

## AMIOTROFIAS ESPINALES

Otras denominaciones: amiotrofia espinal de tipo I, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, amiotrofia espinal de tipo II, amiotrofia espinal de tipo III, enfermedad de Kugelberg-Welander, amiotrofia espinal de tipo IV, AME (amiotrofia espinal), SMA (spinal muscular atrophy).

### **¿Cuáles son las últimas novedades sobre las amiotrofias espinales ligadas al cromosoma 5?**

Para desempeñar su función en la célula, la proteína SMN (Survival Motor Neuron) se interrelaciona con numerosas proteínas asociadas. El equipo de G. Dreyfuss (Universidad de Pennsylvania) ha demostrado, a finales de mayo de 2001, que la SMN sólo se asocia eficazmente a estas proteínas si algunas de ellas son objeto de un marcaje químico preciso. Este marcaje requiere la presencia de vitaminas, en particular ácido fólico y vitamina B12. En cualquier caso, la administración de vitaminas no puede ser considerada como tratamiento curativo de la amiotrofia espinal infantil. Está desaconsejado el consumo indiscriminado de suplementos vitamínicos.

La AFM y la Universidad de Pensilvania han firmado un acuerdo de colaboración durante cinco años en el marco de un programa de investigación sobre el gen SMN.

Recientemente, el equipo de Ann Kato (Ginebra) ha probado que el GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor), factor de crecimiento y supervivencia de las neuronas, previene su degeneración y determina una sobreexpresión de las moléculas antiapoptóticas NAIP (Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein) y XIAP (X-linked Inhibitor of Apoptosis) en ratas que habían sufrido una lesión unilateral del nervio ciático. El gen NAIP codifica una proteína que impide la muerte celular programada de las neuronas (apoptosis). Las deleciones de este gen, próximo al SMN, están presentes en un 80% de los niños afectados por la forma de tipo I y en una minoría de los niños afectados por los tipos II y III. La gravedad de la enfermedad parece estar relacionada con el grado de la anomalía del gen NAIP. Nuevos modelos animales servirán para el estudio de la acción del GDNF, cuyos resultados merecen atención en el futuro.

Se ha desarrollado un quinto modelo en ratones en el que las células musculares presentan el gen SMN desprovisto tan sólo del exón 7.

En Francia (Robert Debré y Nécker, en París y Rouen) es posible la detección de los heterocigotos en familias que tienen enfermos con AME. Se han validado varias técnicas. La mejor información y coordinación de los equipos médicos permite generalizar el acceso a estas técnicas de detección.

### **¿Cuáles son las últimas novedades sobre los ensayos terapéuticos?**

La evaluación de la eficacia de las moléculas en las enfermedades neurológicas degenerativas tropieza con la falta de reproducibilidad de los métodos de valoración de la fuerza muscular y con la gran variabilidad interindividual de la evolución de la enfermedad.

Un estudio norteamericano realizado sobre 84 adultos con AME de tipo II o III no ha demostrado que un tratamiento de 12 meses con gabapentina (derivado del GABA utilizado en el tratamiento de la epilepsia) haya tenido un efecto beneficioso sobre la fuerza muscular, la función respiratoria o el estado general.

Todavía no se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico italiano sobre el efecto de la gabapentina en 120 enfermos con AME de tipo II ó III, de edades comprendidas entre los 5 y los 60 años.

Según los resultados de un estudio piloto realizado en Inglaterra con 13 pacientes con AME de tipo II o III, de edades entre los 5 y los 21 años, el salbutamol parece producir un efecto favorable sobre la fuerza muscular, la capacidad vital y el peso corporal, sin que se modifique la valoración funcional general.

Otro estudio piloto, realizado con carnitina (un transportador de los ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias) en 23 pacientes con AME de tipo I y 24 con AME tipo II, ha puesto de manifiesto una reducción de la frecuencia de las infecciones pulmonares, así como una sensación de mayor bienestar.

Un grupo de investigadores norteamericanos han llevado a cabo un estudio piloto sobre la hormona TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) administrada de forma intravenosa a 9 niños de entre 4 y 8 años con AME de tipo II o III durante 29 días (a 6 se les ha administrado la TRH, mientras que a los 3 restantes se les administró un placebo). Tanto

la fuerza muscular como la velocidad de conducción del nervio peroneo mejoraron de forma significativa. Este resultado debe ser confirmado con un ensayo que incluya a un mayor número de pacientes.

La sociedad Trophos ha realizado un proyecto de cribado de alto rendimiento de grandes colecciones químicas sobre preparaciones de cultivo de motoneuronas, con la finalidad de descubrir nuevas moléculas activas.

### **¿Qué son las amiotrofias espinales?**

Trastorno hereditario de las neuronas motoras espinales y bulbares que causan atrofia y debilidad musculares, usualmente de forma simétrica y proximal, con predominio de extremidades inferiores y estando respetada la musculatura facial y el intelecto. Las amiotrofias espinales son enfermedades neuromusculares hereditarias de transmisión autosómica recesiva. Se estima su prevalencia en un caso de cada 6.000 a 10.000 nacimientos.

Su causa es la degeneración de algunas células nerviosas (motoneuronas) de la médula espinal: los nervios motores de los músculos se dañan y mueren, los órdenes del movimiento ya no llegan a los músculos, que, inactivos, se debilitan, se atrofian y se retraen.

### **ETIOLOGIA**

La etiología es genética, monogénica, autosómica recesiva. El locus génico está situado en el cromosoma 5 (5q 12.2 -13.3). La alteración más frecuente es la delección del gen SMNt (eventualmente ampliada al gen vecino NAIP), siempre en situación de homocigosidad (doble copia alterada).

Se distinguen dos tipos: las amiotrofias espinales proximales (son las más frecuentes y afectan sobre todo a las raíces de los miembros) y las amiotrofias espinales distales (bastante menos habituales, afectan en mayor medida a los músculos de las extremidades).

Entre las amiotrofias espinales proximales se distinguen de modo clásico las formas siguientes:

La **atrofia muscular espinal de tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)** se presenta in útero y se vuelve sintomática más o menos a los 6 meses de edad. Los

lactantes afectados tienen hipotonía (muchas veces notable ya al nacimiento), hiporreflexia, fasciculaciones linguales y una dificultad pronunciada para succionar, tragar y, a la larga, respirar. La muerte, normalmente debida a una insuficiencia respiratoria, sucede durante el primer año en el 95% de los casos y antes de los 4 años en todos.

En la **atrofia muscular espinal de tipo II (intermediata)**, los síntomas suelen manifestarse entre los 3 y los 15 meses de vida; < 25% de los niños afectados aprenden a sentarse y ninguno camina ni gatea. Los niños presentan debilidad muscular flácida y fasciculaciones, que puede ser difícil de ver cuando son pequeños. Los reflejos osteotendinosos profundos están ausentes. Puede existir disfagia. La mayoría de los niños están confinados a una silla de ruedas a los 2 o 3 años. El trastorno normalmente es mortal durante los primeros años de vida, muchas veces a raíz de las complicaciones respiratorias. Sin embargo, su progresión puede detenerse de manera espontánea y dejar al niño con una debilidad permanente no progresiva y un elevado riesgo de escoliosis grave y sus complicaciones.

La **atrofia muscular espinal de tipo III (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander)** suele manifestarse entre los 15 meses y los 19 años. Sus hallazgos son semejantes a los del tipo I, pero su progresión es más lenta y la esperanza de vida, más larga; algunos pacientes tienen una expectativa de vida normal. Algunos casos familiares son secundarios a defectos en enzimas específicas (p. ej., la deficiencia de hexosaminidasa). La debilidad y la consunción simétrica progresan desde las zonas proximales a la distales y son más evidentes en las piernas, comenzando en el cuádriceps y en los flexores de la cadera. Más tarde se afectan los brazos. La expectativa de vida depende de la aparición de complicaciones respiratorias.

La **atrofia muscular espinal de tipo IV** puede ser recesiva, dominante o ligada al cromosoma X, su comienzo tiene lugar en el adulto (30 a 60 años) y tanto la debilidad muscular proximal como la consunción progresan lentamente. Puede ser difícil distinguir este trastorno de la [esclerosis lateral amiotrófica](#), que afecta sobre todo las neuronas motoras inferiores.

Se trata, en realidad, de distintas formas de una misma enfermedad.

### ¿Cómo se manifiestan?

Las amiotrofias espinales proximales se caracterizan por la debilidad (parálisis) y la degeneración (atrofia) precoces de los músculos de la pelvis, de los hombros, del tronco y de los miembros (brazos y piernas). Los movimientos de estos músculos se vuelven difíciles o imposibles.

De acuerdo con la edad de inicio, las primeras dificultades motoras pueden manifestarse por la imposibilidad de adquirir la capacidad para mantenerse sentado, escasa gesticulación espontánea, incapacidad para la adquisición de la marcha, dificultades para mantener erguida la cabeza, etc.

En sus formas más graves el diafragma se paraliza, lo que exige una precoz ventilación asistida.

### **¿Cómo se realiza el diagnóstico?**

En el 95 % de los casos es posible realizar el diagnóstico de las amiotrofias espinales proximales mediante un análisis del ADN, a partir de una simple muestra de sangre o incluso de saliva. Esto permite confirmar el diagnóstico y evitar la biopsia muscular.

### **¿Cómo evolucionan?**

La evolución de las amiotrofias espinales proximales es variable y es difícil pronosticar su evolución. No obstante, cuanto más precoz es su inicio (desde el nacimiento o durante los primeros meses de vida) más grave es su pronóstico.

Cualquiera que sea la gravedad de la afectación neurológica, su evolución espontánea sin tratamiento ortopédico conduce a deformaciones (escoliosis, flexum, etc.) que se hacen dolorosas y afectan a la calidad de vida. Por esta razón, es fundamental un tratamiento adaptado.

### **¿Qué se puede hacer?**

En cuanto se establece el diagnóstico debe realizarse un seguimiento y un tratamiento de la función respiratoria y del aparato locomotor (huesos y músculos) mediante fisioterapia y aparatos, prestando atención al dolor, así como un tratamiento nutricional. Estos tratamientos deben ser regulares y permanentes. Permiten limitar o prevenir algunas consecuencias de la enfermedad. El apoyo psicológico y socio educativo sirve para que, a pesar de la enfermedad, el niño o el adulto afectado y su familia vivan del mejor modo posible.

Conocer la anomalía genética causante de esta enfermedad permite proporcionar un consejo genético y hace posible el diagnóstico prenatal.

## Tratamiento

- Tratamiento de sostén
- Nusinersen

No existe curación. El tratamiento de las atrofas musculares espinales es principalmente sintomático.

La fisioterapia, las ortesis y los aparatos especiales pueden beneficiar a los pacientes con una enfermedad estacionaria o de progresión lenta al prevenir la escoliosis y las contracturas. Los dispositivos de adaptación al alcance de los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales permiten mejorar la independencia de los niños y sus cuidados personales al capacitarles para comer por sí solos, escribir o utilizar un ordenador.

Nusinersen es un nuevo oligonucleótido anti sentido que modula el empalme del preRNA mensajero del gen de la neurona motora de supervivencia 2 (*SMN2*); este medicamento puede mejorar marginalmente la función motora y retrasar la aparición de discapacidad y la muerte.

## ¿Cuáles son sus causas y cuál es el estado actual de la investigación?

Los diferentes tipos de amiotrofias espinales proximales se deben siempre a las anomalías de un mismo gen localizado en el cromosoma 5 (región 5q12.2-13.3). Este gen codifica la proteína SMN (Survival MotoNeuron).

En los enfermos con amiotrofia espinal la expresión de la proteína SMN se reduce acusadamente en las motoneuronas de la médula espinal. La gravedad de los síntomas está en gran medida relacionada con la cantidad de proteína SMN en las células. Cuanto menor sea ésta, más grave será la enfermedad.

Desde 1996 sabemos que la SMN participa en los mecanismos moleculares que permiten fabricar proteínas a partir de las informaciones codificadas por el ADN. Sin embargo, todavía no se ha podido determinar con precisión su función o sus funciones, ni los mecanismos que conducen a la degeneración de las motoneuronas de la médula espinal.

Una de las líneas terapéuticas podría consistir en provocar una sobre activación de una copia del gen (siempre presente en todas las formas de amiotrofia espinal) para conseguir que produzca la mayor cantidad posible de proteína SMN. Actualmente se

están estudiando numerosas sustancias con el fin de seleccionar aquéllas susceptibles de estimular de manera eficaz la producción de SMN por medio de esta copia del gen. Sin embargo, todavía no se sabe si es preciso actuar sobre las neuronas o en las fibras musculares.

Tras los trabajos de un equipo de investigadores norteamericanos, la terapia celular también despierta esperanzas. En efecto, los resultados de un ensayo de terapia celular en ratones que presentaban una enfermedad cercana a la amiotrofia espinal son esperanzadores para conservar la posibilidad de aplicar este tratamiento en la enfermedad humana.

Se han desarrollado varios modelos animales (ratones modificados genéticamente para reproducir la amiotrofia espinal humana), que permitirán alcanzar un mejor conocimiento de las consecuencias de la anomalía de la proteína SMN y serán de utilidad para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

## **Conceptos clave**

Si los lactantes y los niños tienen atrofia muscular y debilidad flácida inexplicables, evaluarlos para atrofias musculares espinales.

El EMG muestra denervación muscular.

Utilizar las pruebas genéticas para confirmar la presencia y el tipo de atrofia muscular espinal.

Derivar a los pacientes a fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, que pueden ayudar a los pacientes a aprender a funcionar de forma más independiente.

Nusinersen, un nuevo medicamento, puede mejorar marginalmente la función motora y retrasar la aparición de discapacidad y la muerte.