

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Hamilton Cassinelli

División de Endocrinología, Htal de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia (Terapia de reemplazo enzimático para la Hipofosfatasa con riesgo de muerte)

Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. *N Engl J Med* 2012; 366:904-13.

La Hipofosfatasa es un error congénito del metabolismo, caracterizado por bajos niveles séricos de la actividad de la fosfatasa alcalina, producto de una mutación con pérdida de sentido, dentro del gen que codifica para la isoenzima de la fosfatasa alcalina no tejido-específica (TNSALP).¹

Los sustratos naturales de la TNSALP que se acumulan en la hipofosfatasa incluyen a un inhibidor de la mineralización: el pirofosfato inorgánico, y al piridoxal 5'fosfato (PLP), la principal forma circulante de la vitamina B₆. Niveles elevados extracelulares del pirofosfato inorgánico bloquean el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita y causan raquitismo y osteomalacia. Hipercalcemia e hipofosfatemia pueden aparecer en pacientes severamente afectados. El metabolismo de la vitamina B₆ afectado, muestra que la TNSALP funciona como una enzima de la superficie celular, y explica por qué las convulsiones en respuesta a la piridoxina pueden ocurrir cuando la deficiencia de TNSALP es severa.

Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatasa varían desde la muerte neonatal, la mayoría sin mineralización esquelética, hasta

problemas dentales sin ninguna manifestación clínica a nivel óseo. Tales diferencias son explicadas parcialmente, por los patrones de herencia autosómico recesivo u autosómico dominante.

Desde el punto de vista clínico, basado en la edad del paciente cuando comienza a manifestarse la enfermedad ósea, la forma autosómica recesiva explica todos los casos perinatales y casi todos los casos infantiles de hipofosfatasa. La hipofosfatasa perinatal se caracteriza por una severa hipomineralización, y la sobrevida es rara. La hipofosfatasa infantil se desarrolla antes de los 6 meses de edad con raquitismo, retraso en el desarrollo, hipotonía, miopatía y a menudo se complica con hipercalcemia, nefrocalcinosis, epilepsia, y craneosinostosis.

Se han intentado, sin éxito, varias clases de tratamiento en pacientes con hipofosfatasa infantil, como por ejemplo la administración de infusiones intravenosas de plasma enriquecido con fosfatasa alcalina soluble de pacientes con enfermedad de Paget, o fosfatasa alcalina purificada de placenta humana, sugiriendo esto que la mineralización esquelética

* División de Endocrinología, Htal de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: hcassinelli@cedie.org.ar



requiere de la presencia de TNSALP en osteoblastos, condrocitos, y vesículas del matriz. No hay un tratamiento médico aprobado para esta enfermedad.

Los autores realizaron un ensayo clínico de tratamiento con ENB-0040 (asfotase alfa; Enobia Pharma), al menos durante un año, en once pacientes (7 niñas y 4 niños) con hipofosfatasa con riesgo de vida (5 forma perinatal y 6 forma infantil), cuyas edades oscilaron entre 2 semanas y 3 años de edad.

ENB-0040 está en fase de investigación; es una proteína de fusión recombinante humana, que comprende el ectodominio de TNSALP, la región constante del dominio de la IgG1 Fc humana, y unida a deca-aspartato terminal que motiva su afinidad por el hueso. Evaluaron la seguridad, tolerabilidad, viabilidad, farmacocinética, farmacodinamia, y eficacia luego de la administración por vía intravenosa seguida de inyecciones subcutáneas tres veces a la semana con ENB-0040. Los autores señalan que solo 10 pacientes completaron seis meses de tratamiento, y que luego 9 continuaron con el estudio, que se extendió a 18 meses.

Inmediatamente luego de la infusión intravenosa, los niveles séricos de ENB-0040 llegaron a 14,200 U por litro (considerándose rangos normales de TNSALP aproximadamente 100 a 400). Después que los pacientes recibieron la dosis subcutánea, la actividad promedio llegó a 580 U por litro. El modelo alométrico (por tamaño corporal) mostró el mejor ajuste de los datos, observándose una biodisponibilidad del ENB-0040 del 72% y estimándose una vida media de aproximadamente 5 días. Las mejoras en la calidad del esqueleto incluyen un aumento difuso del contenido mineral, corrección o mejoría endocondral y la formación de hueso membranoso, la reparación de fracturas, reducción de las deformidades, la resolución de imágenes radiolúcidas y la esclerosis, y extensión del modelado y remodelado. Mayormente todos

los pacientes que respondieron presentaron una mejoría del ensanchamiento fiseal, en el desflecamiento metafisario, en la irregularidad en la zona provisoria de calcificación, y las zonas radiolúcidas metafisarias. Se constató una franca mejoría en la función respiratoria en todos los pacientes, junto con una mejor mineralización de la parrilla costal. También se observó un progreso en la motricidad fina, gruesa, y del desarrollo cognitivo. Los niveles plasmáticos de PLP estaban elevados (media: 262 ng/ml) en todos los pacientes al inicio del tratamiento. Se redujeron a 46 ng/ml a las 24 semanas, y a 23 ng/ml a las 48 semanas. Los niveles de pirofosfato inorgánico fueron medidos antes y después del tratamiento; el nivel medio disminuyó de 5,2 nM al inicio a 1,1 y 1,9 nM a las semanas 24 y 48 respectivamente. El efecto adverso más comúnmente relacionado al tratamiento fue una reacción subcutánea en el sitio de aplicación, consistente en un eritema leve y transitorio. No hubo evidencia de calcificación ectópica, la nefrocalcinosis no progresó luego de los 6 meses iniciales de tratamiento, e incluso mejoró en algunos pacientes.

Por lo tanto, el tratamiento se asoció con una curación de las manifestaciones esqueléticas de la hipofosfatasa, así como también una mejoría en la función respiratoria y motora. Esta mejoría se sigue observando en algunos pacientes que continúan con más de 3 años de tratamiento con ENB-0040. El ENB-0040 parece ser un potencial tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con hipofosfatasa, una enfermedad metabólica ósea severa, que tiene riesgo de vida.

Referencias

1. Whyte MP. Hypophosphatasia. En: Glorieux FH, Jueppner H, Pettifor J, eds. Pediatric bone: biology and diseases. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2012. Pp 771-94.