

Cribado Neonatal en la Atrofia Muscular Espinal

Ubicación: Hoofddorp, Países Bajos

Título: Detección de recién nacidos con atrofia muscular espinal

Fecha: 10-12 de mayo de 2019

Organizadores: Dr. E. Tizzano (España) y Dr. L. Servais (Bélgica)

Traducciones de este informe por:

Holandés por:

Finlandés por:

Francés por:

Italiano por:

Polaco por:

Ruso por:

Español por: FundAME

Participantes: Arthur Burghes (EEUU), Enrico Bertini (Italia), François Boemer (Belgica), Tamara Dangouloff (Francia/Belgica), Mencia de Lemus (España), Wildon Farwell (EEUU), Mikael Hjort (Finlandia), Olga Germanenko (Rusia), Ksenija Gorni (Suiza), Mickaël Hiligsmann (Holanda), Imran Kausar (Reino Unido), Wolfgang Mueller-Felber (Alemania), Laetitia Ouillade (Francia), Kasper Rucinski (Polonia), Laurent Servais (Francia/Belgica), Danilo Tiziano (Italia), Eduardo Tizzano (España), Philip Young (Reino Unido).

El 244º taller de ENMC se realizó del 10 al 12 de mayo de 2019 y reunió a representantes de pacientes y expertos neuromusculares de Europa y Estados Unidos para analizar el cribado neonatal (NBS) de atrofia muscular espinal (AME). El objetivo de este taller fue sintetizar la información actualmente disponible sobre aspectos técnicos, éticos, económicos y prácticos de NBS, e identificar la brecha en nuestro conocimiento actual de identificación de pacientes y comunicación de diagnóstico y tratamiento después del NBS.

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno genético con transmisión autosómica

recesiva, que se caracteriza por la degeneración de la neurona motora alfa en la médula espinal. Esta es la principal causa genética de mortalidad infantil y durante mucho tiempo se ha considerado una enfermedad incurable. La AME se clasifica en tres tipos principales según el inicio y los hitos alcanzados, en el tipo I (forma más severa, nunca logran sentarse), tipo II (nunca logran caminar) y tipo III (caminantes, pero pierden la deambulacion más adelante en la vida). El SMN1 es el gen responsable en todos los tipos de AME y más del 90% de los casos de AME muestran ausencia de ambas copias del gen. Un gen parálogo altamente homólogo, el SMN2, se considera un modificador del fenotipo y el número de copias (de 1 a 5) se correlaciona bien (pero no absolutamente) con los fenotipos¹.

Recientemente, dos publicaciones que describen dos estrategias exitosas de tratamiento se han publicado consecutivamente en el New England Journal of Medicine^{2,3}. Esto sucede en el contexto de varios otros ensayos prometedores que sugieren que la cara de la enfermedad definitivamente está cambiando.

El único tratamiento actualmente aprobado para la AME es Nusinersen (Spinraza®) de Biogen, que fue aprobado por la EMA el 1 de junio de 2016. Otros medicamentos en desarrollo clínico están presentes: Zolgensma de Avexis-Novartis (aprobado por la FDA, en revisión en Europa) y el RG7916 de Roche.

Todos los datos hasta ahora convergen para mostrar que cuanto antes sea el tratamiento, más eficiente. Desde este punto de vista, el tratamiento pre-sintomático es mucho más eficiente que el tratamiento post-sintomático según lo evaluado por los datos del ensayo clínico Nurture en bebés pre-sintomáticos y las primeras experiencias en el campo.

Además, los criterios de consenso⁴ para incluir la AME en los programas de NBS prácticamente se cumplen⁸ y varios programas de NBS están en curso⁵⁻⁷.

Durante el taller, se presentaron los diversos programas NBS para la AME en curso o en preparación, así como sus diferentes modalidades (método, apoyo, consentimiento de los padres, circuito de detección).

Representantes de compañías farmacéuticas presentaron sus datos sobre tratamientos y ensayos actuales en pacientes pre-sintomáticos. Se discutió el aspecto médico-económico de la NBS y el tratamiento pre-sintomático, así como una visión ética del NBS con la presentación de estudios sobre la visión del NBS en la población general.

Las asociaciones de padres y pacientes el acceso al tratamiento y ensayos en sus respectivos países, progreso en NBS y sus expectativas de NBS. También expresaron sus

expectativas sobre la comunicación médica que se realiza alrededor de la enfermedad, ya sea pre o post sintomática. Los representantes de pacientes también señalaron la importancia de la implicación de los padres en la toma de decisiones sobre tratar la enfermedad. Propusieron la idea de emitir recomendaciones y directrices para los países que deseen desarrollar NBS.

El tema del tratamiento y más específicamente el tiempo requerido para tratar de acuerdo con el número de copias es importante y requiere más evidencia. Se han establecido grupos de trabajo para proporcionar los datos necesarios para estas decisiones. Esto incluye el trabajo sobre la cuantificación del número de copias, la literatura sobre pacientes con 4 copias de SMN2, pero también sobre recomendaciones sobre buenas prácticas para NBS y la creación de un registro europeo de pacientes identificado por NBS.

1. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28(3):208-215.
2. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-1732.
3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-1722.
4. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization*. 1968.
5. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:124-129.e121.
6. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(6):608-613.
7. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2019.

8. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *European journal of human genetics : EJHG*. 2019.