

Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia

L.G. Gutiérrez-Solana

ADVANCES IN THE TREATMENT OF LYSOSOMAL DISEASES IN INFANCY

Summary. Aims. *The treatment of lysosomal diseases has undergone a number of significant changes in recent decades. Here we review the different therapeutic approaches that can be used: the well-consolidated haematopoietic stem-cell transplants (HST) and enzyme replacement therapy (ERT), the new therapeutic strategies with small molecules such as substrate reduction therapy (SRT) or enzyme 'enhancement' therapy (EET) and experimental approaches like gene therapy. Development. We review the status of ERT in general and more particularly in Gaucher disease, Fabry disease, mucopolysaccharidosis type I, Pompe disease and the first stages of Hunter disease and Maroteaux-Lamy syndrome. Their outcomes, indications, safety and side effects are also evaluated. We examine the value of HST in these diseases and more particularly in Hurler syndrome, Maroteaux-Lamy syndrome, globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and Gaucher disease. The initial results from using SRT, EET and with gene therapy are briefly outlined. Conclusions. A great deal of progress has been made in the treatment of some lysosomal diseases in recent decades due to careful use of HST and ERT. Furthermore, the application of the latest therapeutic instruments such as SRT and EET opens up new perspectives in this field. [REV NEUROL 2006; 43 (Supl 1): S137-44]*

Key words. Bone marrow transplantation. Enzyme enhancement therapy. Enzyme replacement therapy. Gene therapy. Hematopoietic stem cell transplantation. Lysosomal storage disorders. Substrate reduction therapy.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo de errores congénitos del metabolismo que se producen por una alteración en la hidrólisis y transporte de distintas macromoléculas en el compartimento lisosomal. Al menos 40 entidades clínicas diferentes se deben a un depósito lisosomal patológico [1]. Estudios recientes sugieren una prevalencia de 1/7.700 recién nacidos [2].

Las enfermedades lisosomales son progresivas, muy variables y muchas de ellas afectan al sistema nervioso central (SNC). Un mismo defecto enzimático puede manifestarse a distinta edad, con expresión clínica heterogénea, reflejando una actividad enzimática residual diferente. En general, las enfermedades que se presentan en los primeros años de vida tienen una progresión más rápida y peor pronóstico que las formas de presentación tardía.

El tratamiento de las enfermedades lisosomales ha cambiado mucho en los últimos 25 años. En la década de los ochenta el trasplante de médula ósea ofreció una posibilidad de tratamiento para algunos trastornos lisosomales. Sin embargo, sólo es útil en algunas enfermedades y conlleva una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. En los años noventa, la eficacia de la terapia de reemplazamiento enzimático (TRE) en la enfermedad de Gaucher tipo 1 supuso el inicio de una nueva era en el tratamiento de las enfermedades lisosomales. En los últimos años, la terapia de reducción de sustrato (TRS) y la terapia de 'mejora' enzimática (TME), mediante el empleo de pequeñas moléculas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), inauguran una nueva vía de tratamiento de las enfermedades lisosomales con afectación cerebral. Algún día, la transferencia del

gen normal a todas las células somáticas afectadas logrará corregir desde el origen el defecto metabólico lisosomal.

TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMÁTICO

El fundamento de la TRE proviene de la observación de que muchas enzimas lisosomales pueden ser secretadas y después reabsorbidas por lisosomas en tejidos a distancia y pueden transferirse a células vecinas por contacto celular directo. La absorción se realiza fundamentalmente a través del receptor manosa-6-fosfato [1]. Con sólo un 1-5% de la actividad intracelular normal pueden corregirse los defectos metabólicos en las células con deficiencia enzimática [3]. La identificación de la mayoría de los genes que codifican las enzimas lisosomales, el desarrollo de sistemas capaces de producir grandes cantidades de enzima recombinante y el desarrollo de modelos animales *knockout* que permiten estudios preclínicos han favorecido el desarrollo de la TRE [3]. Su eficacia en los trastornos lisosomales dependerá del aporte de cantidades suficientes de la enzima en el lugar apropiado y de la reversibilidad de las manifestaciones clínicas. Las enzimas, por su tamaño, no atraviesan la BHE y, por lo tanto, la TRE no revierte las manifestaciones del SNC.

El éxito obtenido en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 ha estimulado el desarrollo de la TRE en otras enfermedades lisosomales.

En muchos ensayos con TRE se ha observado que una elevada proporción de pacientes desarrolla anticuerpos IgG contra las proteínas administradas, sin que haya evidencia de pérdida de eficacia, y con tendencia a disminuir con las infusiones repetidas (inmunotolerancia) [4-6].

En general, la TRE se tolera bien. Ocasionalmente, los pacientes presentan síntomas menores como prurito, fiebre o escalofríos, que suelen responder a la premedicación (antihistamínicos y antitérmicos) y a la disminución de la velocidad de infusión. Se ha comunicado un síndrome nefrótico reversible, por depósito de inmunocomplejos, en un niño con enfermedad de Pompe tratado con altas dosis de α -glucosidasa [7]. Esto indica

Aceptado: 14.09.06.

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Luis González Gutiérrez-Solana. Santa Isabel, 15, 2.º izqda. E-28012 Madrid. E-mail: med019243@saludalia.com

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

la necesidad de permanecer vigilantes ante los posibles efectos adversos de estas nuevas alternativas terapéuticas.

Un problema no desdeñable, sobre todo en países pobres o con mala cobertura sanitaria, es su alto precio.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad lisosomal más prevalente. La mayoría de los pacientes sufren la forma no neuropática o tipo 1, que afecta fundamentalmente al sistema reticuloentotelial, produciendo una combinación de infiltración e insuficiencia de la médula ósea, hepatoesplenomegalia y enfermedad ósea. Si no se trata puede ser causa de muerte o discapacidad crónica, sobre todo por la afectación esquelética. En los niños, además, resulta frecuente el retraso del crecimiento y de la pubertad.

Más del 50% de los enfermos con enfermedad de Gaucher tipo 1 se diagnostican antes de los 10 años [8]. En general, la presencia de manifestaciones en la infancia sugiere una enfermedad más grave y un curso más progresivo [9].

La TRE corrige las complicaciones viscerales y hematológicas, mejora o normaliza el crecimiento y revierte la afectación de la médula ósea en muchos pacientes pediátricos, reduciendo la frecuencia de crisis óseas y fracturas [9-12]. La respuesta hematológica y visceral es rápida; sin embargo, la mejoría de las complicaciones óseas requiere más tiempo y dosis más altas [12].

Inicialmente se empleó una enzima purificada de placenta humana o alglucerasa (Ceredase[®]) y después una enzima recombinante producida en células de ovario de hámster chino o imiglucerasa (Cerezyme[®]) igualmente eficaz [13] y libre de contaminantes patogénicos potenciales.

La dosis de TRE debe individualizarse, teniendo en cuenta la gravedad y progresión de la enfermedad y la calidad de vida del paciente. En general, se emplean infusiones intravenosas cada dos semanas, con una dosis inicial de 60 U/kg durante 6 a 12 meses y después una dosis de mantenimiento más baja [9, 14]. Si no se produce mejoría clínica o de los marcadores bioquímicos en seis meses se debe aumentar la dosis. Si el paciente continúa con crisis óseas se aumentará la dosis al menos un 50%. La dosis no debe reducirse a intervalos menores de seis meses y nunca por debajo de 30 U/kg cada dos semanas [9].

La TRE ha mostrado un excelente perfil de seguridad en esta enfermedad, con escasas reacciones adversas graves.

Enfermedad de Gaucher neuropática (tipos 2 y 3)

La TRE ha modificado drásticamente el pronóstico en estos pacientes. Alivia las manifestaciones viscerales y sistémicas y, en algunos pacientes, estabiliza o mejora algunas manifestaciones neurológicas; si bien no está clara su eficacia a largo plazo. La dosis de inicio es de 120 U/kg cada dos semanas, salvo en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad neuropática pero sin evidencia de afectación neurológica, en los que es de 60 U/kg [15]. Algunos pacientes muestran síntomas neurológicos progresivos a pesar de la TRE [16,17]. En el momento actual no se recomienda el tratamiento en pacientes con la forma aguda tipo B (la más grave) [15].

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es un trastorno ligado a X debido a un déficit de α -galactosidasa A, que se caracteriza en la niñez por acroparestesias, angioqueratoma, hipohidrosis y opacidades corneales, y en el adulto por enfermedad renal, cardíaca y vascular

cerebral, con fallecimiento prematuro alrededor de los 50 años [18]. En general, las mujeres portadoras tienen una forma más leve de la enfermedad. Algunas lesiones evolutivas son irreversibles. La TRE debería ser capaz de prevenir un daño ulterior y rescatar las células con disfunción reversible.

Se han desarrollado dos TRE con α -galactosidasa A. La agalsidasa α (Replagal[®]) producida por ingeniería genética en una línea celular humana mostró, en un estudio de 6 meses, doble ciego, controlado con placebo, que la administración de 0,2 mg/kg cada dos semanas producía una reducción significativa del dolor neuropático (resultado primario), con estabilización o mejora de la función renal y reducción de globotriasilceramida (Gb₃) en plasma y orina [4].

Otros grupos que usaron agalsidasa β (Fabrazyme[®]) preparada en células de ovario de hámster chino obtenían una disminución dependiente de la dosis de Gb₃ en plasma, hígado y riñón [19]. En un estudio posterior, multicéntrico, controlado con placebo, la infusión de 1 mg/kg cada dos semanas de agalsidasa β , durante 20 semanas, eliminaba el depósito endotelial microvascular de Gb₃ en el 69% de los pacientes tratados y en ninguno de los pacientes del grupo placebo [20].

Estos resultados favorables se mantienen a largo plazo [21, 22]. Así pues, el tratamiento con agalsidasa estabiliza la función renal en los pacientes con afectación leve-moderada [22] y mejora la función cardíaca [23,24], el dolor neuropático [25,26] y la calidad de vida [26]. La TRE fue bien tolerada [4,19,20], con sólo reacciones adversas leves o moderadas por la infusión.

Actualmente se recomienda iniciar TRE en varones al inicio de los síntomas y en mujeres portadoras con manifestaciones sustanciales [27]. En diversos estudios se constata que el beneficio es más acusado cuando el tratamiento se inicia más precozmente y en estadios menos avanzados de la enfermedad. El tratamiento en niños es controvertido. Se ha comunicado afectación microvascular cerebral precoz en niños sin afectación neurológica [28]. Se espera que el tratamiento precoz aclare y prevenga la acumulación de Gb₃ y, por lo tanto, sea beneficioso tanto en las manifestaciones precoces como tardías de la enfermedad.

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe (glucogenosis tipo II) es una miopatía metabólica progresiva causada por una deficiencia de α -glucosidasa ácida. Se reconocen dos formas clínicas: una forma grave del lactante, mortal antes de los tres años (generalmente en el primer año), con cardiopatía hipertrófica e hipotonía, y una forma de comienzo tardío con debilidad muscular progresiva.

Se han usado dos tipos de TRE. La primera α -glucosidasa recombinante se produjo en leche de coneja y se administró en dosis de 15-40 mg/kg/semana a cuatro lactantes con enfermedad de Pompe precoz. Fue bien tolerada y se observó mejoría de la función y el tamaño cardíacos [29]. En un estudio a más largo plazo persistió la buena tolerancia, la actividad enzimática en músculo se normalizó al aumentar la dosis, hubo signos de regeneración muscular en tres de cuatro pacientes y mejoría de la arquitectura en un paciente y la hipertrofia cardíaca disminuyó significativamente. Todos los pacientes sobrevivieron más de cuatro años y uno de ellos no sufrió problemas respiratorios [30].

La otra α -glucosidasa (Myozyme[®]) se fabrica en células de ovario de hámster chino, y se administró a tres pacientes hasta 17 meses en dosis de 5 mg/kg dos veces por semana con mejora de la función y el tamaño cardíacos [31].

De estos y otros estudios adicionales se obtienen algunas conclusiones preliminares: el tratamiento enzimático prolonga la vida y el tiempo libre de ventilación mecánica y disminuye el tamaño cardíaco en casi todos los pacientes, pero la respuesta del músculo esquelético es variable y puede relacionarse con la gravedad de la enfermedad al comienzo del tratamiento. Así pues, el comienzo precoz del tratamiento parece clave para obtener una buena respuesta clínica.

En las formas tardías el tratamiento también ha resultado eficaz [32].

Mucopolisacaridosis I (MPS I H) o síndrome de Hurler

La MPS I es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de α -iduronidasa. Se describen tres formas clínicas: grave o síndrome de Hurler (con inicio en el primer año, afectación neurológica progresiva y muerte hacia los 10 años); intermedia o síndrome de Hurler-Scheie, y leve o síndrome de Scheie (con afectación esquelética y del tejido conjuntivo y supervivencia en la vida adulta).

La α -L-iduronidasa recombinante humana o laronidasa (Aldurazyme[®]) se fabrica en células de ovario de hámster chino. El primer estudio sometió a tratamiento a 10 pacientes, la mayoría con formas intermedias, durante 52 semanas y comprobó la buena tolerancia del tratamiento y, además, una disminución de las visceromegalias y de los episodios de apnea, mejoría cardíaca y de la movilidad articular y menor excreción de glucosaminoglicanos (GAG) [33].

Un ensayo multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo, en 45 niños mayores de cinco años resultó en mejoría de la capacidad vital forzada y de la prueba de marcha durante seis minutos (criterios primarios). También se apreció una reducción de la hepatoesplenomegalia y de las apneas de sueño y aumento del rango de movilidad articular [34]. Tales resultados se han mantenido en la prolongación de estos estudios [35].

La laronidasa se administra en infusión intravenosa en dosis de 10 U/kg cada semana. Dado que no atraviesa la BHE no puede controlar los síntomas neurológicos de las formas graves de MPS I, pero sí parece mejorar la calidad de vida en este grupo de pacientes. El tratamiento con laronidasa antes y después del TPH parece ser beneficioso en estos pacientes [36]. Se investiga la posibilidad de tratamiento intratecal [37].

Mucopolisacaridosis II (MPS II) o síndrome de Hunter

Se trata de una mucopolisacaridosis ligada a X debida a un déficit de α -L-iduronato sulfatasa, con dos formas clínicas: grave (similar a la enfermedad de Hurler) y leve (sin afectación neurológica).

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico al azar, doble ciego, controlado con placebo, en 12 pacientes de entre 6 y 20 años, durante seis meses, con tres dosis distintas de la enzima. Los pacientes tratados tuvieron una reducción de las visceromegalias y de la excreción de GAG [38]. En una extensión del estudio durante 12 meses se produjeron resultados similares [39]. Está en marcha un ensayo clínico en fase III con 90 pacientes.

Mucopolisacaridosis VI (MPS VI) o síndrome de Maroteaux-Lamy

La MPS VI está causada por la deficiencia de arilsulfatasa B; produce un trastorno progresivo multisistémico, heterogéneo, con afectación visceral, esquelética, valvular, respiratoria, ocu-

lar y cutánea. Además la acumulación de GAG puede producir compresión de la médula espinal cervical e hidrocefalia.

Tras realizarse estudios preclínicos con éxito en gatos con MPS VI se llevó a cabo un estudio en fase I/II al azar, doble ciego, con arilsulfatasa B recombinante humana (rhASB) en infusión intravenosa, en dos dosis diferentes (0,2 y 1 mg/kg/semana), en siete pacientes. En los cinco que completaron 48 semanas de tratamiento se observó una disminución significativa de la excreción de GAG, que fue más rápida y sostenida en el grupo tratado con la dosis más alta. También mejoró la capacidad para andar 6 minutos y el rango de movimiento del hombro [40]. Posteriormente, 10 pacientes recibieron infusiones de rhASB (1 mg/kg/semana), en un estudio abierto en fase II, y mostraron, a las 48 semanas, mejoría en las pruebas de deambulaci3n durante 12 minutos y de subir escaleras tres minutos, con reducci3n de la excreci3n urinaria de GAG [41]. Por 3ltimo, un estudio en fase III, al azar, doble ciego, controlado con placebo en 39 pacientes, con la misma dosis del estudio anterior, encontr3, tras 24 semanas de tratamiento, una mejora significativa en la distancia andada en 12 minutos y en los escalones subidos en tres minutos, junto con una reducci3n en la excreci3n urinaria de GAG [42]. Esta mejoría continu3 en la fase de extensi3n del estudio.

Otras enfermedades lisosomales

Se est3n realizando estudios preliminares con TRE en MPS VII o s3ndrome de Sly, Niemann-Pick tipo B, MPS IV o s3ndrome de Morquio, fucosidosis, galactosialidosis y d3ficit de lipasa 3cida [3,43].

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El TPH, ya sea a partir de médula 3sea, sangre de cord3n umbilical o sangre perif3rica trata de proveer al paciente con enfermedad lisosomal de una poblaci3n de células del donante con capacidad para producir la enzima en él deficitaria. El primer TPH en una enfermedad lisosomal se llevó a cabo en 1981 [44] y desde entonces han sido trasplantados cientos de pacientes. No cabe duda de que, a pesar de no ser una terapia ideal, ha significado un cambio en la historia natural de algunas de estas enfermedades, muchas de las cuales presentan afectaci3n del SNC [1].

El TPH en las enfermedades lisosomales se basa en el fenómeno de ‘correcci3n cruzada’ y en el origen hematopoyético de las células microgliales [45]. La ‘correcci3n cruzada’ es el proceso por el cual el cultivo de fibroblastos patol3gicos (por enfermedad de dep3sito), con fibroblastos o linfocitos normales, da lugar a fibroblastos normales con actividad enzimática adecuada. Es decir, se produce una transferencia enzimática de las células normales a las alteradas provocando su normalizaci3n. Por otro lado, existe evidencia contrastada tanto en seres humanos como en modelos animales de que la microglía deriva de la ‘célula pluripotencial hematopoyética’.

Cuando sabemos que el TPH mejora o estabiliza la enfermedad lisosomal y no existe otra terapia eficaz alternativa debe realizarse lo antes posible, antes de que se produzcan lesiones neurológicas irreversibles.

El efecto del TPH varía en los distintos 3rganos y tejidos. De los estudios realizados se desprende que el recambio de la microglía es lento, de varios meses. Esta observaci3n concuerda con los datos clínicos que sugieren que, al menos, es necesario

un período de seis meses a un año para observar mejoría en las alteraciones neurológicas y neuropsicológicas después del TPH. Otros sistemas, como el reticuloendotelial, se benefician más rápidamente y otros como el esquelético son poco modificados por la acción del TPH.

La morbilidad y mortalidad (relacionadas con la toxicidad de los regímenes de acondicionamiento) y la falta de disponibilidad de donantes HLA idénticos limitan el uso del TPH en el tratamiento de las enfermedades lisosomales. El donante puede ser emparentado o no emparentado y HLA idéntico o mostrar alguna diferencia. La morbimortalidad es menor si el donante es emparentado e idéntico.

Los acondicionamientos de intensidad reducida [46], las técnicas de depleción de linfocitos T y la infusión de células mesenquimatosas han producido en la última década una disminución en la toxicidad relacionada con el procedimiento. El uso de sangre de cordón umbilical facilita la búsqueda de donante y disminuye la posibilidad de enfermedad injerto contra huésped [47-49].

Síndrome de Hurler (MPS I H)

El TPH ha cambiado el pronóstico de la enfermedad de Hurler [50]. La mortalidad y el rechazo del injerto han disminuido en los últimos años [51-55]. Así, en las series más recientes la supervivencia fue del 85% y se consiguió injerto a largo plazo en el 70 y 85%, respectivamente [54,55].

El TPH mejora la dismorfia, la hepatoesplenomegalia, la opacidad corneal, la audición y la función cardíaca. Resuelve la obstrucción de las vías respiratorias superiores y la displasia de la apófisis odontoides; sin embargo, no corrige la enfermedad ósea [56]. La evolución de la función cognitiva después del TPH varía. En la serie de Vellodi et al [52] la inteligencia del 60% de los niños mejora o no se deteriora. En la serie de Staba et al [55] todos los niños tuvieron una función neurocognitiva estable o mejorada.

En la actualidad, se recomienda el TPH en la forma grave de MPS I lo antes posible, preferiblemente antes de los 18-24 meses y siempre con un cociente de desarrollo por encima de 70 [1,49,52,53,55].

Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI)

El TPH ha producido un buen resultado en al menos una docena de pacientes, con mejora de la hepatoesplenomegalia, de la función cardiopulmonar, de la agudeza visual y de la movilidad articular [57,58]. Dado que la enfermedad no afecta al SNC, probablemente la TRE desplazará su uso en el futuro.

Leucodistrofia de células globoides

Las manifestaciones del SNC de la leucodistrofia de células globoides pueden corregirse mediante TPH alogénico, tanto en las formas tardías [59] como en las precoces [60]; es en este último caso cuando se practica el trasplante en el período neonatal.

Leucodistrofia metacromática

En las formas tardías de leucodistrofia metacromática se han obtenido resultados contradictorios [61,62], recomendándose el TPH en pacientes presintomáticos o al inicio de la enfermedad, con buena función neuropsicológica e independientes [49]. En la forma infantil tardía sólo se recomienda precozmente en el primer año de vida, tras un diagnóstico prenatal o posnatal temprano, un año antes del comienzo clínico esperado [49].

Enfermedad de Gaucher

Se han obtenido buenos resultados con TPH en la enfermedad de Gaucher tipo 3 [63]. En la actualidad, se sugiere comenzar el tratamiento con TRE y considerar el TPH en aquellos niños con deterioro neurológico o afectación pulmonar a pesar de la TRE [49]. En el tipo 2 los resultados obtenidos desaconsejan el TPH.

Otras enfermedades lisosomales

Hay una serie de enfermedades lisosomales en las que la experiencia del TPH es muy limitada o desfavorable:

- *α-manosidosis*. El TPH parece ser capaz de frenar la progresión de la enfermedad [64,65].
- *Fucosidosis*. Dada la experiencia en modelos animales, el TPH realizado en el período neonatal podría ser beneficioso [48,64].
- *Aspartilglucosaminuria*. Los resultados a largo plazo de cuatro pacientes trasplantados parecen indicar un pronóstico neurológico desfavorable [66].
- *Enfermedad I-cell o mucopolidosis II*. En tres pacientes, tras injerto completo, se observó prevención de las complicaciones cardiopulmonares en dos y retraso psicomotor estable, leve o moderado, en todos [67].
- *Enfermedad de Niemann-Pick (NP)*. El TPH y el trasplante de hígado han sido insatisfactorios en el tratamiento del NPA y NPC [68]. En NPB se ha llevado a cabo al menos un TPH con mejoría [63]. Se está desarrollando una TRE para NPB.
- *Enfermedad de Farber*. Hubo buenos resultados en el tipo 2/3, sin afectación neurológica, con regresión de múltiples granulomas, desaparición de la ronquera y mejora de la movilidad articular [69]. En la enfermedad tipo 1, con enfermedad neurológica, aunque mejoraron los síntomas periféricos, progresó la neurodegeneración tras el TPH.
- *Enfermedad de Wolman*. Se han comunicado dos casos tratados con éxito [70].
- *MPS VII o enfermedad de Sly*. Puede mejorar con TPH si la situación clínica y neuropsicológica del paciente es buena en el momento de la intervención [49].

El TPH parece ser inútil en algunas otras enfermedades lisosomales [48,49]: MPS II o síndrome de Hunter [71], MPS III o síndrome de Sanfilippo [72], MPS IV o síndrome de Morquio y gangliosidosis GM1 [73] y GM2.

TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO

La TRS intenta prevenir la acumulación de sustrato en la célula para restaurar el equilibrio fisiológico entre sustrato y producto. Para que sea eficaz, debe existir alguna actividad enzimática residual en las células de los pacientes. La TRS, a través de la inhibición de la enzima glucosilceramida sintasa, reduce la formación de glucosilceramida, precursor de diversos glucoesfingolípidos.

Los inhibidores de la glucosilceramida sintasa más estudiados son los iminoazúcares. Los más conocidos son: desoxinogiramicina (NB-DNJ o miglustat, y NN-DNJ) y desoxigalactonogiramicina (NB-DGJ) [74]. Estos fármacos son pequeñas moléculas que atraviesan la BHE y, por ello, pueden ser útiles en el tratamiento de los síntomas del SNC propios de la mayoría de estas enfermedades. Además de su función como inhibidores enzimáticos, se ha sugerido la capacidad de los iminoazúcares para actuar como chaperonas, dada su capacidad para estabilizar hidrolasas deficientes o inestables en estas enfermedades.

La mayoría de los estudios que han evaluado la TRS han usado miglustat (Zavesca®).

En un estudio inicial en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 [75] y en estudios de seguimiento subsecuentes [76,77] se obtuvieron respuestas favorables con disminución de las visceromegalias, mejora de los parámetros hematológicos y disminución progresiva de la quitotriosidasa. En la actualidad está aprobado su uso en la enfermedad de Gaucher tipo 1 ligera o moderada cuando el paciente no tolera o no desea TRE.

Se han realizado ensayos con éxito en modelos animales de enfermedades de Tay-Sachs, Sandhoff, Fabry y Niemann-Pick tipo C [74]. A la vista de estos resultados, se considera que podría ser eficaz en las glucoesfingolipidosis juveniles y del adulto. Hay estudios en marcha en enfermedad de Gaucher neuropática crónica como parte de una terapia combinada con TRE. También se llevan a cabo ensayos en las enfermedades de Tay-Sachs tardía y Niemann-Pick tipo C.

El miglustat se administra por vía oral y se elimina por el riñón. Los enfermos con enfermedad de Gaucher suelen tomar 100 mg tres veces al día. Dado que las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) parecen ser entre el 20 y el 40% de las del plasma, se recomiendan dosis mayores cuando se tratan enfermos con afectación neurológica. La mayoría de los pacientes presentan diarrea (en general, leve y controlable con antidiarreicos y dieta) y flatulencia [75]. Un 30% tienen temblor transitorio. Al menos tres pacientes sufrieron síntomas de neuropatía periférica dolorosa, que cedió lentamente al retirar el fármaco [78].

TERAPIA DE 'MEJORA' ENZIMÁTICA

En la mayoría de los trastornos lisosomales, ciertas mutaciones *missense* (de sentido erróneo) producen proteínas mutantes con una pequeña cantidad de actividad enzimática residual (incluso inferior al 1%), que resultan en fenotipos más ligeros. Estas proteínas mal plegadas son rápidamente degradadas. La administración de chaperonas farmacológicas, moléculas específicas de bajo peso molecular, puede estabilizar las proteínas defectuosas y permitir su expresión y función en los lisosomas [3]. La mayoría ejercen su efecto ocupando el sitio catalítico de la enzima. En ciertas concentraciones pueden inhibir la hidrólisis de sustrato. Así pues, para que sean eficaces en estas enfermedades lisosomales, estas chaperonas farmacológicas deben unirse de forma reversible a la enzima, de manera que, una vez que la proteína rescatada llega al lisosoma, la chaperona sea desplazada por la elevada concentración de sustrato natural acumulado.

Un paciente con una variante cardíaca de la enfermedad de Fabry (actividad enzimática residual y fenotipo tardío y más ligero), pero con cardiomiopatía grave y candidato para trasplante cardíaco, fue tratado con infusiones intravenosas de galactosa, en dosis de 1 g/kg a días alternos, durante dos años, con mejoría de la función cardíaca y de la calidad de vida [79].

Se han usado experimentalmente otros agentes en cultivos celulares obtenidos de pacientes con enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM1 y gangliosidosis GM2 [3,43] y se han iniciado ensayos clínicos con NB-DGJ en pacientes con enfermedad de Fabry [43]. Así pues, es posible que otros fármacos, de administración más sencilla, sean eficaces en trastornos con deficiencias enzimáticas parciales susceptibles de ser activadas por chaperonas bioquímicas. Una importante ventaja de las chaperonas es que son pequeñas moléculas que pueden ser administradas por vía oral y presentan una distribución muy distinta a las enzimas, incluyendo su capacidad para atravesar la BHE. Queda por resolver la especificidad de esta terapia y la posibilidad de efectos adversos por la interferencia con otras vías metabólicas o sus interacciones potenciales [43].

TERAPIA GÉNICA

Se define como la introducción de ácidos nucleicos dentro de células con el propósito de curar o tratar enfermedades. Teóricamente el reemplazamiento génico debería curar una amplia gama de enfermedades.

Se han realizado algunos experimentos en modelos animales con resultados variables. En pacientes con enfermedad de Gaucher, a través de un TPH autólogo, la transducción mediante un vector retroviral que incorporaba α -glucocerebrosidasa no fue eficaz, dado que la expresión de la enzima fue limitada y no sostenida [80]. Está en marcha el desarrollo de vectores víricos y no víricos. Una nueva forma de terapia génica es el uso de aminoglucósidos para suprimir mutaciones 'sin sentido' [81].

Se ha puesto en cuestión la inocuidad de estos ensayos en enfermedades genéticas monogénicas, tras el fallecimiento de un paciente con déficit de ornitina transcarbamilasa tratado con un vector adenoviral [82]. Además, preocupa la posibilidad de desarrollo de anticuerpos tras la transferencia de un gen identificado como extraño, sobre todo en pacientes con mutaciones 'nulas' [1]. Por lo tanto, aún persisten obstáculos significativos (eficiencia de la transducción, expresión transgénica a largo plazo, tumorigénesis) antes de que la terapia génica se incluya en la práctica clínica.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Cuando no está a nuestro alcance un tratamiento curativo, el objetivo de los cuidados se dirige a mejorar la vida de los pacientes mediante la valoración cuidadosa y frecuente de su estado general y el uso prudente de algunas intervenciones quirúrgicas. Los cuidados de soporte resultan de mucha importancia en las enfermedades lisosomales y hasta hace poco era lo único que se podía ofrecer a la mayoría de los pacientes [1]. En el tratamiento de las enfermedades lisosomales son esenciales un abordaje multidisciplinario médico y social y el consejo genético familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wraith JE. Advances in the treatment of lysosomal storage disease. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 639-46.
2. Meickle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
3. Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 385-410.
4. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
5. Rosenberg M, Kingma W, Fitzpatrick MA, Richards SM. Immunosurveillance of alglucerase enzyme therapy for Gaucher patients: induction of humoral tolerance in seroconverted patients after repeat administration. *Blood* 1999; 93: 2081-8.
6. Kakavanos R, Turner CT, Hopwood JJ, Kakkis ED, Brooks DA. Immune tolerance after long-term enzyme-replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. *Lancet* 2003; 361: 1608-13.
7. Hunley TE, Corzo D, Dudek M, Kishnani P, Amalfitano A, Chen YT, et al. Nephrotic syndrome complicating α -glucosidase replacement therapy for Pompe disease. *Pediatrics* 2004; 114: e532-5.
8. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1.698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43.
9. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 67-75.
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144: 112-20.
11. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1.028 patients with type 1 Gaucher disease after 2-5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113: 112-9.
12. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995; 96: 629-37.
13. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122: 33-9.
14. Schiffmann R, Brady RO. New prospect for the treatment of lysosomal storage diseases. *Drug* 2002; 62: 733-42.
15. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: an European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 319-27.
16. Dobbelaere D, Sukno S, Defoort-Dhellemmes S, Lamblin MD, Largilliere C. Neurological outcome of a patient with Gaucher disease type III treated by enzymatic replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 74-6.
17. Campbell FE, Harris CM, Vellodi A. Deterioration of the auditory brainstem response in children with type 3 Gaucher disease. *Neurology* 2004; 63: 385-7.
18. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144: S20-6.
19. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 711-22.
20. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A -replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
21. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65-74.
22. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase α for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 345-54.
23. Waldek SW. PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1186-7.
24. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108: 1299-301.
25. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A δ , and A β -nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 62: 1066-72.
26. Hoffmann B, García de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005; 42: 247-52.
27. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338-46.
28. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G, Barranger JA. Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. *J Pediatr* 2005; 147: 102-5.
29. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000; 356: 397-8.
30. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WF, De Klerk JB, Loonen MC, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004; 113: e448-57.
31. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001; 3: 132-8.
32. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004; 55: 495-502.
33. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182-8.
34. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004; 144: 581-8.
35. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 489-506.
36. Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE, Burton BK, Gharib M, Haase C, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med* 2005; 7: 143-6.
37. Kakkis E, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, Belichenko P, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy reduces lysosomal storage in the brain and meninges of the canine model of MPS I. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 163-74.
38. Muenzer J, Towle D, Calikoglu M, McCandless S. A phase I/II clinical study evaluating the safety and clinical activity of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Am J Hum Genet* 2002; 71: 582.
39. Muenzer J, Calikoglu M, Towle D, McCandless S, Kimura A. The one year experience of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Am J Hum Genet* 2003; 73: 582.
40. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004; 144: 574-80.
41. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005; 115: e681-9.
42. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open label extension study. *J Pediatr* 2006; 148: 533-9.
43. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Emerging Drugs* 2005; 10: 891-902.
44. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet* 1981; 2: 709-12.
45. Krivit W, Shapiro EG. Bone marrow transplantation for storage diseases. In Desnick RJ, ed. *Treatment of genetic diseases*. New York: Churchill-Livingstone; 1991. p. 203-21.

46. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, Kletzel M. Reduced intensity haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children. *Lancet* 2004; 364: 156-62.
47. Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sahdev I, Wall D, Pietryga D, et al. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 184-94.
48. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunol* 2004; 26: 119-32.
49. Peters C, Steward CG; National Marrow Donor Program; International Bone Marrow Transplant Registry; Working Party on Inborn Errors, European Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 229-39.
50. Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *N Engl J Med* 2004; 350: 1932-4.
51. Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996; 87: 4894-902.
52. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child* 1997; 76: 92-9.
53. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome. II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood* 1998; 91: 2601-8.
54. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1105-17.
55. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 1960-9.
56. Peters C, Shapiro EG, Krivit W. Hurler syndrome: past, present, and future. *J Pediatr* 1998; 133: 7-9.
57. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 50-62.
58. Lee V, Li CK, Shing MM, Chik KW, Lam CW, Tsang KS, et al. Umbilical cord blood transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 455-8.
59. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, Wagner JE, Cornu G, Kurtzberg J, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1119-26.
60. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2069-81.
61. Kidd D, Nelson J, Jones F, Dusoir H, Wallace I, McKinsty S, et al. Long-term stabilization after bone marrow transplantation in juvenile metachromatic leukodystrophy. *Arch Neurol* 1998; 55: 98-9.
62. Kapaun P, Dittmann RW, Granitzny B, Eickhoff W, Wulbrand H, Neumaier-Probst E, et al. Slow progression of juvenile metachromatic leukodystrophy 6 years after bone marrow transplantation. *J Child Neurol* 1999; 14: 222-8.
63. Ringden O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Mansson JE, Sparrelid E. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995; 59: 864-70.
64. Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 167-76.
65. Grewal SS, Shapiro EG, Krivit W, Charnas L, Lockman LA, Delaney KA, et al. Effective treatment of α -mannosidosis by allogeneic stem cell transplantation. *J Pediatr* 2004; 144: 569-73.
66. Arvio M, Sauna-Aho O, Peippo M. Bone marrow transplantation for aspartylglucosaminuria: follow-up study of transplanted and non-transplanted patients. *J Pediatr* 2001; 138: 288-90.
67. Grewal S, Shapiro E, Braunlin E, Charnas L, Krivit W, Orchard P, et al. Continued neurocognitive development and prevention of cardiopulmonary complications after successful BMT for I-cell disease: a long-term follow-up report. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 957-60.
68. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, eds. *Child neurology*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 68-138.
69. Vormoor J, Ehler K, Groll AH, Koch HG, Frosch M, Roth J. Successful hematopoietic stem cell transplantation in Farber disease. *J Pediatr* 2004; 144: 132-4.
70. Krivit W, Peters C, Dusenbery K, Ben-Yoseph Y, Ramsay NK, Wagner JE, et al. Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 567-70.
71. McKinnis EJ, Sulzbacher S, Rutledge JC, Sanders J, Scott CR. Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. *J Pediatr* 1996; 129: 145-8.
72. Klein KA, Krivit W, Whitley CB. Poor cognitive outcome of 11 children with Sanfilippo syndrome after bone marrow transplantation and successful engraftment. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (Suppl): S176.
73. Shield JP, Stone J, Steward CG. Bone marrow transplantation correcting α -galactosidase activity does not influence neurological outcome in juvenile GM1-gangliosidosis. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 797-8.
74. Platt FM, Butters TD. Inhibition of substrate synthesis: a pharmacological approach for glycosphingolipid storage disease therapy. In Platt FM, Walkley SU, eds. *Lysosomal disorders of the brain*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 381-408.
75. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, Van Weely S, Hrebíček M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355: 1481-5.
76. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 127-33.
77. Elstein D, Hollak C, Aerts JMFG, Van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effect of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT-918) in type I (non-neuronopathic) Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2004; 27: 757-66.
78. Cox TM. Substrate reduction therapy for lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr* 2005; 94: S69-75.
79. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 25-32.
80. Barranger JM, Novelli EA. Gene therapy for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1: 857-67.
81. Keeling KM, Brooks DA, Hopwood JJ, Li P, Thompson JN, Bedwell DM. Gentamicin-mediated suppression of Hurler syndrome stop mutations, restores a low level of α -iduronidase activity and reduces lysosomal glycosaminoglycan accumulation. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 291-9.
82. Gene therapy – a loss of innocence. *Nat Med* 2000; 6: 1.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES EN LA INFANCIA

Resumen. Objetivo. *El tratamiento de las enfermedades lisosomales ha experimentado cambios muy significativos en las últimas décadas. Se revisan las distintas vías de tratamiento: las ya consolidadas como el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) y la terapia de reemplazamiento enzimático (TRE), las nuevas estrategias terapéuticas con pequeñas moléculas como la terapia de reducción de sustrato (TRS) o la terapia de 'mejora' enzimática (TME) y las experimentales como la terapia génica. Desarrollo. Se revisa el estado de la TRE en general y en especial en la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, mucopolisacaridosis tipo I, enfermedad de Pompe y los primeros pasos en el síndrome de Hunter y el síndrome de Maroteaux-Lamy y se evalúan sus resultados, indicaciones, segu-*

AVANÇOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS LISOSSOMAIS NA INFÂNCIA

Resumo. Objectivo. *O tratamento das doenças lisossomais tem sofrido alterações muito significativas nas últimas décadas. São revistas as distintas vias de tratamento: as já consolidadas como o transplante de precursores hematopoiéticos (TPH) e a terapia de substituição enzimática (TSE), as novas estratégias terapêuticas com pequenas moléculas como a terapia de redução de substrato (TRS) ou a terapia de 'melhoria' enzimática (TME) e as experimentais como a terapia genética. Desenvolvimento. É revisto o estado da TSE em geral e em especial na doença de Gaucher, doença de Fabry, mucopolisacaridose tipo I, doença de Pompe e os primeiros passos na síndrome de Hunter e na síndrome de Maroteaux-Lamy e são avaliados os seus resultados, indicações, segurança e efeitos*

ridad y efectos adversos. Se examina el valor actual del TPH en estas enfermedades y más específicamente en el síndrome de Hurler, síndrome de Maroteaux-Lamy, leucodistrofia de células globoides, leucodistrofia metacromática y enfermedad de Gaucher. Se comunican los resultados iniciales obtenidos con TRS, TME y con terapia génica. Conclusiones. Se han producido grandes avances en el tratamiento de algunas enfermedades lisosomales en las últimas décadas gracias a un uso juicioso del TPH y la TRE y se abren nuevas perspectivas con la aplicación de novedosos instrumentos terapéuticos como la TRS y la TME. [REV NEUROL 2006; 43 (Supl 1): S137-44]
Palabras clave. Enfermedades de depósito lisosomal. Terapia de 'mejora' enzimática. Terapia de reducción de sustrato. Terapia de reemplazamiento enzimático. Terapia génica. Trasplante de médula ósea. Trasplante de precursores hematopoyéticos.

adversos. Examina-se o valor actual do TPH nestas doenças e mais especificamente na síndrome de Hurler, síndrome de Maroteaux-Lamy, leucodistrofia de células globóides, leucodistrofia metacromática e doença de Gaucher. Serão comunicados os resultados iniciais obtidos com TRS, TME e com a terapia génica. Conclusões. Têm ocorrido grandes avanços no tratamento de algumas doenças lisossomais nas últimas décadas graças a um uso sensato do TPH e a TSE e abrem-se novas perspectivas com a aplicação de instrumentos terapêuticos inovadores como a TRS e a TME. [REV NEUROL 2006; 43 (Supl 1): S137-44]
Palavras chave. Doenças de depósito lisossomal. Terapia de melhoria enzimática. Terapia de redução de substrato. Terapia de substituição enzimática. Terapia génica. Transplante de medula óssea. Transplante de precursores hematopoiéticos.