

**MEDICAMENTOS HUÉRFANOS  
Y ENFERMEDADES METABÓLICAS**

**Resumen.** Introducción. En los últimos veinte años se ha venido desarrollando el concepto filosófico y legal de 'enfermedades huérfanas' que son aquellas cuya incidencia en la población es menor de 1/5.000. El tratamiento de estas enfermedades, extraordinariamente específico, precisa de productos farmacéuticos que van a utilizarse en un número muy pequeño de pacientes, por lo que en principio no son rentables desde el punto de vista crematístico. De ahí nace el concepto de 'Medicamentos Huérfanos' que carecen de patrocinio, la inversión económica en su investigación y desarrollo es alta, su aplicación es mínima y en consecuencia no hay demasiados incentivos para su salida al mercado. Todas las enfermedades metabólicas derivadas de los defectos en un gen pueden considerarse 'enfermedades huérfanas', ya que su incidencia en la población es menor del 1/5.000, llegando incluso a incidencias ínfimas de 1/37.000.000. Desarrollo. En este trabajo se expone el tratamiento de tres enfermedades metabólicas huérfanas, que afectan gravemente al sistema nervioso central por diferentes mecanismos, con tres medicamentos huérfanos, que resuelven el problema de unos pocos pacientes. Se desarrollará el tratamiento de: 1. La deficiencia de síntesis de tetrahidrobiopterina, que condiciona una deficiencia de neurotransmisores, con tetrahidrobiopterina. 2. La deficiencia de N-acetilglutamato, que condiciona un cuadro grave de hiperamonemia y edema cerebral, con N-carbamil glutamato. 3. La deficiencia de cistationina sintasa, que condiciona una hiperhomocisteinemia y un alto riesgo de accidentes tromboembólicos, con betaína. [REV NEUROL 2001; 33: 220-5]

**Palabras clave.** Betaína. Enfermedades metabólicas. Medicamentos huérfanos. N-carbamil glutamato. Tetrahidrobiopterina.

**MEDICAMENTOS ÓRFÃOS  
E DOENÇAS METABÓLICAS**

**Resumo.** Introdução. Nos últimos vinte anos tem-se vindo a desenvolver o conceito filosófico e legal de 'doenças órfãs', que são aquelas cuja incidência na população é menor que 1/5.000. O tratamento destas doenças, extraordinariamente específico, necessita de produtos farmacéuticos que irão ser utilizados num número muito pequeno de doentes pelo que, em princípio, não serão rentáveis sob o ponto de vista económico. Daí nasceu o conceito de 'medicamentos órfãos', estes carecem de patrocinador, a inversão económica na sua investigação e desenvolvimento é alta, como a sua aplicação é mínima, não há demasiados incentivos para o seu lançamento no mercado. Todas as doenças metabólicas derivadas de defeitos num gene podem considerarse 'doenças órfãs', já que a sua incidência na população é menor que 1/5.000, chegando mesmo a incidências ínfimas de 1/37.000.000. Desenvolvimento. Neste trabalho é apresentado o tratamento, de três doenças metabólicas órfãs que afectam gravemente o sistema nervoso central por diferentes mecanismos, utilizando três medicamentos órfãos que resolvem o problema de poucos doentes. É desenvolvido o tratamento de: 1. A deficiência da síntese da tetrahidrobiopterina. 2. A deficiência da N-acetilglutamato sintetase, que condiciona um quadro grave de hiperamonemia e edema cerebral, com N-carbamil glutamato. 3. A deficiência de cistationina sintetase, que condiciona uma hiperhomocisteinemia e elevado risco de acidentes tromboembólicos, com Betaína. [REV NEUROL 2001; 33: 220-5]

**Palavras chave.** Betaína. Doenças metabólicas. Medicamentos órfãos. N-carbamil glutamato. Tetrahidrobiopterina.

## Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la adrenoleucodistrofia ligada al X

L. Madero, J. Sevilla

TRANSPLANT OF HEMATOPOIETIC PROGENITORS IN X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY

**Summary.** Over 130 patients with adrenoleukodystrophy have received hematopoietic stem cell transplantation from normal donors. Without treatment, this disease has an inexorable fatal course. On the other hand, all of the engrafted hosts have had a remarkable positive clinical improvement in response to normalization of previously deficient enzymatic activity. The specific indications and methods for transplantation are also included in this article. [REV NEUROL 2001; 33: 225-7]

**Key words.** Adrenoleukodystrophy. Lysosomal diseases. Stem cell transplantation.

### INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) fue inicialmente una opción terapéutica en hemopatías malignas y aplasia medular, pero más tarde se ha demostrado eficaz en determinadas enfermedades genéticas. Los primeros trasplantes en este grupo de enfermedades se realizaron en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia combinada aguda y en otro con síndrome de Wiskott-Aldrich, en 1968. Desde entonces la lista de enfermedades genéticas de evolución letal y corregibles con trasplante hematopoyético ha aumentado considerablemente (Tabla).

La primera publicación de un trasplante de TPH realizado con éxito en un paciente con una enfermedad lisosómica fue en 1981. Con posterioridad, este tratamiento se ha aplicado a un número mayor de enfermedades lisosómicas, con resultados favorables en algunos casos. El éxito relativo del trasplante está en relación con la edad del paciente y el tipo de enfermedad. La morbilidad y mortalidad del procedimiento son altos, pero estas enfermedades tienen un pronóstico infausto y pueden ser rápidamente letales. La eficacia del tratamiento se basa en la capacidad de las células de la médula ósea del donante de proveer la enzima deficitaria a diversos tejidos del receptor. Esto es posible por el origen hematopoyético de las células microgliales, así como por el fenómeno de corrección cruzada. Esta última, descrita por Neufeld en 1973, es el proceso por el cual un cultivo de fibroblastos patológicos—por enfermedades de depósito—, 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 patológicas, provocando su normalización [1,2].

Recibido: 27.04.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 09.05.01.

Sección de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético. Hospital Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. L. Madero. Sección de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético. Hospital Niño Jesús. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid. Fax: +3491503 5902. E-mail: lmadero@ctv.es

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

## ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X

La adrenoleucodistrofia ligada al X (ALD-X) es una enfermedad relativamente común, producida por un defecto de degradación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), debido a un defecto enzimático peroxisomal. La alteración genética se localiza en los brazos largos del cromosoma X (Xq28). La forma cerebral infantil, la más común, puede iniciarse a la edad de 1 a 3 años con una insuficiencia suprarrenal (melanodermia), a menudo no diagnosticada. Los signos neurológicos aparecen entre los 4 y 8 años con alteraciones del comportamiento y defectos cognitivos, que producen una disminución del rendimiento escolar; posteriormente hay alteración de las funciones visuales, disartria, hipoacusia, síndromes cerebeloso y piramidal y convulsiones, terminando en un estado vegetativo en unos dos años, y falleciendo en 3-10 años.

La adrenomielineuropatía (AMN), segunda forma clínica en frecuencia, se produce en hombres jóvenes que padecen, durante años, paraparesia progresiva y alteraciones esfinterianas, consecuencia de la afectación de la médula espinal. En estos dos grupos, el 90% presentan algún grado de insuficiencia adrenal. Otras formas de afectación menos comunes incluyen insuficiencia adrenal sin afectación del sistema nervioso, disfunción cerebral progresiva en adultos y, raramente, individuos asintomáticos con afectación bioquímica. Distintas formas clínicas ocurren, con frecuencia, dentro de la misma familia. Entre las mujeres heterocigotas, un 10-15% desarrollarán síntomas neurológicos que recuerdan a los de la AMN.

La TAC generalmente muestra una disminución simétrica de la densidad de la sustancia blanca, fundamentalmente en áreas posteriores. Con RNM se pueden detectar pequeñas áreas de hiperseñal en T<sub>2</sub>, sobre todo en la cápsula interna, incluso en individuos presintomáticos. Los AGCML del plasma están elevados en el 100% de los homocigotos. La medición de AGCML en plasma y cultivo de fibroblastos permite el diagnóstico del 85% de las mujeres heterocigotas. El estudio del ADN (sonda DXS52) permite el diagnóstico en el 100% de los casos.

Aunque la administración oral de aceites monoinsaturados – glicerol trioleato y trierucato –, junto con la restricción de la ingesta de AGCML, normaliza los niveles plasmáticos de éstos en cuatro semanas, no se ha mostrado como una alternativa terapéutica [3], al igual que otros tratamientos utilizados –terapia inmunosupresora, inmunoglobulinas, talidomida, pentoxifilina, y los esteroides– [4-6].

## TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El trasplante hematopoyético constituye el único tratamiento que se ha mostrado eficaz en esta enfermedad [3,7,8].

El primer trasplante de médula ósea en un paciente diagnosticado de ALD fue publicado en 1984 [9]. En este caso se demostró un rápido descenso de los niveles de los AGCML tras el trasplante; sin embargo, el paciente falleció con un importante deterioro neurológico a los cinco meses del trasplante, por un cuadro infeccioso. Fue varios años después cuando se publicó el caso de un paciente en el que se objetivó una regresión de las lesiones neurológicas radiológicamente, así como de las manifestaciones neurológicas [10]. Desde entonces, alrededor de 130 pacientes con esta patología se han sometido a trasplante de TPH [8].

Existe un consenso generalizado para indicar el trasplante sólo en aquellos pacientes aquejados por la forma infantil con

**Tabla.** Enfermedades congénitas corregibles con TPH.

<b>1. Inmunodeficiencias</b>
Immunodeficiencia combinada aguda
Otras inmunodeficiencias combinadas
Disgenesia reticular
Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa
Defecto de expresión de los antígenos de histocompatibilidad de tipo II
Defecto de proteínas de adhesión leucocitaria
Síndrome de Wiscott-Aldrich
Síndrome de DiGeorgen
Síndrome de Kostman
Síndrome de Cjediak-Higashi
Linfohistiocitosis familiar
<b>2. Alteraciones eritroides y/o plaquetarias</b>
Talasemia
Drepanocitosis
Anemia de Blakfan-Diamond
Síndrome trombocitopenia-agenesia de radio (TAR)
Tromboastenia de Glanzman
Anemia de Fanconi
Disqueratosis congénita
<b>3. Alteraciones óseas</b>
Osteopetrosis maligna
<b>4. Errores congénitos del metabolismo</b>
Glucogenosis
Enfermedad de Pompe
Mucopolisacaridosis
Síndrome de Hurler
Síndrome de Hunter
Síndrome de Sanfilippo
Síndrome de Maroteaux-Lamy
Lipidosis
Enfermedad de Gaucher
Leucodistrofia metacromática
Adrenoleucodistrofia ligada a X
Leucodistrofia de células globoides
Gangliosidosis GM2
Alteración del metabolismo de las purinas
Síndrome de Lesch-Nyhan

afectación cerebral [8,11]. Dentro de este grupo de pacientes, sólo aquellos con enfermedad lentamente progresiva parecen beneficiarse de este procedimiento [8]. En los pacientes con enfermedad cerebral avanzada no se obtienen beneficios tras el trasplante y en aquellos con enfermedad cerebral estable parece recomendable la

vigilancia estrecha, indicando el trasplante en aquellos casos en los que se objetiva progresión de la enfermedad [8]. Debe señalarse que existe un subgrupo de pacientes con enfermedad cerebral estable, de edad inferior a los 8 años, con lesiones desmielinizantes parietoccipitales y un índice de Loes superior a 8, que tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad [8,12].

En aquellos pacientes afectos de la forma adulta de la enfermedad (AMN), la actitud más adecuada será la observación evolutiva, ya que este cuadro puede evolucionar durante décadas [11].

Un punto de especial interés en el momento actual es el debate sobre la necesidad o no de tratar a los pacientes con anterioridad al trasplante, para adecuar los niveles de AGCML. En este sentido, el grupo de Minnesota recomienda comenzar el trasplante con unos niveles normales de AGCML, mediante la utilización de ingesta de aceite de Lorenzo o estatinas [13], para reducir la morbimortalidad del trasplante [14]. Por el contrario, el grupo de París no encuentra necesaria la normalización en los AGCML [11].

El mejor momento para realizar el trasplante es cuando se comienzan a detectar alteraciones radiológicas o signos de progresión de la enfermedad, antes de que exista sintomatología florida, ya que, como en otras enfermedades metabólicas con afectación neurológica, en algunos pacientes la enfermedad progresa durante 4-5 meses después del trasplante. Para este punto es de especial importancia valorar el denominado IQPS (del inglés, *IQ performance score*), para indicar la realización del trasplante. Los pacientes trasplantados con IQPS inferiores a 80 suelen tener progresión de la enfermedad durante y después del trasplante [3,11]. Por el contrario, los resultados son más favorables cuando el IQPS es superior a 80 [3,11].

La evolución postrasplante no es uniforme en todos los casos. La mayoría de los pacientes no presentan progresión de las lesiones encontradas en la resonancia, aunque con gran frecuencia no llegan a desaparecer, al contrario de lo publicado inicialmente por Aubourg et al [10,15].

En los últimos años se han intentado mejorar diferentes aspectos del trasplante hematopoyético. Se está utilizando un protocolo especial de radiación craneal con protección cerebral, que ha mejorado los resultados en estos pacientes [3,11].

El efecto de algunos fármacos, como la pentoxifilina, para disminuir la actividad inflamatoria del SNC está todavía por evaluar.

La disminución de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), en el caso de los trasplantes no emparentados mediante la manipulación del inóculo, puede ser un camino a seguir.

Otra posibilidad sería la de estudiar nuevas fuentes de TPH, como es la sangre de cordón [11,14].

Con el TPH se obtiene alrededor del 60% de supervivientes a los 5 años, siendo obviamente diferentes los resultados según que el trasplante sea de donante familiar o de donante no emparentado.

Por último, se están estudiando técnicas de terapia génica para restablecer la actividad enzimática. En estos estudios se extraen los precursores hematopoyéticos del paciente; estas células se modifican genéticamente, aportándoles la información genética deficitaria y, tras la ablación hematopoyética, se reinfunden los precursores hematopoyéticos modificados con el defecto genético corregido [7,8].

A pesar de todos estos intentos terapéuticos, el único procedimiento efectivo en el momento actual para el tratamiento definitivo de la forma cerebral de la ALD-X es el trasplante hematopoyético.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Krivit W, Whitley CB, Chang P. Lysosomal storage diseases treated by bone marrow transplantation: review of 29 patients. In Johnson FL, Pochedly C, eds. Bone Marrow Transplantation in children. New York: Raven Press; 1990.
- Krivit W, Shapiro EG. Bone marrow transplantation for storage diseases. In Desnick RJ, ed. Treatment of genetic diseases. New York: Churchill Livingstone; 1991.
- Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment for central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, asparylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 167-76.
- Korenke GC, Cristen HJ, Kruse B. Progression of X-linked adrenoleukodystrophy under interferon therapy. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 59-66.
- Moser HW, Smith KD, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2325-50.
- Naidu S, Bresnau MJ, Griffin D. Childhood adrenoleukodystrophy. Failure of intensive immunosuppression to arrest neurologic progression. *Arch Neurol* 1988; 45: 846-8.
- Gartner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard HG, Roscher AA. Clinical and Genetic Aspects of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 3-13.
- Shapiro E, Krivit W, Lockman L. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000; 356: 713-8.
- Moser HV, Tutschka PJ, Brown FR 3<sup>rd</sup>, Moser AE, Yeager AM, Singh I, et al. Bone marrow transplant in adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1984; 34: 1410-7.
- Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, et al. Reversal of early neurologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322: 1860-6.
- Krivit W, Aubourg P, Shapiro E, Peters C. Bone marrow transplantation for globoid cell leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, and Hurler syndrome. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 377-82.
- Loes DJ, Hite S, Moser H. Adrenoleukodystrophy; a scoring method for brain MR observations. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1761-6.
- Singh Y, Khan M, Key L, Pai S. Lovastatin for X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 1998; 339: 702-3.
- Krivit W, Lockman LA, Watkins PA, Hirsch J, Shapiro EG. The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 398-412.

#### TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LA ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X

**Resumen.** Alrededor de 130 pacientes con adrenoleucodistrofia han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos de donantes sanos. Sin tratamiento, esta enfermedad conduce irremediamente a la muerte por deterioro del sistema nervioso central. Los datos de supervivencia muestran que alrededor del 60% de los pacientes pueden ser supervivientes cuando el trasplante es familiar. En este trabajo se incluyen las indicaciones de trasplante así como la metodología que se emplea. [REV NEUROL 2001; 33: 225-7]

**Palabras clave.** Adrenoleucodistrofia. Enfermedades lisosomales. Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

#### TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS NA ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X

**Resumo.** Mais de 130 doentes com adrenoleucodistrofia receberam transplante de progenitores hematopoiéticos de dadores normais. Na ausência de tratamento, esta doença teria um destino inexorável que conduziria à morte por deterioração do sistema nervoso central. Os dados da sobrevivência mostram que aproximadamente o 60% dos doentes podem ser sobreviventes quando o transplante é familiar. Neste artigo são também incluídas as indicações de transplante e os métodos que se empleam. [REV NEUROL 2001; 33: 225-7]

**Palavras chave.** Adrenoleucodistrofia. Doenças lisossômicas. Transplante de progenitores hematopoiéticos.