

Avances en patología neuromuscular

Patologia neuromuskularreko aurrerapenak

I. Martí Carrera

Neuropediatra. Hospital Universitario Donostia.

INTRODUCCIÓN

Una de las áreas de la neuropediatría que más ha avanzado en los últimos 20 años ha sido la patología neuromuscular. A principios del milenio, este grupo de enfermedades eran de interés para unos pocos, en muchos casos no se llegaba a un diagnóstico concreto y en ningún caso había tratamiento modificador del curso de la enfermedad. Gracias a los avances principalmente en el área de la genética, estas enfermedades se diagnostican antes y se conoce mejor su evolución. Además, en los últimos años, la aparición de nuevas terapias para la Atrofia muscular espinal (AME), ha supuesto una verdadera revolución en este campo: un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano alargan la supervivencia y disminuyen significativamente la morbilidad, por lo que es imprescindible que todos los pediatras conozcan la enfermedad y sean capaces de sospecharla en fases iniciales.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO

Desde el año 2005, con la aparición de las técnicas de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés), se ha avanzado enormemente en el estudio genético. Gracias a estas técnicas, es posible secuenciar de manera paralela múltiples genes, por lo que resulta especialmente útil para el diagnóstico de enfermedades en las que hay varios genes que pueden dar el mismo fenotipo. Además, técnicas de NGS como el exoma, que estudian todas las regiones codificantes del genoma humano, han permitido identificar nuevos genes responsables de patologías musculares y de nervio periférico. Hoy en día, excepto en situaciones especiales, para el estudio de las miopatías congénitas y distrofias musculares congénitas, no es necesario realizar una biopsia muscular para orientar el estudio genético. Suelen emplearse paneles específicos de enfermedades musculares o estudio de exoma clínico. Estas técnicas se utilizan también para el estudio de las neuropatías hereditarias sensitivo motoras, las miastenias congénitas o las paraparesias espásticas hereditarias. Sin

embargo, hay que recordar que las pruebas genéticas para el diagnóstico de las ENM más comunes no se realizan con estas técnicas. Entre estas se encuentran la AME y las distrofinopatías que requieren técnicas de PCR cuantitativa o MLPA de los genes *SMN* y *DMD* respectivamente o la Distrofia Miotónica tipo 1 y la distrofia facioescapulohumeral, que son enfermedades de repetición de tripletes.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO

En la última década se han creado guías de seguimiento para las ENM más prevalentes en las que se aboga por un seguimiento multidisciplinar. El conocimiento de la historia natural de estas enfermedades permite diagnosticar y prever las complicaciones en fases presintomáticas, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida en la mayoría de las ocasiones. Se recomienda la lectura de las guías para la Distrofia muscular de Duchenne, la Atrofia muscular espinal y la distrofia miotónica de Steinert detalladas en la literatura⁽¹⁻⁶⁾.

Nuevas terapias específicas

En el 2016 surge la primera terapia específica para el tratamiento de la AME, el Nusinersen. La AME, en el 95% de los casos, es debida a la falta de la proteína SMN, con la consiguiente degeneración de las neuronas del asta anterior. En el cromosoma 5 se encuentran los genes *SMN1* y *SMN2*. Son genes homólogos, que solo se diferencian en unos pocos aminoácidos. El gen *SMN1* es el responsable de la producción de la proteína SMN y, por tanto, cuando existe una mutación en homocigosis en este gen, se produce una falta de dicha proteína y se desarrolla la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan la delección del exón 7 del gen *SMN1* en homocigosis. El gen *SMN2* es capaz de producir algo de proteína SMN, pero la diferencia en esos pocos nucleótidos hace que no se exprese el exón 7 del gen, y por tanto, se produzca muy poca proteína funcional. A pesar de que el gen *SMN2* produce poca cantidad de proteína, esta proteína es suficiente para que la gravedad de la enfermedad esté determinada por el número

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE AME, INCIDENCIA, EDAD DE INICIO, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y SUPERVIVENCIA, ASÍ COMO NÚMERO DE COPIAS DEL GEN SMN2.

Tipo	Incidencia	Prevalencia	Edad de inicio	Desarrollo	Supervivencia	N de copias SMN2
Tipo 1, Werdnig Hoffman	60%	15%	< 6 meses	No sedestación	< 2 años	1, 2 , 3
Tipo 2	25%	70%	< 18 meses	Sedestación, no bipedestación	> 3ª década	2, 3 , 4
Tipo 3	15%	15%	> 18 meses	Deambulación	Normal	3, 4 , 5

El número en negrita y subrayado representa el más prevalente en ese tipo clínico.

ro de copias de SMN2. De manera general, a mayor gravedad de la enfermedad, menos copias del gen SMN2. (Tabla I).

El Nusinersen es un oligonucleótido antisentido que se acopla al SMN2, provocando que en la producción del RNA no se produzca el splicing del exón 7 del gen. Con esto se consigue producir más cantidad de proteína SMN funcional. Diversos estudios han demostrado la eficacia de este compuesto en pacientes AME tipo 1 sintomáticos, en pacientes AME tipo 2 y 3 y en pacientes presintomáticos. Para conocer las características específicas de cada estudio, se remite al lector a la bibliografía⁽⁷⁻¹⁰⁾. Este fármaco no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que su administración debe ser por vía intratecal. Requiere 4 dosis de carga durante los dos primeros meses, y posteriormente una administración cada 4 meses. Es una medicación bien tolerada con pocos efectos secundarios, excepto los propios de la punción lumbar. También se han descrito algunos casos de trombocitopenia y proteinuria, por lo que se recomienda realizar controles de hemograma sanguíneo y sedimento de orina de manera regular. El Nusinersen está comercializado en España desde el 2017 y a día de hoy, hay más de 11.000 pacientes tratados con este fármaco en el mundo. Su eficacia ha sido demostrada en las formas de AME tipo 1, 2 y 3 y los estudios coinciden en que cuanto menos avanzada esté la enfermedad, mejores son los resultados. En los casos en los que se administra en pacientes presintomáticos, muchos de los pacientes consiguen adquirir los hitos motores propios de cada edad.

Posteriormente se ha desarrollado otro fármaco, el Risdiplam, que actúa también a nivel del *splicing* del gen SMN2. A diferen-

cia del Nusinersen, es una molécula pequeña que pasa la barrera hematoencefálica y que se distribuye bien en sangre. Por eso su administración es oral. Existen estudios en pacientes con AME tipo 1 a partir de los 2 meses de edad, y en pacientes AME tipo 2 y 3. Todavía no ha sido comercializado en España.

Por último, el Onasemnogene abeparvovec, es una terapia génica propiamente dicha. A través de un vector viral (el virus adenoasociado AAV9), se introduce una copia del gen SMN1. Este tratamiento se administra en una sola infusión por vía intravenosa. La administración debe ser antes de los dos años de edad. Precisa premedicación con corticoides y como complicaciones graves se han descrito casos de hepatitis fulminante, miocarditis y síndrome hemolítico urémico. Está en fase de aprobación para su comercialización en España. Las características de cada fármaco, se recogen en la tabla II⁽¹⁰⁾.

AVANCES PREVISTOS PARA EL FUTURO

Los nuevos tratamientos para la AME han supuesto una revolución en el pronóstico de estos pacientes. Como se ha comentado previamente, la eficacia de dichas terapias está relacionada con la rapidez con la que se administran. Por eso, algunos países han incluido a la AME entre las enfermedades que se detectan en el *screening* neonatal. La AME cumple todos los criterios de Wilson y Jugner para ser incluida: es una enfermedad grave y suficientemente prevalente. Tiene un estadio latente en la que es posible detectarla en periodo presintomático, existe una prueba diagnóstica rápida y un tratamiento efectivo⁽¹¹⁾. Recientemente se ha publicado los primeros resultados del *screening* neonatal en Alemania⁽¹²⁾.

En resumen, las ENM han sufrido una revolución en la práctica clínica en los últi-

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DE LAS TRES TERAPIAS COMERCIALIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA AME.

	NUSINERSEN (Spinraza)	RISDIPLAM (Evrisdy)	OMNASEMNOGENE ABEPARVOVEC (Zolgensma)
Comercialización	FDA: 2016 EMA: 2017 Aprobado en España Marzo 2018	FDA: julio 2020	FDA: 2019 EMA: 2020 Pendiente comercialización
Dosis y vía de administración	12 mg/5 ml IT	2 m-2 a: 0,2 mg/kg 2 a-20 kg: 0,25 mg/kg > 20 kg: 5 mg	1,1x10 ¹⁴ genomas vectoriales/kg
Frecuencia	4 carga 1/4 meses	Oral diaria	Dosis única ev
Indicaciones	Todos los tipos de AME Todas las edades	Todos los tipos de AME >2meses	Todos los tipo de AME < 2 años, < 5 a < 13,5 kg, < 21 kg

mos 20 años. Los avances en el diagnóstico genético y posteriormente las nuevas terapias, principalmente en la AME, hacen prever un futuro muy distinto a estos pacientes a los que, hasta ahora, solo podíamos ofrecer un tratamiento paliativo. Es esperable que estos avances científicos se extiendan rápidamente a otras enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251-67.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4): 347-61.
3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018; 17(5): 445-55.
4. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(3): 197-207.
5. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Barc Spain.* 2019; 34(7): 469-81.
6. Trip J, Drost G, Ginjaar HB, Nieman FHM, van der Kooi AJ, de Visser M, et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(6): 647-52.
7. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377(18): 1723-32.
8. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019; 29(11): 842-56.
9. Bharucha-Goebel D, Kaufmann P. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 6 de octubre de 2017; 17(11): 91.
10. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017; 81(3): 355-68.
11. Principles and practice of screening for disease [Internet]. [citado 8 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:VAg3ak20aEQJ:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=0,5
12. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16: 153.