

Nota Clínica

# Atrofia muscular espinal: nuevos paradigmas terapéuticos

Lorena Jiménez Marina <sup>1,\*</sup>, Pilar González Santiago <sup>2</sup>, Jose Ángel Gómez Carrasco <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares; Profesora. asociada del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares; Profesor. asociado del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá; <https://orcid.org/0000-0003-3084-7731>

\* Autor correspondencia: [mlorejm\\_11@hotmail.com](mailto:mlorejm_11@hotmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2020.5.1.211>

Recibido: 19/05/2020; Aceptado: 25/05/2020; Publicado: 30/05/2020

**Resumen:** La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica recesiva, que ocasiona degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular, con la consecuente debilidad muscular. Los pacientes con AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig Hoffmann representan el 50% de todos los tipos de AME. Es la primera causa genética de mortalidad en lactantes, debido principalmente a complicaciones respiratorias. El tratamiento incluye un abordaje multidisciplinar. Tras la aprobación del oligonucleótido antisentido Nusinersen, basado en los resultados de dos estudios pivotaes: ENDEAR (AME de inicio temprano) y CHERISH (AME de inicio tardío), que han demostrado mejorías significativas tanto en la supervivencia como en la función motora de los pacientes con AME, se ha producido un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad. Además, existen nuevas líneas de investigación con terapia génica, aprobándose recientemente por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos (FDA), AVXS-101 (Zolgensma®), una nueva terapia de reemplazo génico. Presentamos un caso clínico de una lactante de 7 meses con hipotonía, con clínica y pruebas neurofisiológicas compatibles con atrofia muscular espinal, confirmándose mediante estudio genético, en la que se inició tratamiento con Nusinersen al diagnóstico, apreciándose una ligera mejoría en la función motora y estabilidad desde el punto de vista respiratorio. Nunca antes ha sido tan importante el diagnóstico y tratamiento precoces, ya que los resultados de las nuevas terapias se relacionan directamente con el tratamiento temprano.

**Palabras Clave:** Atrofia muscular espinal, Enfermedad de Werdnig Hoffmann, Oligonucleótido antisentido, Nusinersen, Terapia génica, Zolgensma.

**Abstract:** Spinal muscular atrophy (SMA) is a neurodegenerative disease of autosomal recessive inheritance, that causes degeneration of the motor neurons of the medullary anterior horn, with consequent muscle weakness. Patients with type 1 SMA or Werdnig Hoffmann disease account for 50% of all types of SMA. It is the leading genetic cause of infant mortality, mainly due to respiratory complications. Treatment includes a multidisciplinary approach. Following approval of the Nusinersen antisense oligonucleotide, based on the results of two pivotal studies: ENDEAR (early-onset SMA) and CHERISH (late-onset SMA), which have shown significant improvements in both survival and motor function of patients with SMA, there has been a paradigm shift in the treatment of the disease. In addition, there are new lines of gene therapy research, recently approved by the United States Food and Drug Administration (FDA), AVXS-101 (Zolgensma®), a new gene replacement therapy. We present a clinical case of a 7-month-old infant with hypotonia, with clinical and neurophysiological tests compatible with spinal muscular atrophy, confirmed by a genetic study, in which treatment with Nusinersen was started at diagnosis, showing a slight improvement

in motor function and stability from the respiratory point of view. Early diagnosis and treatment have never been so important, as the results of new therapies are directly related to early treatment.

**Key words:** Spinal muscular atrophy, Werdnig Hoffmann's disease, Antisense oligonucleotide, Nusinersen.

---

## 1. Introducción

Las atrofas musculares espinales (AME) son un grupo de trastornos genéticos, de herencia autosómica recesiva, producidos por degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular, que ocasionan debilidad muscular progresiva. La más frecuente de ellas es la debida a la alteración del gen SMN1, localizado en el cromosoma 5q13, que produce atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de un amplio espectro de gravedad. Es la primera causa genética de mortalidad en lactantes, principalmente debido a complicaciones respiratorias. Su incidencia es de 1/10.000 nacimientos y su prevalencia es de 1-2/100.000 personas [1]. Los pacientes con AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig Hoffmann representan el 50% de todos los tipos de AME [2].

El tratamiento hasta los últimos años ha sido paliativo, con un abordaje multidisciplinar, pero en el momento actual, nos encontramos ante un cambio de paradigma tras la aprobación de nuevas terapias que han demostrado eficacia. Una de los últimos tratamientos aprobados es Nusinersen; se trata de un oligonucleótido antisentido que actúa interaccionando con el pre-ARNm, modificando el *splicing* de diferentes genes y, en lo que respecta a la AME, mejorando la transcripción SMN2.

Esta terapia ha demostrado mejorías tanto en la supervivencia como en la función motora de los pacientes con AME, principales problemas que presenta la enfermedad. Su aprobación en España, en 2018, se ha basado en los resultados de sus dos estudios pivotaes: ENDEAR (AME de inicio temprano) y CHERISH (AME de inicio tardío), que alcanzaron una eficacia clínicamente significativa y un perfil de seguridad favorable [3.4.5].

Posteriormente, se han llevado a cabo ensayos clínicos basados en terapias de reemplazo génico, con el fármaco denominado AVXS-101 (Zolgensma), aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en mayo de 2019, tras los resultados favorables observados. Actuaría reemplazando al gen SMN1, a través del vector viral AAV9, en una sola dosis intravenosa, con una copia funcional, produciendo la proteína SMN, mejorando así la función y supervivencia de las neuronas motoras. Parece demostrar un impacto positivo en la supervivencia y en la función motora. Actualmente se encuentra en proceso de evaluación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) [6.7.8]. Presentamos un caso clínico de una lactante de 7 meses con atrofia muscular espinal, en la que se ha iniciado tratamiento con Nusinersen al diagnóstico.

## 2. Descripción del caso clínico

Lactante de 8 meses, procedente de Rumanía, residiendo en España los dos últimos meses, remitida por retraso psicomotor e hipotonía. En cuanto a sus antecedentes personales, las ecografías prenatales habían sido normales, así como los movimientos fetales percibidos por la madre. No precisó reanimación. No destacaban antecedentes familiares de interés, padres sanos no consanguíneos.

Refieren regresión de hitos motores, había iniciado sonrisa social a los 2 meses, comenzó a mantener sostén cefálico a los 4-5 meses, sedestación con ayuda a los 6 meses. Desde los 6 meses observan pérdida del sostén cefálico y de la sedestación, disminución de la movilidad (sobre todo en miembros inferiores), del tono y la fuerza. A nivel cognitivo sí mantiene la sonrisa social, balbucea, fija y sigue con la mirada.

En la exploración física se observa buen contacto y seguimiento visual, buena interacción con el medio. Sonríe, está reactiva y vital. Se aprecia retrognatia y llama la atención el llanto débil. Destaca la marcada hipotonía, con postura en libro abierto, no consigue sostén cefálico en maniobra de tracción, mantiene los miembros inferiores con rotación externa de ambos, sin elevarlos sobre plano.

Escasa elevación de miembros superiores sobre plano, moviliza ambas manos, con menor movilidad a nivel proximal, eleva antebrazo con apoyo en codo. Presenta hipotrofia de musculatura de manos. Llama la atención la presencia de fasciculaciones linguales. No se consiguen reflejos rotulianos ni aquíleos.

Se le realizó un electromiograma que mostró signos de denervación y ligeros signos de reinervación crónicos en los músculos explorados, especialmente del bíceps braquial. Las conducciones nerviosas motoras mostraron gran disminución de la amplitud del PEM con ligera disminución de la VCM, y sensitiva normal.

Se realizó estudio genético, donde se observó una delección del gen SMN1 heredado del padre y una mutación puntual del gen SMN1 heredado de la madre, con dos copias del gen SMN2.

Se inició tratamiento con Nusinersen, además de iniciarse un abordaje multidisciplinar, siguiendo controles periódicos en neurología, rehabilitación, neumología y nutrición. En los meses siguientes se ha observado una ligera mejoría en la función motora mediante las escalas de evaluación (CHOP INTEND), así como una estabilidad desde el punto de vista respiratorio, precisando asistencia con ventilación no invasiva únicamente durante el sueño, mejoría respecto a lo esperable según el curso natural de la enfermedad sin tratamiento.

### 3. Discusión

Presentamos un caso de atrofia muscular espinal tipo I diagnosticada a los 8 meses. Hasta escasos meses antes del diagnóstico de nuestra paciente, la esperanza de vida libre de soporte respiratorio de la enfermedad de Werdnig Hoffmann con frecuencia no superaba los 24 meses de edad, siendo la principal causa de muerte la insuficiencia respiratoria; el pronóstico vital de estos pacientes se ha modificado significativamente con la incorporación de apoyos nutricionales y respiratorios consensuados por grupos de expertos [2].

En la actualidad nos encontramos enfrentados a un cambio significativo en la manera como entendemos la enfermedad, gracias al rápido desarrollo de diversas terapias específicas que están cambiando radicalmente lo que conocíamos como su historia natural. Los oligonucleótidos antisentido interactúan con el pre-ARNm, modificando el *splicing* de diferentes genes y, en lo que respecta a la AME, mejorando la transcripción de SMN2. Son análogos a secuencias específicas de ARN que se unen al preARN y omiten o añaden exones en su transcripción a ARNm. Se acoplan a moléculas diferentes, como fosforotioatos o morfolinos, que les confieren estabilidad, resistencia a endonucleasas y mejoran su penetración en tejidos y células. Unidos a péptidos, pueden incrementar la penetración celular. En el caso de la AME, el oligonucleótido antisentido que inhibe al silenciador del *splicing* N1 (ISSN1), situado en el intrón 7 del gen SMN2, promueve la inclusión del exón 7 en el ARNm y permite formar la proteína completa. Nusinersen se une al pre-ARNm del gen SMN2 y promueve la inclusión del exón 7, con lo que incrementa la producción de proteína SMN [1]. Los ensayos clínicos publicados en el momento del diagnóstico, demostraban resultados positivos, en pacientes con AME I, tanto en mejoría de escalas motoras como en disminución del tiempo de ventilación [3, 4, 5]. En nuestro caso, de acuerdo con lo observado en los ensayos clínicos, también encontramos una estabilidad clínica respecto a lo que cabría esperar según el curso natural de la enfermedad, apreciando quizás también una mejoría más leve desde el punto de vista de la función motora.

### 4. Conclusiones

Nunca antes ha sido tan importante el diagnóstico y tratamiento precoces en la AME, ya que es una constante en estos nuevos tratamientos, que los resultados se relacionan directamente con su inicio en etapas precoces de la enfermedad y, mejor aún, en estadio presintomático.

Se subraya la importancia de los cuidados generales óptimos para conseguir los mejores resultados con estas nuevas terapias, por lo que es más importante si cabe seguir las recomendaciones de los cuidados estándares de la enfermedad, especialmente nutricional, respiratorio y rehabilitador, ya que la mejoría alcanzada dependerá también del buen estado general del paciente.

El reto actual de la AME es conseguir un diagnóstico precoz y, en un futuro próximo, poder realizar el diagnóstico presintomático mediante el cribado neonatal. La inclusión de la AME dentro del cribado neonatal contribuiría a mejorar el diagnóstico precoz de esta patología y a manejar de forma temprana a los pacientes, mejorando así la respuesta a los tratamientos.

**Contribución de los autores:** Los autores han contribuido al diagnóstico y tratamiento de la paciente, así como a la revisión del manuscrito.

**Conflictos de Intereses:** Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

## Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito:

AME: Atrofia muscular espinal

FDA: Food and drug administration.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

## Referencias Bibliográficas

1. Pascual-Pascual SI, García-Romero M. Posibilidades de tratamiento en la atrofia espinal infantil. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 3): S19-24.
2. Palomino MA, Castiglioni C. Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(6):685-693.
3. Waldrop MA, Kolb SJ. Opciones de tratamiento actuales en neurología-SMA terapéutica. Opciones de tratamiento. *Curr Neurol* 2019; 21:25.
4. Nusinersen (Spinraza) para la atrofia muscular espinal. *Med Lett Drugs Ther* 2017; 59:50.
5. Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Tratamiento farmacológico para la atrofia muscular espinal tipo I. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2019, número 12.
6. AVXS-101 ensayo clínico de terapia génica de fase 1 en atrofia muscular espinal tipo 1 (SMA1): la mejora en la función respiratoria y bulbar reduce la frecuencia y la duración de las hospitalizaciones en comparación con la historia natural. *Anales de neurología* 2018; Conferencia: 47a Reunión Nacional de la Sociedad de Neurología Infantil, CNS 2018. Estados Unidos. 84 (Suplemento 22): S394.
7. Barkats M. Amyotrophie spinale infantile. De la découverte du gène à la thérapie génique. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 137-140
8. Mendell JR y col. Terapia de reemplazo génico de dosis única para la atrofia muscular espinal. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713.



© 2020 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.