

Atrofia Muscular Espinal ligada al Gen SMN1: Perspectiva del tratamiento

Laurino E

Resumen

Introducción: La Atrofia Muscular Espinal (AME) es la enfermedad neuromuscular hereditaria con mayor índice de mortalidad en la infancia. Produce un cuadro de debilidad muscular progresiva.

Objetivos: describir los subtipos clínicos de AME y caracterizar la evolución de la historia natural; describir las perspectivas actuales de tratamiento.

Desarrollo: se clasifican en Tipo I (0-6 meses); Tipo II (6 -18 meses), Tipo III (mayores a 18 meses). Se confirma con el estudio genético. El 95 % presenta delección en homocigosis de los exones 7 y 8 del gen SMN1 (el determinante de la enfermedad). El gen SMN2 modifica el fenotipo. Se produjo un cambio de paradigma en la terapéutica, ante la transición de una terapia de carácter paliativo a una con fines curativos.

Conclusión: el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas modificó el pronóstico. Persisten puntos críticos en el área ética y, surgen nuevos desafíos para la Salud Pública.

Palabras claves: spinal muscular atrophy, treatment, antisense oligonucleotide

Summary

Introduction: Spinal Muscular Atrophy (SMA) is the hereditary neuromuscular disease with the highest mortality rate during childhood. It produces progressive muscle wasting.

Objective: to describe SMA's clinical subtypes and characterize the evolution of its natural history; to describe the current treatment perspectives.

Development: The subtypes are classified in Type I (0-6 months); Type II (6 -18 months), Type III (greater than 18 months). The genetic study confirms the presence of the disease. 95% of the cases exhibit homozygous deletions of exons 7 and 8 of the SMN1 gene (the determinant of disease). The SMN2 gene modifies the phenotype. There was a change of paradigm in the therapy, due to the transition from palliative therapy to one of curative purposes.

Dirección Postal: Eliana F. Laurino. Residente de Cuarto Año de Clínica Pediátrica, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA

Conclusion: the development of new therapeutic options modified the prognosis. There are still critical points in the ethical area, and new challenges for Public Health arise.

Key words: spinal muscular atrophy, treatment, antisense oligonucleotide

Introducción

La Atrofia Muscular Espinal (AME) engloba a un conjunto heterogéneo de enfermedades neuromusculares hereditarias que se caracterizan por la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal. Se produce un cuadro de debilidad muscular progresiva.^(1;2;3)

El 95 % de los casos de AME se encuentran ligados al gen "Survival Motor Neuron 1" (SMN1), que es el determinante de la enfermedad y codifica la proteína SMN. Es la enfermedad neuromuscular hereditaria con mayor índice de mortalidad en la infancia. La incidencia varía entre 1 por cada 6.000 a 11.000 nacidos vivos.⁽⁴⁾

La clasificación clínica del AME se fundamenta en la edad de inicio de los síntomas en tres grupos: Tipo I, II y III. El diagnóstico de la AME se basa en las características clínicas y en los hallazgos de los estudios electrofisiológicos, que orientan la causa etiológica. El estudio genético permite su confirmación.

Desde su descripción, el tratamiento fue paliativo. En los últimos años ha habido un gran avance en las alternativas terapéuticas y, en la actualidad, se ha desarrollado un tratamiento farmacológico específico a partir de ensayos clínicos en pacientes con AME con oligonucleótidos y terapia génica.

Se realizará una revisión bibliográfica de la historia natural de la AME ligada al gen SMN1 y de su tratamiento puesto que se trata de la enfermedad neuromuscular hereditaria con mayor índice de mortalidad en la infancia y, porque el pronóstico de la evolución a largo plazo se ha modificado a partir de los cambios recientes en la terapéutica farmacológica.

Objetivos

1. Describir los subtipos clínicos de AME y caracterizar la evolución de la historia natural
2. Describir las perspectivas actuales de tratamiento

Método de búsqueda de la información

Se realizó la búsqueda de material bibliográfico tanto analógico como digital entre los meses de junio y agosto de 2017. En cuanto al primero, se consultaron libros de Neurología pediátrica, específicamente la sección de Neuromuscular. Con respecto al material electrónico, se accedió a los registros de MEDLINE (PUBMED) y SCIELO ("Scientific Electronic Library Online") de artículos de revistas médicas a texto completo, utilizando las siguientes palabras claves: "spinal muscular atrophy" ("atrofia muscular espinal"), "natural history" ("historia natural") y "treatment" ("tratamiento"). Se hallaron 2188 trabajos en total. Con el empleo del filtro "últimos 5 años" se redujo la búsqueda a 738 resultados, los cuales disminuyeron a 28 mediante la aplicación del filtro "ensayos clínicos" o a 198 con la de "revisión".

Método de selección de la información

Criterios de inclusión: se incluyeron todas las referencias bibliográficas pertenecientes a los libros de referencia de la especialidad y, artículos de revistas médicas a texto completo, tanto de acceso libre como limitado, de una antigüedad no mayor a ocho años.

Criterios de exclusión: todos aquellos artículos de revistas médicas con una antigüedad mayor a 8 años.

Desarrollo

A. Historia Natural de la Enfermedad

La Atrofia Muscular Espinal fue descrita por primera vez por Werdnig (1891) y luego por Hoffmann (1893). Hace referencia a un conjunto heterogéneo de enfermedades neuromusculares hereditarias caracterizadas por la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal y, en algunos casos, de los núcleos motores de los pares craneales. ^(1; 2; 3)

Se clasifican en dos grupos. El primero representa el 95 % de los casos, tiene un patrón de herencia autosómica recesiva ligada al gen SMN1, se caracteriza por presentar debilidad muscular progresiva de predominio proximal. El segundo incluye el 5 % restante, constituido por formas poco frecuentes y se manifiesta a través de debilidad muscular de predominio distal. ⁽²⁾

La incidencia de AME ligada al gen SMN1 es de 1 por cada 6.000 a 11.000 nacidos vivos. En relación a la prevalencia, la AME Tipo I representa el 50 % de los casos y el otro 50 % engloba las formas crónicas (Tipo II y III). La frecuencia de portadores heterocigotos de la mutación en SMN1 varía entre 1 por cada 40 a 70 en la pobla-

ción general. ^(4; 1) Por un lado, es la enfermedad neuromuscular hereditaria con el mayor índice de mortalidad en la infancia y, por el otro, es el segundo trastorno neuromuscular más frecuente de la edad pediátrica. ⁽⁴⁾

Existen criterios clínicos y electrofisiológicos para realizar el diagnóstico, que se confirman genéticamente. Su clasificación se basa en tres características clínicas que establecen valor pronóstico: edad de inicio de los síntomas, máximo nivel funcional alcanzado y tiempo de supervivencia. Clínicamente, en forma general, consiste en un cuadro de debilidad muscular progresiva simétrica del tronco y las extremidades, con predominio proximal sobre distal y, a su vez, en extremidades inferiores sobre las superiores. Generalmente en ausencia de alteraciones a otros niveles del sistema nervioso. ⁽³⁾

Tipo I o Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Gran variabilidad clínica, puede presentarse desde el nacimiento o, evolucionar de forma subaguda y tener expresión clínica antes de los 6 meses de vida. Consiste en un lactante con mirada atenta y adecuada expresión facial, donde predomina la hipotonía. Presenta una severa parálisis generalizada de distribución proximal, de predominio en extremidades inferiores. Su máximo hito motor es el control cefálico, el cual es deficiente. Ninguno logrará la sedestación autónoma. Además, presenta arreflexia y fasciculaciones en la lengua. Hay casos con afectación de la musculatura bulbar (trastornos deglutorios, llanto débil, dificultad para toser y mal manejo de secreciones orales), clínica que representa un mal factor pronóstico. El severo compromiso respiratorio, secundario a la afectación de la musculatura intercostal, es el principal factor que condiciona la mortalidad en los primeros 2 años de vida.

Tipo II, "Crónica" o "Intermedia". La debilidad muscular se expresa clínicamente entre los 6 y los 18 meses de vida. Los síntomas son la pérdida de la movilidad de las extremidades inferiores y la incapacidad para mantenerse de pie o levantarse del suelo. Posteriormente, manifiestan una fase de estabilidad con una regresión lenta, pero muy progresiva. El máximo hito motor es la sedestación. Algunos logran la bipedestación asistida. Ninguno logra la deambulación autónoma. El pronóstico y grado de sobrevida están en íntima relación con el grado de afectación de la musculatura respiratoria, el manejo de secreciones, la implementación de técnicas de tos asistida y la ventilación no invasiva. Es fundamental detectar precozmente los signos guía de hipoventilación nocturna: cefalea matutina, somnolencia diurna, pérdida de peso. Otro factor que

determina la calidad de vida es la escoliosis, que empeora la capacidad pulmonar.

Tipo III o Enfermedad de Kugelberg-Welander. Presenta un inicio de expresión clínica tardía (después de los 18 meses de vida), pero progresiva. Logran la deambulación autónoma. Los síntomas aparecen en forma de caídas frecuentes, debilidad para levantarse del suelo o subir escaleras. Se subclasifican en aquellos cuyos síntomas se iniciaron antes de los 3 años (Tipo III a) (la mayoría pierden la deambulación antes de los 15 años) y aquellos que debutan más tarde (Tipo III b) (mantienen la deambulación hasta la adultez). Escasos pacientes presentan complicaciones respiratorias mientras mantengan la capacidad de marcha. Generalmente la escoliosis es leve.

En los últimos años se incluyó la Forma Tipo 0, que es la más grave y se inicia en el período prenatal. Generalmente fallecen en los primeros meses de vida. Y la Forma tipo IV o del adulto, que se presenta en la segunda o tercera década de la vida y la expectativa de vida es normal. ^(1; 2; 3; 5) (Tabla 1).

El diagnóstico de la AME se basa en las características clínicas y en los hallazgos de los estudios electrofisiológicos (signos de denervación con actividad espontánea en reposo en forma de fibrilación, junto con una pérdida de unidades motoras durante la actividad voluntaria ⁽²⁾), los cuales orientan la causa etiológica y dirigen el estudio genético, que permite su confirmación.

Desde el aspecto genético, es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Dos genes están involucrados. El "Survival Motor Neuron 1" (SMN1) y el gen homólogo "Survival Motor Neuron 2" (SMN2). El determinante de la enfermedad es el gen SMN1, que siempre está alterado (alteración homocigota: el 95 al 98 % de los pacientes afectados portan una delección del exón 7 en ambos alelos de dicho gen; un 2-5% de los casos presentan una heterocigosidad compuesta de una delección SMN1 más otra mutación intragénica de éste), y es incapaz de codificar la proteína funcional. Esta disminución de la cantidad de proteína SMN en las neuronas motoras las hace más proclives a su degeneración y muerte. Por su parte, el gen SMN2 es un modificador fenotípico. Este gen es estructuralmente similar al SMN1 salvo por la diferencia de cinco nucleótidos a nivel del exón 7, cambio que lleva a una alteración en el splicing y, consecuentemente, a la transcripción de una proteína SMN no funcional (carece del exón 7) (sólo codifica un 15 a un 20 % de proteína funcional). Por lo tanto, los pacientes sólo logran sintetizar la proteína SMN a través del gen SMN2. A mayor número de copias de SMN2, más benigno es el fenotipo. La mayor parte de las AME Tipo I tiene dos copias, las AME Tipo II, de dos a cuatro, y las AME Tipo III, habitualmente cuatro o más copias. No obstante, se presupone que hay otros genes o polimorfismos del gen SMN2 o factores epigenéticos no

TABLA N°1

Clasificación clínica de la atrofia muscular espinal ligada al gen SMN1.

Tipo de AME	Edad de inicio	Máxima función motora	Expectativa de vida
Tipo 0 / Prenatal o congénita	Prenatal	Nula / no control cefálico	< De 6 meses
Tipo I / Enfermedad de Werdnig-Hoffmann	0-6 meses	Control cefálico +/- No sedestación	< de 2 años. Sin soporte respiratorio
Tipo II / Intermedia	7-18 meses	Sedestación. No deambulación	70% viven hasta los 25 años
Tipo III / Enfermedad de Kugelberg-Welander	> a 18 meses	Bipedestación y marcha	Adulto
Tipo IV / del Adulto	> a 21 meses	Caminata durante la edad adulta	Normal

identificados aún que modifican la expresión de la enfermedad, puesto que la correlación del fenotipo clínico con el número de copias de SMN2 no es perfecta, como tampoco lo es su relación con la proporción de proteína SMN. ^(4; 1; 5)

B. Perspectiva del tratamiento

El tratamiento ha sido clásicamente paliativo, priorizando mejorar la calidad de vida, principalmente a nivel del aparato respiratorio, osteoarticular y digestivo.

Los pacientes deben ser evaluados aproximadamente cada de 6 meses. Se individualizará en cada caso particular la necesidad de aumentar la frecuencia.

Nutricionalmente, es necesario definir la curva ponderal, el tiempo que requiere el paciente para completar una comida y si se fatiga durante la misma. Además, se debe determinar el compromiso bulbar, que determina el requerimiento de un botón gástrico para la alimentación (ocurre predominantemente en pacientes con AME Tipo I).

En cuanto al aspecto respiratorio, los pacientes que padecen AME Tipo I y II y, en menor medida, Tipo III presentan un deterioro progresivo de la función pulmonar. Se debe objetivar la Capacidad Vital Forzada (CVF) ya que determina el pronóstico. Aquellos que presenten una CVF mayor al 40% será menos probable que se descompensen ante una intercurencia respiratoria. Además, es necesario evaluar si presentan apnea obstructiva del sueño ya que pueden requerir ventilación no invasiva e, inclusive, traqueostomía y ventilación mecánica.

En la esfera osteoarticular se debe considerar la presencia de contracturas, escoliosis y subluxación de caderas, principales comorbilidades. La ortesis y el equipamiento contribuye a la autonomía. En pacientes con AME Tipo II es altamente frecuente la escoliosis. La cirugía de la misma se considera en función de la curvatura, la función pulmonar y la edad ósea. Suele priorizarse la ortesis frente a la conducta quirúrgica. Además, la subluxación de caderas no debe ser intervenida quirúrgicamente si permanece asintomática. ^(1; 5; 6)

En los últimos años ha habido un gran avance en las alternativas terapéuticas. Se están investigando cuatro estrategias: el reemplazo del gen SMN1, la modulación del nivel de proteína funcional codificada por el gen SMN2 (ambos consisten en terapia génica), la neuroprotección y, el aumento de la función y la fuerza muscular. ⁽⁷⁾

Dado que la AME surge de la afectación de un único gen, la terapia de reemplazo genético a través de un vector sería posible y permitiría que los pacientes posean un gen SMN1 normal. Se han

realizado estudios preclínicos con buenos resultados. Se debe utilizar un vector con capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico en fase 1/2a con 15 pacientes afectados de AME Tipo I, en el cual se evalúa la seguridad de la administración intravenosa de AVXS-101 (vector viral que contiene al gen SMN1), el cual ha demostrado resultados preliminares prometedores tanto a nivel de la seguridad del fármaco como en el pronóstico de la enfermedad (sobrevida, función motora y estabilización pulmonar).

Actualmente, en lo referido a la terapia génica lo más avanzado es el Nusinersen, un oligonucleótido antisentido que se administra intratecalmente y modifica el splicing del gen SMN2, que lleva al aumento en el número de la proteína SMN funcional codificada al promover la inclusión del exón 7. No atraviesa la barrera hemato-encefálica cuando se aplica de forma sistémica. Se realizó un primer ensayo clínico abierto, a corto plazo, en dosis periódicas que incluyó 28 pacientes diagnosticados de AME Tipo II y III entre 2 y 14 años, en el cual se demostró la adecuada tolerancia a la administración intratecal ⁽⁸⁾. Por su parte, Finkel y colaboradores en 2016 realizaron un ensayo clínico abierto, en fase 2, con dosis escalonada en pacientes con AME Tipo I. Incluyó 20 pacientes, de entre 3 semanas y 7 meses de vida, y con debut de los síntomas entre las 3 semanas y los 6 meses de vida. Todos portaban una delección o mutación homocigota del gen SMN1. Dos grupos de pacientes conformaban el ensayo clínico, diferían entre sí por la dosis de Nusinersen administrada. Los resultados beneficiosos fueron demostrados por la mayor supervivencia sin requerimientos de asistencia ventilatoria y, estabilización e incluso mejoría de la función motora puesta de manifiesto a través de las escalas motoras. Se evidenció la seguridad de la administración de dicho fármaco. ⁽⁹⁾. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó el 23 de diciembre de 2016 la administración de Nusinersen como tratamiento de los pacientes afectados de AME, sin discriminar el Tipo, en Estados Unidos. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés) aún no lo ha hecho ⁽¹⁰⁾. Actualmente, continúan realizándose ensayos clínicos en fase 3 tanto en pacientes con AME Tipo I (ENDEAR) como Tipo II (CHERISH).

Conclusiones

En los últimos años ha habido un gran avance en el entendimiento de la historia natural de la AME

que permitió el desarrollo de nuevas terapéuticas. Anteriormente sólo se ofrecía cuidados paliativos para alcanzar una calidad de vida óptima. Actualmente, la perspectiva de tratamiento ha sufrido grandes cambios positivos al abrir el abanico de posibilidades terapéuticas. Así, se han desarrollado y continúan investigándose nuevas terapias farmacológicas curativas. Consecuentemente, tanto los avances en el cuidado multidisciplinario como los avances tecnológicos con el desarrollo de nuevas terapéuticas han condicionado cambios en la historia natural de la enfermedad.

De todas formas, aún persisten puntos críticos sin dilucidar que deberán ser analizados cuidadosamente desde el punto de vista ético. ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento? ¿Cuándo la evolución de la patología ha hecho que la misma sea irreversible, por lo que instaurar el tratamiento no evidenciaría ningún beneficio para el paciente? ¿En aquellos pacientes que actualmente estén con requerimientos de asisten-

cia ventilatoria mecánica, el tratamiento además de prolongar la sobrevida, podrá traducirse en una mejoría clínica significativa?

Ante el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas surgen nuevos desafíos en el área de la Salud Pública que deberán ser sorteados. Entre ellos, el acceso a dichos tratamientos por parte de los pacientes afectos como así también los costos económicos que implican sostener a lo largo del tiempo la terapéutica.

Agradecimientos

A los doctores Carlos I. Ortez González, Andrés E. Nascimento Osorio y Daniel Natera, Neuropediatras de la Unidad de Patología Neuromuscular del Servicio de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, España) por su gran ayuda y colaboración en cada momento de consulta y soporte en este trabajo de investigación. Sin su acompañamiento este trabajo no hubiese sido posible.

Bibliografía

1. Pascual-Pascual SI, García-Romero M. Posibilidades de tratamiento en la atrofia muscular espinal infantil. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 3): S19-24.
2. Nascimento Osorio A., Tizzano Ferrari E., Colomer Oferil J. Capítulo 2. Diagnóstico, conceptos genéticos y clasificación de la atrofia muscular espinal, neuropatías hereditarias y miastenias. En: Febrer Rotger A. *Rehabilitación de las Enfermedades Neuromusculares en la Infancia*. Panamericana, 2015. p. 17-19.
3. Colomer Oferil J., Nascimento Osorio A. Capítulo 26. Patología neuromuscular. 2015. p. 355-356.
4. Tizzano Ferrari E. Atrofia muscular espinal infantil. *Protocolos diagnósticos terapéuticos en pediatría de la Asociación Española de Pediatría*. Asociación Española de Pediatría. 2010; 1: 125-30.
5. Prior TW, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*@[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2000 Feb 24 [updated 2016 Dec 22].
6. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* 2007 Aug; 22 (8):1027-49.
7. Farrar M A, Park Susanna B, Vucic S, et al. Emerging Therapies and Challenges in Spinal Muscular Atrophy. *Ann Neurol* 2017; 81: 355-368.
8. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86: 890-897.
9. Finkel RS, Chiriboga CA, Vaisar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016 Dec 17; 388(10063):3017-3026.
10. Aartsma-Rus A. FDA Approval of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Makes 2016 the Year of Splice Modulating Oligonucleotides. *Nucleic Acid Therapeutics* 2017 Apr; 27(2):67-69.