

Atrofia muscular espinal

María del Mar García Romero⁽¹⁾, Samuel Ignacio Pascual Pascual⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

García Romero MM, Pascual Pascual SI. Atrofia muscular espinal. *Protoc diagn ter pediatr*. 2002;1:179-185.



1. INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad degenerativa de origen genético, en la que se produce degeneración progresiva de las motoneuronas espinales y bulbares, que originan debilidad y atrofia muscular.

La AME se produce por la delección en homocigosis del gen *SMN1*, situado en el locus 5q13 (o de forma mucho más infrecuente por delección en un alelo y mutación en el otro, o por dos mutaciones). El gen *SMN1* codifica la proteína SMN (*Survival Motor Neuron*), que tiene un peso de 38 kDa y se encuentra tanto en el citoplasma como en el núcleo. Se le atribuyen distintas funciones, aunque aún no se comprende bien por qué es de vital importancia. Los pacientes con atrofia muscular espinal tienen al menos 1 copia del gen análogo *SMN2*, que se diferencia del gen *SMN1* en 11 nucleótidos; uno de ellos provoca que la proteína codificada por *SMN2* no incluya al exón 7. La proteína SMN sin exón 7 es más inestable que la SMN. Sin embargo, hay un 10% de proteína producida por *SMN2* que sí incluye al exón 7, siendo responsable de la supervivencia de estos pacientes. Sin ninguna copia de *SMN1* ni *SMN2*, el paciente no sobrevive, ya que la ausencia total de proteína SMN es letal. Existe una correlación entre el número de copias de *SMN2*

y la gravedad de la clínica, de forma que, a más copias de *SMN2*, la forma clínica es más leve.

La forma de herencia es autosómica recesiva, siendo la frecuencia de portadores de 1:38 a 1:70. La incidencia de la enfermedad es de 1/6.000-11.000 recién nacidos vivos. La mayor parte de los pacientes heredan la delección de sus padres, estando descritas solo un 2% de delecciones de novo y un 3-4% de mutaciones.

Existen otras formas de atrofia muscular espinal no asociadas al gen *SMN1*, también de origen genético y con degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular, en muchos casos con otros síntomas también asociados. Son mucho más infrecuentes que la atrofia muscular espinal ligada a SMN. Dos ejemplos son el SMARD1 (AME con distrés respiratorio tipo I, asociado a mutaciones en el gen *IGHMBP2*) y la hipoplasia pontocerebelosa tipo 1 (PCH1), que combina AME con encefalopatía severa, por mutación en *VRK1*.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro fenotípico de la AME es en realidad un continuo de formas graves a formas leves. La división en tipos de AME se realiza por la

clínica, de manera que se clasifican según el hito motor máximo que alcancen (Tabla 1). Todos los pacientes con AME tienen delección de ambas copias de *SMN1* (o mutación), pero obligadamente deben tener 1 o más copias de *SMN2*, siendo el número de copias variable. A más número de copias, menor gravedad de la enfermedad. La clínica común es debilidad global de predominio proximal, tanto de tronco como de extremidades, con afectación bulbar y afectación respiratoria. A la exploración presentan arreflexia, con frecuentes fasciculaciones linguales. La musculatura extraocular está preservada y no hay afectación de la inteligencia.

2.1. Tipo I

Los pacientes con AME tipo I presentan debilidad proximal que afecta a las extremidades inferiores más que a las superiores. El hito motor máximo alcanzado es el sostén cefálico, no siendo capaces de lograr sedestación independiente. La exploración es muy llamativa, ya que presentan escaso sostén cefálico, postura en libro abierto por la gran hipotonía y arreflexia. El tórax es campaniforme y

la respiración es paradójica por la debilidad de músculos intercostales. La debilidad bulbar produce dificultades de la deglución, y la denervación produce fasciculaciones linguales. El nivel cognitivo es normal. Tienen habitualmente 2 copias de *SMN2*, pudiendo tener también 1 o 3. Las formas más graves de la enfermedad (AME tipo IA o AME tipo 0) se desarrollan ya intraútero, con clínica muy grave al nacimiento y supervivencia muy reducida (días o semanas, habitualmente). Suelen tener contracturas articulares y diplejía facial, necesitando soporte respiratorio precoz. Las formas tipo IB y IC se diagnostican en las primeras semanas o meses de vida, por lo que es fundamental que el pediatra de Atención Primaria esté familiarizado con la enfermedad, para realizar derivación urgente al especialista. La supervivencia de la enfermedad, según su historia natural, es menor a 2 años en el 68% de los casos y menor a 4 años en el 82% de los casos. Sin embargo, en este momento, existen tratamientos modificadores de la enfermedad que prolongan la supervivencia y mejoran la función motora. La efectividad de estos depende de que se inicien pronto, por lo que es fundamental un diagnóstico precoz.

Tabla 1. Clasificación de la AME

Tipo AME	Subtipo	Nombre propio	Edad de inicio	Supervivencia	Hito motor	Proporción del total
I	IA	Werdnig-Hoffman	Prenatal	<6 meses	Ninguno	60%
	IB		0-3 meses	<2 años	No se sientan	
	IC		3-6 meses			
II		Dubowitz	6-18 meses	70% vivos a los 25 años	Se sientan, pero no caminan	27%
III	IIIA	Kugelberg-Welander	18 meses a 3 años	Casi normal	Llegan a caminar	12%
	IIIB		>3 años			
IV			>21 años	Normal	Normal	1%

2.2. Tipo II

El inicio de los síntomas se produce entre los 6 y los 18 meses. El hito motor máximo alcanzado es la sedestación estable, no llegando a mantenerse de pie ni a deambular. Presentan debilidad progresiva de predominio proximal, hipotonía y arreflexia. A medida que crecen desarrollan deformidades esqueléticas, principalmente escoliosis, que complica la enfermedad al producir un patrón restrictivo pulmonar, contracturas articulares y luxación de caderas. El nivel cognitivo es normal o incluso por encima de la media. La supervivencia está reducida, siendo la causa de mortalidad más frecuente las complicaciones respiratorias. La supervivencia a los 25 años es del 68,5%. Tienen 2 o 3 copias de *SMN2*, excepcionalmente 4 o más.

2.3. Tipo III

El inicio de los síntomas es más tardío, a partir de los 18 meses. El hito motor máximo alcanzado es la deambulación. La función motora es muy variable en este grupo, ya que coexisten pacientes de diagnóstico muy temprano, que habitualmente pierden la marcha (forma IIIA), con pacientes de diagnóstico más tardío (forma IIIB). Presentan debilidad progresiva de predominio proximal, con bastante menor afectación respiratoria que en los tipos I y II. La esperanza de vida no varía demasiado de la media, salvo en circunstancias de mayor gravedad respiratoria. Tienen 3 o 4 copias de *SMN2*, excepcionalmente más.

2.4. Tipo IV

Es una forma tardía, del adulto, más parecida a una miopatía o neuropatía en su presentación clínica.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: la herramienta fundamental para el diagnóstico de la AME es la exploración física. Ante un lactante con hipotonía, debemos explorar los datos que nos guíen hacia una enfermedad neuromuscular, que son los casos donde tenemos que sospechar atrofia muscular espinal.

	Hipotonía de origen central	Atrofia muscular espinal
Debilidad	No	Sí
Reflejos osteotendinosos	Normales o exaltados	Ausentes
Atrofia muscular	No	Sí (puede que al inicio no sea aún evidente)
Fasciculaciones	No	Sí
Afectación del SNC (retraso en el desarrollo, epilepsia...)	Habitualmente sí	No

Estudios bioquímicos: la creatina-fosfoquinas (CPK), de origen muscular, suele estar algo elevada, de 2 a 4 veces por encima del valor normal.

Estudio electrofisiológico: muestra disminución de las amplitudes del potencial de acción motor compuesto (CMAP) con normalidad de la velocidad de conducción motora y normalidad de los potenciales sensitivos. El patrón electromiográfico es de denervación.

Biopsia muscular: muestra un patrón neurógeno con atrofia de fibras de tipo I y II, y con fibras hipertrofiadas de tipo I.

Estudio genético: la confirmación de la enfermedad se realiza mediante el estudio genético. La prueba de elección es el análisis cuantitativo de *SMN1* y *SMN2* utilizando las técnicas MLPA (*Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification*),

qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) o NGS (*Next Generation Sequencing*). En el 96% de los pacientes, la AME se produce por delección en homocigosis de los exones 7 y 8 del gen *SMN1*, o bien solo del exón 7. Si la clínica es compatible, pero únicamente se detecta delección en heterocigosis, debe realizarse secuenciación del *SMN1* restante para buscar mutaciones. En el caso de que no se detecte delección de ninguna de las dos copias, se deben valorar diagnósticos alternativos, ya que el diagnóstico de la AME es mucho más improbable. El consejo genético es muy importante, informando a los padres portadores de la posibilidad de tener un niño con AME en un futuro embarazo (25% en cada nuevo embarazo).

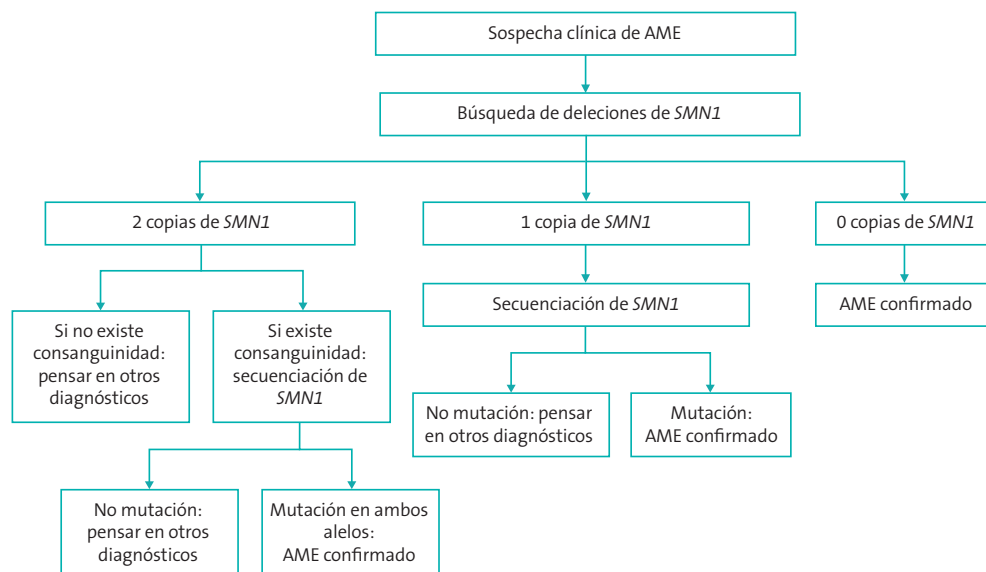
4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

El algoritmo diagnóstico ante sospecha de AME es el siguiente (Figura 1):

Ante un lactante con hipotonía, debilidad proximal, habitualmente sin afectación facial, pero con afectación bulbar, con tórax campaniforme y respiración paradójica, se debe realizar estudio genético. No es necesario iniciar el estudio con otras pruebas complementarias si la exploración física es muy sugestiva. Las pruebas complementarias descritas previamente sí son necesarias en el diagnóstico diferencial de pacientes con AME tipo II y III, donde la clínica puede solaparse con miopatías o polineuropatías.

El diagnóstico diferencial es fundamental, se debe establecer con otras patologías de origen neuromuscular (lesiones medulares, otras formas de AME, neuropatías, patologías de la unión neuromuscular y miopatías) y con afectaciones del sistema nervioso central que generen hipotonía, como el síndrome de Prader-Willi.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante sospecha de AME



5. TRATAMIENTO

La mortalidad de la AME según su evolución natural es muy alta, habiendo mejorado la calidad de vida y la supervivencia gracias a dos grandes hitos: el soporte respiratorio y las terapias modificadoras de la enfermedad. Los consensos multidisciplinarios de tratamiento han permitido optimizar el cuidado y seguimiento de estos pacientes. Los objetivos del tratamiento se establecen con base en la capacidad motora de los pacientes, dividiéndolos en “non sitters” (aquellos que no son capaces de sentarse), “sitters” (aquellos que sí se mantienen sentados) y “walkers” (aquellos que pueden caminar).

5.1. Tratamientos de soporte

Tratamiento rehabilitador: el objetivo es prevenir y tratar la escoliosis, la luxación de caderas y las contracturas, así como tratar la debilidad muscular.

Tratamiento ortopédico: se debe tratar la escoliosis cuando esta aparece, recomendándose el uso de corsés cuando existen más de 15-20° de angulación y valorando cirugía cuando se superan los 50°. No existe consenso en cuanto a la necesidad de cirugía de caderas cuando estas se luxan. Las contracturas se deben intervenir solo en el caso de dolor. Se deben prevenir las fracturas óseas, en general producidas por osteoporosis e hipovitaminosis D.

Tratamiento nutricional, digestivo y deglutorio: se debe asegurar una adecuada nutrición, con aportes adecuados de vitamina D y calcio. Valorar la necesidad de sonda de gastrostomía en casos de incapacidad deglutoria adecuada. Se debe tratar también el estreñimiento, frecuente en estos niños.

Tratamiento respiratorio: se recomienda valorar a los pacientes con pulsioximetría y capnografía, utilizándose medidas de soporte de la vía aérea y ventilatorias de forma precoz. Esto incluye fisioterapia respiratoria, aparatos de insuflación-exsuflación mecánicos (“tosedores”) y ventilación no invasiva. El uso de traqueostomía se puede considerar si la ventilación no invasiva no es suficiente, aunque se debe valorar en conjunto con el estado del paciente, pronóstico y calidad de vida.

Suplementos y vacunaciones: se recomienda vacunar de la gripe estacional y neumococo. Se recomienda el uso de vitamina D y calcio en casos de osteopenia, así como bifosfonatos.

5.2. Tratamientos modificadores de la enfermedad

Fármacos que no han demostrado eficacia:

Los siguientes fármacos se han probado en pacientes con AME y no han mostrado diferencias significativas entre el placebo y el fármaco: creatina, fenilbutirato, gabapentina, hormona liberadora de tiotropina, hidroxiurea y la combinación de ácido valproico con l-acetil-carnitina. Los agonistas beta adrenérgicos (albuterol, salbutamol) han resultado prometedores en estudios abiertos, aunque no existen ensayos controlados con placebo. No obstante, es frecuente su uso en los pacientes con AME tipo II.

Fármacos que modifican la enfermedad:

- Nusinersen (Spinraza®): es un oligonucleótido antisentido que permite la inclusión del exón 7 del *SMN2*, generando así más cantidad de proteína funcional SMN. La administración se realiza por vía intratecal me-

diente punción lumbar (con 4 dosis de carga en 2 meses y dosis posteriores cada 4 meses), siendo muy bien tolerado, con escasos efectos adversos. Su uso está aprobado en España desde mayo de 2018. El curso de la enfermedad ha cambiado desde su aprobación, encontrando en la actualidad pacientes con AME tipo I que no solo sobreviven más allá de los 2 años esperables, sino que además llegan a mejorar su función motora, pudiendo algunos de ellos mantenerse sentados, e incluso mantenerse de pie con apoyo. Ha demostrado también mejorar la ventilación y la calidad de vida. El aumento de supervivencia de estos pacientes también ha provocado que aparezcan nuevas complicaciones que antes no se llegaban a ver, ya que los pacientes fallecían antes, como escoliosis precoces, siendo uno de los desafíos más importantes que afrontar en este momento. Los pacientes con AME tipo II y III experimentan también mejoras en la fuerza, ventilación y en la calidad de vida. El efecto es mayor en los casos en los que se inicia antes el tratamiento, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental. Las mejoras más espectaculares se consiguen en pacientes en los que se inicia el tratamiento antes de la aparición de síntomas. En el estudio Nurture, con 25 pacientes presintomáticos tratados cada 4 meses con Nusinersen, 23 de los 25 pacientes lograron caminar de forma independiente.

- **Risdiplam (Evrysdi)®**: es una pequeña molécula que modula el *splicing* del pre-RNAm de *SMN2*, aumentando los niveles de SMN. La posología es oral diaria, mejorando la supervivencia, función motora y respiratoria. Su uso, pendiente de aprobación en España en el momento de escribir este documento,

sí se ha aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en pacientes presintomáticos y en pacientes con AME I, AME II y III. Se perfila como buena alternativa terapéutica en pacientes en los que la vía intratecal no es posible o es tan dificultosa que puede poner en riesgo la continuidad del tratamiento con nusinersen. No se han descrito efectos adversos relevantes.

- **Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®)**: es una terapia de inclusión del gen *SMN1*, que se transporta al sistema nervioso mediante un vector viral (virus adenoasociado serotipo 9, h'AAV9). La posología es mediante una única inyección intravenosa. Ha demostrado mejoras significativas en la supervivencia, función motora y respiratoria. Su uso está aprobado en España desde 2022, en dos situaciones: pacientes presintomáticos con 2 copias de *SMN2* de hasta 6 semanas de edad; y pacientes sintomáticos, AME de tipo I, con 2 o 3 copias de *SMN2*, menores de 9 meses de edad y con un peso inferior a 13,5 kg. Tras la administración del fármaco se prevé una respuesta inmunitaria a la cápside del AAV9. Esto puede provocar un aumento de las transaminasas hepáticas. Los pacientes reciben tratamiento corticoideo por este motivo. Se debe realizar un seguimiento clínico y analítico los primeros meses para detectar posibles efectos secundarios.

En el momento de escribir este documento se están iniciando programas de cribado neonatal en distintos puntos del país, aunque aún no es universal. El cribado neonatal de esta enfermedad, que se puede hacer mediante sangre seca, al igual que el programa de detección de metabolopatías, permitirá iniciar un tratamiento

específico de forma precoz en los pacientes, siendo en estas situaciones en las que los resultados encontrados son los mejores.

5.3. Otras consideraciones

A pesar de que el curso clínico de esta enfermedad ha cambiado completamente las expectativas de supervivencia y calidad de vida, la AME continúa sin tener un tratamiento curativo. Los pacientes mejoran, pero mantienen sintomatología, en muchos casos, muy importante. Por esto se debe contemplar la posibilidad de no iniciar tratamientos en casos de especial gravedad, o no ser agresivos en los casos de episodios agudos, como infecciones respiratorias. Es necesario individualizar y valorar las posibilidades con los pacientes y sus familias, e informar de los objetivos esperables con los tratamientos disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Darras BT, Markowitz JA, Monani UR, De Vivo DC. Spinal Muscular Atrophies. En: Darras BT, Jones HR Jr, Ryan MM, De Vivo DC. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence. A Clinician's approach. Second Edition. London: Elsevier; 2015.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, *et al.*, for the ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile onset spinal muscular atrophy. *New Engl J Med.* 2017;377:1723-1732.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, *et al.*, for the SMA Care Group. 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.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, *et al.* Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New Engl J Med.* 2017;377:1713-1722.
- Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11:442-452.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, *et al.*, for the CHERISH Study Group. Nusinersen versus sham control in later onset spinal muscular atrophy. *New Engl J Med.* 2018;378:625-635.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, *et al.* for the SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28:103-115.
- Singh RN, Ottesen EW, Singh NN. The first orally delivered small molecule for the treatment of spinal muscular atrophy. *Neurosci Insights.* 2020; 15:1-11.

