ejemplo: E. Gaucher se inhibe glucoceramida

■ Otras enfermedades lisosomales

- Tay Sachs, Sandhoff, Niemann Pick C
- Gaucher III

Remplazo Enzimático

- 1970 Identificación del receptor manosa-6-fosfato
- 1995 Genzyme demuestra eficacia de la enzima recombinante humana (Cerezyme)

Gaucher
Fabry

MPS I

Pompe

MPS II

MPS VI

Ensayo Clínico

Imiglucerase

Agalctidasa β

Agalsidasa α

Laronidasa

Alglucosidase α

Idusulfase

Galsulfase

Niemann Pick B

TRE: RESULTADOS

- Gaucher 1
 - ↓hepatoesplenomegalia (31-51%)
 - ↑hemoglobina 2,4g%, plaquetas 99,8%
 - ↓Infiltración de M.O.
 - Alivio dolor oseo. No crisis.
- Fabry
 - Estabilización función renal
 - ↓Ventrículo izq., dolores, sudoración. Síntomas GI
- MPS I/II
 - Mejor CV forzada
 - 6' caminata
 - Movilidad articular
 - ↓hepatoesplenomegalia
- Pompe
 - Mejoría cardiomiopatía
 - Mejor función muscular

Remplazo enzimático

■ **OBJETIVOS**

- Disminuir el depósito
- Mejorar el curso de la enfermedad
- Mínima enfermedad residual
- Seguro

■ **LIMITACIONES**

- Tratamiento EV
- No alcanza SNC
- Costoso

INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO NO ESTÁ LIGADA AL DIAGNÓSTICO

DEBE EVALUARSE EN CADA CASO

Chaperones

Chaperones

- Compuestos de bajo peso molecular restauran la actividad catalítica de la enzima.
- Administración Oral
- Accesibilidad al SNC



Experiencia con chaperones

- Deficiencia de α glucosidasa (Pompe)
- Deficiencia de β glucosidasa (Gaucher)
- Deficiencia de α galactosidasa (Fabry)
- Deficiencia de β galactosidasa (β galactosidosis; Morquio B; GM1 gangliosidosis)

Transplante de células precursoras hematopoyéticas

El objetivo final es que el paciente tenga una vida normal o cercana a ello, con neurodesarrollo normal.

Transplante de células precursoras hematopoyéticas

- Principio:
 - **Proveer la corrección enzimática** por células del donante dentro y fuera del compartimiento sanguíneo.
 - La producción enzimática por las células del donante **frena la progresión de la enfermedad**, evita la acumulación de sustancias que interfieren en la función normal del órgano
- Terapia efectiva para **seleccionados** E.C.M. (lisosomales y peroxisomales)

Enfermedades de depósito tratadas con trasplante de células precursoras hematopoyéticas

ENFERMEDAD	MEJORÍA	NO MEJORA
MPS I	VISCEROMEGALIA SNC < 2 AÑOS	OSEO VALVULAS CARD.
MPS II III IV		NO HAY MEJORÍA
MPS VI	VISCEROMEGALIA	OSEO
LEUCODISTROFIAS	ALD (temprana)	MLD
MANISIDOSIS	SNC OSEO	
MUCOLIPIDOSIS II	LIMITADO SNC LIMITADO VIDCERAL	

Trasplante Hepático

■ Indicaciones

- Falla hepática
 - Tirosinemia tipo I
 - Deficiencia OTC
 - Aciduria argininosuccínica
- Cáncer
 - Tirosinemia tipo I
 - Glucogenosis tipo I
- Falla del tratamiento Médico
- Prevención de complicaciones
 - Trastornos del ciclo de la urea
 - E. Jarabe de Arce??
- Curación en E.C.M. del hígado

Trasplante de Hepatocitos

- Es posible
- Un % de actividad enzimática 5-10% del normal es suficiente para corregir un defecto.
- Buenos resultados en animales
- Qué cantidad de células infundir?
- Cuanto dura la actividad de las células infundidas?

TERAPIA GÉNICA

- Modelos animales
- Vectores para transferencia de genes en animales
 - Retrovirus, lentivirus, adenovirus
- No retrogradan lesiones instaladas

TERAPIA GÉNICA

Enfermedades Metabólicas en las que ha sido testeada experimentalmente

- Fenilcetonuria
- Tirosinemia
- Wilson
- MPS I III VI VII
- Leucodistrofias (ALD, GLD, MLD)
- Niemann pick A, Gaucher, mannosidosis
- Fabry
- Pompe
- Porfirias

TERAPIA GÉNICA

Limitaciones para la aplicación clínica

- Población celular
- Control de la duración de la expresión del producto transgénico
- Las células pueden perderse espontáneamente o por respuesta inmune a la proteína viral
- Potencial toxicidad

Existen nuevos tratamientos

Existirán más nuevos tratamientos

Los E.C.M. existen

Son enfermedades poco frecuentes

¡El diagnóstico debe ser temprano!

**Los tratamientos deberían ser indicados
por quienes conocen de las patologías**