

El cribado neonatal en el futuro de niños con atrofia muscular espinal

Neonatal screening in the future of children with spinal muscle atrophy

José M. Millán¹ <https://orcid.org/0000-0002-7211-9129>

Elayne Esther Santana Hernández^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

¹Hospital Universitario de la Fe. Valencia, España.

²Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Cuba.

*Autor para la correspondencia: elsantana@infomed.sld.cu

Recibido: 19/05/2021

Aprobado: 04/06/2021

El desarrollo de la tecnología aplicada a la genética molecular brinda posibilidades diagnósticas y terapéuticas impensables pocos años atrás. La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad que se caracteriza por degeneración progresiva de neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, lo que causa debilidad simétrica y atrofia muscular, principalmente en los músculos proximales de las extremidades. Se reporta una incidencia de 1:6000 a 1:10000 nacimientos, una frecuencia de portadores de 1:34 a 1:60 y en Cuba, la frecuencia estimada de AME tipo I es de 1:28000 nacidos vivos. Se considera la principal causa de mortalidad neonatal debido a una enfermedad hereditaria.^(1,2) La atrofia muscular espinal 5q (la forma más frecuente, 95 %) se debe a la mutación o delección homocigota del exón 7 en el gen SMN1, ubicado en la región

5q13 del genoma. Esta falla dificulta los procesos de maduración del ARN mensajero, para la síntesis de la proteína SMN1. Existen dos copias del gen SMN: SMN1 (copia telomérica) y SMN2 (copia centromérica). El gen SMN2 puede dar lugar hasta un 10 % de proteína funcional, por lo que existe cierta relación entre el tipo clínico de AME y el número de copias de SMN2.⁽²⁾

Diversos estudios demuestran que el tratamiento precoz modifica la evolución clínica de la enfermedad, y mientras más tempranamente se diagnostica y se trata el enfermo, mejores son los resultados. Recientemente, fueron autorizados tres tratamientos específicos para la enfermedad: un oligonucleótido antisentido (*nusinersen*) y una pequeña molécula (*risdiplam*) -ambos favorecen la inclusión del exón 7 de SMN2- y el tercero basado en la introducción del gen SMN1 mediante terapia génica (*Onasemnogenebeparvovec*).

Por la implicación que tiene el diagnóstico precoz en la indicación del tratamiento en el momento oportuno y, por tanto, en la evolución clínica, se desarrolla en estos momentos en Valencia, España, un proyecto en el que ya se ha comprobado que se puede discernir entre casos con una o dos copias y casos sin copias de SMN1, debido a la delección homocigótica del exón 7. La determinación con el ADN extraído de 3,2 mm de sangre seca de la “tarjeta de cribado neonatal” es analizada para determinar la presencia del exón 7 de SMN1 mediante un ensayo multiplex, basado en la reacción de cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real, con cebadores específicos.

El diseño del estudio incluyó realizar un cribado neonatal durante un año en una comunidad de 5.000.000 de habitantes, con el fin de detectar casos de AME antes de la presentación de síntomas, los que puedan recibir, a continuación, tratamiento en el Servicio de Pediatría, en la sección de enfermedades neuromusculares, con *nusinersen* (único comercializado en la actualidad en España) y luego ser seguidos para evaluar su evolución clínica. En consulta se ofrecerá el asesoramiento genético y estudio de portadores a los padres. Los resultados preliminares reportan la identificación presintomática de cuatro niños con AME (la confirmación de la sospecha del cribado se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular, del Hospital Universitario de la Fe en Valencia, España).^(3,4)

Como resultado final, se espera brindar la posibilidad de alargar la vida de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal y que los niños diagnosticados mediante el tamizaje y gracias a la terapia precoz, logren desarrollar sus actividades motoras e, incluso, la deambulación. El estudio abre una esperanza, sobre todo, para las familias que han tenido que lamentar niños fallecidos por esta enfermedad, en tanto se han alcanzado resultados alentadores en el poco tiempo que se ha realizado y esto ocurre en un momento en que la comunidad científica busca de forma constante tratamientos para modificar mutaciones letales como esta, y con ellos cambiar la evolución de algunas enfermedades. En el futuro se podrá brindar asesoramiento genético que incluya la posibilidad de estos tratamientos a los afectados.

En los países en vías de desarrollo, el aspecto económico de la terapia para la AME es un elemento a tener presente. Los sistemas de salud con posibilidades de realizar diagnóstico presintomático y en la etapa prenatal deben estar dispuestos y en condiciones de ofrecer una intervención, es decir, garantizar el tratamiento a los recién nacidos diagnosticados.

En Cuba, en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, desde hace años se realiza el diagnóstico molecular de esta enfermedad y se han encontrado frecuencias diferentes en algunas regiones del país. Se reporta 64,2 % en la región occidental y 22 % en la oriental. En la provincia de Holguín cada dos años se realiza el diagnóstico de un niño afectado, y cada tres años muere uno como consecuencia de esta enfermedad por insuficiencia respiratoria debido a la deficiente capacidad de ventilación espontánea que provoca esta enfermedad.^(1,2)

Agradecimientos

A los doctores españoles que han estado trabajando en este estudio en el Laboratorio de Biología Molecular, del Hospital Universitario de la Fe, en Valencia, España. Entre ellos están: Inmaculada Pitarch, María Dolores Rausell, Elena Aller, Teresa Jaijo, Gema García García.

Referencias bibliográficas

1. Zaldívar T, Montejo Y, Acevedo AM, Guerra R, Vargas J, Garofalo N, et al. Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy type I in the Cuban population. *Neurology*. 2005;65(4):636-8. Doi: 10.1212/01.wnl.0000172860.41953.12
2. Viñas C, Martín I, Zaldívar T, Garófalo N, Zayas M, Guerra R, et al. Análisis genético molecular de pacientes con probable diagnóstico clínico de atrofia muscular espinal en Cuba. *Revista Chilena de Pediatría*. 2013;84(5):499-504. Doi: 10.4067/S0370-41062013000500003
3. Padilla CD, Krotoski D, Therrell BL Jr. Newborn screening progress in developing countries--overcoming internal barriers. *Semin Perinatol*. 2010 Apr;34(2):145-55. Doi: 10.1053/j.semperi.2009.12.007. PMID: 20207264.
4. Botler J, Camacho LA, da Cruz MM, George P. Neonatal screening - the challenge of an universal and effective coverage. *Cien Saude Colet*. 2010 Mar;15(2):493-508. Doi: 10.1590/S1413-81232010000200026. PMID: 20414617.

Conflicto de interés

No se declaran conflictos de interés.