

# Amiotrofia muscular espinal. Nuevo paradigma: el código AME

Miguel Lafuente-Hidalgo<sup>1,2</sup>, Rosana Ranz Angulo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección neuromuscular Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Jorge. Huesca. Unidad Neurometabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

<sup>2</sup>Pediatra de Atención primaria. CS Fraga. Huesca. España

## RESUMEN

La amiotrofia muscular espinal es una enfermedad rara hereditaria que suponía —tras la fibrosis quística— la principal causa de mortalidad infantil de origen genético. Está causada por mutaciones bialélicas (95% deleciones) del gen *SMN1* (5q13). La ausencia de proteína *SMN1* (proteína de supervivencia de motoneurona) provoca la degeneración de la motoneuronas del asta anterior de la médula espinal y la denervación de los músculos, produciendo debilidad y paresia. Existe un gen muy similar en el mismo cromosoma, el gen *SMN2*, que produce solo un 10% de proteína funcional. De este gen se puede tener un número variable de copias (0-8). En ausencia de gen *SMN1* funcional el número de copias del gen *SMN2* modula la severidad de la enfermedad y la posible respuesta a algunas opciones terapéuticas. Hay cuatro formas de AME, clásicamente determinadas por la edad de inicio de síntomas y el máximo hito motor alcanzado. Hasta 2017 su tratamiento era sintomático y puramente paliativo, desde entonces hay disponibles opciones terapéuticas eficaces que están modificando el curso natural de esta enfermedad y que presentan mejor respuesta cuanto antes se administran, especialmente en fase presintomática. Con la evidencia actual, se comienza a establecer la necesidad de implantar programas de cribado neonatal, bajo el lema “el tiempo es motoneurona” e instaurar “el código AME”.

## PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico de la amiotrofia muscular espinal es una urgencia pediátrica: “tiempo es motoneurona: código AME”.
- La confirmación diagnóstica se basa en la mutación bialélica (95% deleciones) del gen *SMN1* (5q13). Es importante la cuantificación del gen homólogo *SMN2*, por su implicación en el posible fenotipo clínico y respuesta a algunos tratamientos.
- La clasificación clínica clásica es en base a la edad de debut y máximo hito motor alcanzado (AME tipo 1, 2, 3 o 4). Se está modificando por los nuevos tratamientos, clasificándolos en fenotipo *no sitter* (no sedestantes), *sitter* (sedestantes) y *walker* (deambulantes), apareciendo también nuevas situaciones clínicas que hay que ir aprendiendo a manejar.
- Desde el 2017 se ha pasado de un tratamiento paliativo y sintomático a disponer de opciones terapéuticas con espectacular respuesta modificadoras del curso natural de la enfermedad.
- La respuesta terapéutica no es homogénea, pero suele ser mejor cuanto antes se instaura, idealmente en fase presintomática.
- Es urgente la instauración de programas de cribado neonatal para un diagnóstico lo más precoz posible y tratar de conseguir la mejor evolución posible.

**Cómo citar este artículo:** Lafuente-Hidalgo M, Ranz Angulo R. Amiotrofia muscular espinal. Nuevo paradigma: el código AME. Form Act Pediatr Aten Prim. 2023;16(1):xx-xx.

## INTRODUCCIÓN

La amiotrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad rara de origen genético con herencia autosómica recesiva. Presenta una incidencia estimada de entre 1 por 6000 a 1 por 10 000 recién nacidos vivos, sin preferencia de sexo. Tiene una tasa de portadores entre 1 por 40 a 1 por 60.

Representaba una de las causas genéticas más frecuentes de muerte infantil, tras la fibrosis quística<sup>1</sup>.

Se trata de una enfermedad neuromuscular producida por la degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, con la consiguiente debilidad muscular generalizada de predominio proximal, paresia y atrofia. Tradicionalmente se ha clasificado en cuatro fenotipos (1, 2, 3 y 4): según la edad de inicio de los síntomas y el máximo hito motor alcanzado. Se habla incluso de un fenotipo congénito (AME tipo 0).

## FISIOPATOLOGÍA/GENÉTICA

La enfermedad está causada por mutaciones bialélicas en el gen *SMN1* (*Survival Motor Neuron 1 gen*) situado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13).

El 96% de los pacientes portan delección homocigota del gen *SMN1* (90% son delecciones de los exones 7 y 8; y 10% del exón 7). Un 3% porta una delección en un alelo y una mutación puntual en el otro alelo del gen *SMN1*. Hay muy pocos casos reportados, siendo los padres consanguíneos, de mutaciones puntuales doble heterocigotos. En el 98% de los casos son heredadas de sus progenitores, mientras un 2% porta una de las alteraciones *de novo*.

Este gen codifica para la proteína *SMN* (*Survival Motor Neuron*) o proteína de supervivencia de motoneurona. La ausencia de esta proteína produce la degeneración y muerte de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, produciendo una denervación de los músculos.

En la región centromérica del cromosoma 5 existe un gen homólogo, el gen *SMN2*, que se diferencia del gen *SMN1* en siete pares de bases. Uno de los cambios de nucleótido (c.840C>T) produce en el ARNm un cambio de citosina por timina en la posición 840, que no produce en la proteína *SMN* un cambio de secuencia de aminoácidos, pero origina un *splicing* alternativo, produciendo en el ARNm una pérdida de exón 7 (del 7 ARNm), con una producción mucho menor de proteína funcional *SMN*. En resumen, el gen *SMN2* produce una cantidad reducida de transcrito completo y proteína funcional (10-20%), y una cantidad variable de ARNm sin exón 7 y por tanto proteína truncada

e inestable (80-90%). Todos los pacientes afectados de AME tienen al menos una copia del gen *SMN2* (en general, entre 2-4 copias de dicho gen).

La delección homocigota del gen *SMN1* es esencial en la génesis de la enfermedad, mientras que el número de copias del gen *SMN2*, parece regular la severidad del cuadro y la respuesta a alguna de las terapias.

Teniendo un alelo íntegro del gen *SMN1* no se desarrolla la enfermedad, incluso con cero copias del gen *SMN2*. Se pueden tener entre cero y cuatro copias de gen *SMN2* por cromosoma 5 y los pacientes afectados tienen al menos una copia de *SMN2*<sup>2</sup>, variando de una a cinco<sup>3</sup>.

## CUADRO CLÍNICO

Las personas afectadas presentan hipotonía con debilidad progresiva, simétrica, proximal y arreflexia de los reflejos osteotendinosos. Existe mayor afectación de extremidades inferiores que superiores. Asocian debilidad de la musculatura bulbar y se suele preservar la musculatura facial. Se produce afectación de la musculatura intercostal, con relativa preservación del diafragma, se produce una configuración campaniforme del tórax con un patrón de respiración abdominal. Suelen presentar fasciculaciones linguales. No suele haber afectación cognitiva.

Fenotipos clásicos<sup>4</sup> (Tabla 1):

- AME tipo 1 (enfermedad Werdnig Hoffmann o forma severa, OMIM 253300): forma más frecuente (50% los casos) nunca se sientan y debutan en los primeros 6 meses de vida. En la evolución natural fallecen en los 2 primeros años de vida, sin soporte respiratorio.
  - 1a: debut primeras 2 semanas de vida. No sujetan cabeza.
  - 1b: debut tras 6 semanas de vida y antes de 3 meses. No sostén cefálico.
  - 1c: debut entre 3 y 6 meses. Sujetan cabeza.
- AME tipo 2 (enfermedad Dubowitz o forma intermedia, OMIM 253550): 30% de los casos. Nunca caminarán sin asistencia. Debutan antes de 18 meses. En la evolución natural de la enfermedad el 70% sobrevivía hasta la tercera década de vida.
  - 2a: se sientan, pero no se ponen de pie.
  - 2b: se sientan, se ponen de pie con apoyo, no deambulan.
- AME tipo 3 (enfermedad Kugelberg-Welander o forma más leve, OMIM 253400): 10-20% de los casos. Caminan sin asistencia. Debutan tras 18 meses. No afecta la esperanza de vida.

Tabla 1. En el número de copias del gen *SMN2*, se pone en negrita la opción más frecuente

Tipo AME	Porcentaje	Copias <i>SMN2</i>	Subtipo	Edad debut	Máximo hito motor
Tipo 1 o Werdnig Hoffman	50%	Una o <b>dos</b>	• 1a • 1b • 1c	• <2 semanas • 2 sem-3 mes • 3m - 6 m	• No sostén cefálico • No sostén cefálico • Sostén cefálico
Tipo 2 o Dubowitz	30%	Dos o <b>tres</b>	• 2a • 2b	• 6-18 meses	• Sedestación. No bipedesta • Sedestación. Bipedesta con apoyo • No deambula
Tipo 3 o Kugelberg Wellander	10-20%	<b>Tres</b> o cuatro	• 3a • 3b	• <3 años • >3 años	• Deambulan sin ayuda
Tipo 4 o del adulto	1-5%	Tres, <b>cuatro</b> o cinco		• >20 años	
Tipo 0 o congénita		Una			

- 3a: debutan antes de 3 años. Deambulan poco tiempo.
- 3b: debutan después de los 3 años.

- AME tipo 4 (forma del adulto, OMIM 271150): 1-5% de los casos. Debuta en edad adulta (por encima de los 20 años). No afecta la esperanza de vida.
- Existe una forma muy poco frecuente, denominada AME tipo 0 o forma congénita, presente ya en la clínica en el nacimiento. Nacen con hipotonía, dificultad respiratoria precoz, escasos movimientos fetales, artrogriposis, alteraciones cardiacas y diplejía facial. Mortalidad precoz.

El debut en niños no lactantes se caracteriza por hipotonía y debilidad muscular proximal, con menor afectación bulbar y respiratoria. Muy característico el temblor.

## DIAGNÓSTICO

Se debe plantear la sospecha diagnóstica ante un lactante con hipotonía, debilidad de predominio proximal y mayor en extremidades inferiores, arreflexia de reflejos osteotendinosos, pudiendo presentar fasciculaciones linguales e impresión de buen contacto.

No demorando el inicio de estudios complementarios ante la mínima sospecha.

Las CPKs son normales o levemente elevadas.

El estudio periférico (ENG/EMG):

- Estudios de conducción nerviosa sensorial muestra potenciales de acción normales. La conducción nerviosa motora muestra disminución de los potenciales de acción.
- El EMG con aguja en AME tipo 1: muestra cambios de nervativos sin reinervación. En AME tipo 2 y 3 patrones neurogénicos: potenciales de acción con duración pro-

longada, amplitud incrementada y disminución del reclutamiento.

El diagnóstico genético se basa en la realización del estudio de los genes *SMN1* y *SMN2* por diferentes técnicas (MPLA o qPCR o NGS). Con los que se diagnosticará el 96% de los casos con delección homocigota del exón 7 (o 7 y 8). Si hubiera una delección heterocigota y una sospecha clínica alta, se debe secuenciar el gen *SMN1*, para buscar la mutación puntual en el otro alelo (3-4% de los casos).

Aunque no es necesario para la confirmación diagnóstica, es importante la cuantificación del número de copias del gen *SMN2*, pues es importante para el planteamiento de las terapias modificadoras del curso de la enfermedad y parece que hay una correlación fuerte entre el número de copias de *SMN2* y la severidad del fenotipo. Hay excepciones, y este número de copias no debe ser usado para dar consejos a la familia o pacientes. Los AME tipo 1 suelen tener dos copias de *SMN2*, los AME tipo 2 y 3a, tres copias de *SMN2*. Los AME 3 b: cuatro copias de *SMN2* y los AME tipo 4: de cuatro a seis copias de *SMN2*.

Pacientes sin gen *SMN1* funcional y:

- Dos copias gen *SMN2* más frecuentemente desarrollan AME tipo 1 y con menos frecuencia el tipo 2.
- Tres copias del gen *SMN2* más frecuentemente desarrollan AME tipo 2, pero podrían desarrollar un tipo 1 o un tipo 3.
- Cuatro copias del gen *SMN2* o más: suelen desarrollar un AME tipo 3 o 4<sup>5</sup>.

La presencia de al menos un alelo intacto de *SMN1* protege de la enfermedad (portadores asintomáticos, pero potencialmente transmisores). La ausencia homocigota de genes *SMN2* con presencia de *SMN1*, no tiene consecuencias fenotípicas y se encuentra en 3-5% de la población control<sup>2,3</sup>.

## TRATAMIENTO

Hasta el año 2016 era puramente sintomático y paliativo (soporte nutricional, respiratorio y prevención de las complicaciones de la debilidad). Desde el año 2017 se han aprobado terapias útiles modificadoras del curso natural de la enfermedad, teniendo claro que no curan el cuadro. No todos los pacientes responden igual, pero lo que sí es fundamental es la necesidad de premura en su inicio, pues la respuesta es óptima cuanto antes se instauran, mejor si se inician presintomáticamente. Es aquí donde entra en juego la posibilidad de cribado neonatal.

### Spinraza® (nusinersen)

Se trata de un oligonucleótido antisentido (moléculas de ARN sintético que interfiere con los mecanismos de *splicing*) que actúa sobre el ARNm del gen *SMN2*, promoviendo la inclusión de exón 7 en el ARNm maduro y favoreciendo una mayor síntesis de proteína SMN funcional. Tratamiento por vía intratecal, inicialmente 4 dosis de carga (días 0, 14, 28 y 63) posteriores dosis cada 4 meses.

### Terapia génica: Zolgensma®(onasemnogene abeparvovec)

Uso del vector viral adenoasociado tipo 9 para introducir una copia del gen *SMN1* en las motoneuronas de la asta anterior de la médula. Es de administración intravenosa, con dosis única. No se integra con el ADN nuclear, sino que se queda en el citoplasma como un nucleosoma y es capaz de producir proteína SMN funcional.

### Evrysdi® (risdiplam)

Tratamiento por vía oral diaria que modifica el transcrito (ARNm) del gen *SMN2*, forzando la inclusión del exón 7 y aumentando la síntesis de proteína SMN funcional. Está indicado para pacientes AME mayores de 2 meses, con entre una y cuatro copias de gen *SMN2*, a día de hoy estamos pendientes de las condiciones para financiación por parte del Ministerio.

En España —en el momento de redacción de este texto— solo hay aprobadas condiciones de reembolso para la terapia intratecal y la terapia génica, y está pendiente de que se publiquen las de terapia oral. Con gran desilusión para los médicos, pacientes y familiares, el uso de una terapia excluye otras (Spinraza® frente a Zolgensma®), y el protocolo del Ministerio para la administración de nusinersen incluye unos criterios de inicio, otros de no inicio y una reevaluación terapéutica periódica con criterios de discontinuación para AMEs tipo 2 y 3. Se pide una ganancia de puntos en ciertas escalas motoras, cuando el objetivo de dichas terapias debe ser la estabilización y no progre-

sión de la enfermedad, especialmente en pacientes de mayor edad o en cuadros más evolucionados. Se ha publicado un artículo al respecto por los expertos nacionales de AME, pidiendo se modifique dicho protocolo en base a los últimos conocimientos sobre las nuevas terapias<sup>6</sup>.

No se van a recoger las indicaciones aprobadas por el Ministerio de Sanidad para cada opción terapéutica, con el fin de no hacer esta actualización excesivamente compleja.

Estas nuevas opciones terapéuticas, que aunque no son curativas, son modificadoras del curso natural de la enfermedad. Se han modificado los fenotipos clásicos, alcanzando los pacientes hitos motores antes inimaginables. También están surgiendo situaciones que hay que aprender a manejar, como las escoliosis precoces en los pacientes AME tipo 1. Por lo tanto, se tiende a designar a los pacientes también por su situación motora actual: pacientes que no se sientan (fenotipo *no sitter*), pacientes que se mantienen sentados (fenotipo *sitter*) y pacientes que deambulan (fenotipo ambulante o *walker*).

### Cribado neonatal

La opción de nuevas terapias modificadoras del curso de la enfermedad —aunque con respuesta no homogénea para todos los pacientes, pero presentado mejores resultados cuanto más precozmente se instauren y con un coste especialmente elevado— imponen la necesidad de instaurar programas de cribado neonatal para un diagnóstico lo más precoz posible y poder instaurar tratamiento incluso de forma presintomática en paciente con entre una y tres copias de *SMN2*.

En España, hasta la fecha, se han realizado o hay programados programas piloto de cribado neonatal en algunas comunidades autónomas, sin alcanzar de forma universal a toda la población (Andalucía, Valencia, Cataluña, y pendiente de puesta en marcha un programa piloto en Aragón). Los datos preclínicos y clínicos indican que un tratamiento precoz será crucial para modular la rápida y progresiva degeneración de las motoneuronas vivas en el AME, especialmente en el tipo 1. Hay fuerte evidencia de que la pérdida irreversible de neuronas en el AME tipo 1 en humanos comienza en el periodo perinatal, con grave denervación en los 3 primeros meses y pérdida de más del 90% de las unidades motoras en los 6 primeros meses de vida<sup>7</sup>.

Estos programas se basan en el uso de técnicas de biología molecular en la sangre seca en los papeles de filtro por diferentes técnicas (PCR o LAMP), con elevadas sensibilidad y especificidad para detectar el número de copias del exón 7 del gen *SMN1* (detectaría el 95% de los pacientes AME, los debidos a delección bialélica). Una prueba de cribado positivo siempre debe ser confirmado en una nueva muestra sanguínea, volvien-

do a demostrar ausencia de gen *SMN1* cuantificando copias del gen *SMN2*, y según estas copias planificar pauta terapéutica siguiendo los protocolos vigentes.

La opinión de expertos recomienda iniciar tratamiento inmediato en pacientes asintomáticos con una copia *SMN2*, en pacientes con dos o tres copias *SMN2*, sean sintomático o asintomáticos, y actitud de seguimiento estrecho a pacientes con cuatro copias *SMN2*<sup>8,9</sup>, aunque en las últimas recomendaciones de la academia norteamericana de genética también recomiendan iniciar tratamiento en los pacientes con cuatro copias del gen *SMN2*. Aunque en las actuales indicaciones de las opciones terapéuticas del Spinraza® y Zolgensma®, marcadas por el Ministerio de Sanidad, y pendiente de publicación de las del Evrysdi®, las indicaciones son más restringidas.

El diagnóstico precoz, a ser posible presintomático, de los pacientes afectados de AME es una urgencia en la práctica médica actual, es fundamental el inicio de terapia lo más precoz posible para evitar la degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, pues el tratamiento no rescata neuronas perdidas, y es fundamental rescatar las neuronas que todavía son viables para tratar de conseguir una mejor evolución y respuesta al tratamiento. Pues la experiencia que se está publicando en los programas de cribado que se han ido implantando, así lo van demostrando, es crítico para alcanzar el máximo beneficio con las terapias un diagnóstico lo más precoz posible, a ser posible en fase presintomática. Establezcamos el código AME: «tiempo es motoneurona»<sup>10,11</sup>.

## LECTURAS RECOMENDADAS

Lectura obligada de consenso del diagnóstico y manejo de la amiotrofia muscular espinal. Estas guías están redactadas previas a la aparición de las opciones terapéuticas, por lo que de su uso van a surgir situaciones no contempladas en la evolución natural de este cuadro:

- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:103-15.
- 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;28:197-207.

Consenso europeo Delphi sobre la indicaciones de la terapia génica:

- Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:38-43.

Consenso Delphi de los mayores expertos españoles sobre las opciones terapéuticas disponibles en España en el momento de la redacción de este escrito y solicitando al Ministerio una actualización a la evidencia actual y de las indicaciones de dichos tratamientos:

- Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari MG, García SE, Fernández-Ramos JA, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia (Engl Ed).* 2022;37:216-28.

## BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Nov 2;6:71. doi: 10.1186/1750-1172-6-71.
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:103-15.
3. Cuscó I, Bernal S, Blasco-Pérez L, Calucho M, Alias L, Fuentes-Prior P, et al. Practical guidelines to manage discordant situations of *SMN2* copy number in patients with spinal muscular atrophy. *Neurol Genet.* 2020;6:e530.
4. Burr P, Reddivari AKR. Spinal Muscle Atrophy. En: National Library of Medicine [en línea] [consultado el 13/01/2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560687/>.
5. Ramos DM, d'Ydewalle C, Gabbeta V, Dakka A, Klein SK, Norris DA, et al. Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment. *J Clin Invest.* 2019;129:4817-31.
6. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Gattinari MG, Espinosa García S, Fernández-Ramos JA, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia (Engl Ed).* 2022;37:216-28.
7. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, *SMN2* copy number, and function. *Ann Neurol.* 2005;57:704-12.
8. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras BT, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5:145-58.
9. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of *SMN2*. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:97-100.

**10.** Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. New-born screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:153.

**11.** Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:38-43.

**12.** Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simods 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;28:197-207.