

Atrofia muscular espinal tipo 2 en tratamiento con Risdiplam en el Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja: reporte de caso

[Spinal muscular atrophy type 2 treated with risdiplam at the Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja: a case report]

Peggy Carol Martínez-Esteban¹, Richard Christian Morales Brañes², Juan Victor Florez Zamora², Cinthya Tatiana Cornejo Gallegos³

¹Sub Unidad de Atención Integral en Especialidades Pediátricas y Sub Especialidades, Instituto Nacional De Salud Del Niño San Borja, Lima, Perú

²Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú

³Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Perú

Peggy Carol Martínez-Esteban  <https://orcid.org/0000-0002-2513-5839>

Richard Christian Morales Brañes  <https://orcid.org/0000-0002-6348-8360>

Juan Victor Florez Zamora  <https://orcid.org/0009-0003-9296-9926>

Cinthya Tatiana Cornejo Gallegos  <https://orcid.org/0009-0007-3763-7776>

Autor corresponsal:

Peggy Carol Martínez-Esteban

Dirección: Av. Frutales 647 Dpto 107, La Molina, Lima, Perú

Teléfono: +51946680950

Correo electrónico: peggy.martinez.esteban@gmail.com

Citar como:

Martínez-Esteban PC, Morales Brañes RC, Florez Zamora JV, Cornejo Gallegos CT. Atrofia muscular espinal tipo 2 en tratamiento con Risdiplam en el Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja: un reporte de caso. *Investig Innov Clin Quir Pediatr*. 2024;2(2):XX-XX. doi:10.59594/iicqp.2024.v2n2.103

Recibido:

Aprobado:

Publicado: 31/07/2024

Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. Copyright © 2024, Investigación e Innovación Clínica y Quirúrgica Pediátrica

RESUMEN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular frecuente en edad pediátrica, con una incidencia estimada de 1 cada 11000 nacimientos. La AME se caracteriza por la presencia de debilidad muscular progresiva, hipotonía y atrofia muscular simétrica. Para su tratamiento, en el Perú se dispone de los fármacos risdiplam y nusinersen que actúan sobre el SMN2. Presentamos el caso de un niño de siete años con diagnóstico de AME tipo 2 en tratamiento con risdiplam y que presentó evolución favorable para conocimiento de la comunidad médica. Un paciente pediátrico fue derivado al servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja (INSN SB). Se evidenció cuadriparesia a gran predominio de región proximal de miembros inferiores. Los reflejos osteotendinosos estaban abolidos y la sensibilidad se encontraba conservada, además presentaba hipotonía y marcha con apoyo. Se inició tratamiento con risdiplam en modalidad de uso compasivo (usado mientras se está en espera de registro en el país). Durante el seguimiento, se observó que la respuesta al tratamiento fue favorable y los puntajes obtenidos en el módulo para extremidades superiores y en la escala de función motora ampliada de Hammersmith. Además, se observó una mejoría clínica en la calidad y rapidez de los movimientos. Las radiografías de control evidenciaron escoliosis dorsal leve (10° Cobbs) y la evaluación de la función pulmonar está conservada (CVF: 1.19 (85 %)).

Palabras claves: Atrofia Muscular Espinal; Pediatría (Fuente: DeCS)

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is a common neuromuscular disease in pediatric patients, with an estimated incidence of 1 in 11,000 births. SMA is characterized by progressive muscle weakness, hypotonia, and symmetrical muscle atrophy. The drugs risdiplam and nusinersen, which act on SMN2, are available for its treatment in Peru. We present the case of a seven-year-old boy diagnosed with SMA type 2, treated with risdiplam, who showed a favorable evolution, contributing to the knowledge of the medical community. A pediatric patient was referred to the Cardiology service of the Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja (INSN SB). There was evidence of quadriparesis with significant predominance in the proximal region of the lower limbs. Osteotendinous reflexes were abolished, sensitivity was preserved, and hypotonia and gait with support were noted. Treatment with risdiplam was initiated under the compassionate use program (used while awaiting registration in the country). During follow-up, the response to treatment was favorable, as evidenced by the scores obtained in the upper extremity module and the Hammersmith extended motor function scale. Additionally, clinical improvement was observed in the quality and speed of movements. Control radiographs showed mild dorsal scoliosis (10° Cobbs), and pulmonary function assessment was preserved (FVC: 1.19 (85%)).

Keywords: Muscular Atrophy, Spinal; Pediatrics (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular frecuente en edad pediátrica, con una incidencia estimada de 1 en 11000 nacimientos (1). El 95 % de los casos se asocia a un trastorno autosómico recesivo que afecta a las neuronas motoras por una delección o mutación homocigótica en el gen *5q13*, el cual regula la expresión de la proteína SMN1 que asegura la supervivencia de las neuronas de la asta anterior de la médula espinal y del tronco cerebral (2).

La AME se caracteriza por la presencia de debilidad muscular progresiva, hipotonía y atrofia muscular simétrica. La severidad es variable, y se relaciona con el número de copias de un gen secundario denominado SMN2 que también codifica la misma proteína producida por el gen SMN1 (3). Se han desarrollado terapias modificadoras de la enfermedad que modulan los niveles de proteína codificada por el gen SMN2 y terapia de reemplazo génico. En el Perú, se dispone de los fármacos risdiplam (Evrysdi®; Roche®) y nusinersen (Spinraza®; Biogen®) que actúan sobre el SMN2. Además, la terapia génica se encuentra en proceso de aprobación en el territorio peruano con el fármaco onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®; Novartis®), a nivel internacional estos ya fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El risdiplam fue aprobado por la FDA en 2020 para el tratamiento de la AME en pacientes de dos meses de edad en adelante (4). En Perú, risdiplam fue autorizado por DIGEMID desde julio del 2021.

Los ensayos clínicos con risdiplam han demostrado una mejora significativa en la función motora de pacientes con AME tipo 2 y tipo 3 en comparación con los tratados con placebo después de 12 meses de tratamiento. Su administración por vía oral constituye una ventaja que permite continuar el tratamiento de forma ambulatoria (5,6). Presentamos el caso de un niño de siete años con diagnóstico de AME tipo 2 en tratamiento con risdiplam y que presentó evolución favorable para conocimiento de la comunidad médica.

CASO CLÍNICO

Varón de siete años, natural de Tumbes, nacido de parto eutócico a término sin complicaciones. Padres no consanguíneos y dos hermanas de 14 y 10 años, aparentemente sanas. Desde el nacimiento presentó buena succión y llanto fuerte. Logró control de

tronco alrededor de los ocho meses, pronunció sus primeras palabras a los nueve meses, logró la bipedestación a los 13 meses y caminó con apoyo a los 15 meses.

Debido a no lograr marcha independiente fue sometido a estudios en el Hospital Regional de Tumbes, con diagnóstico de displasia de cadera siendo derivado a terapia. No se evidenció mejoría, por el contrario, notaron acentuación de hipotonía en miembros inferiores. A los dos años aparecieron temblores en manos, sudoración marcada, dificultad para masticar con pobre ganancia ponderal. La madre notaba que cuando lloraba la piel se tornaba de color violáceo. Debido a estos síntomas, fue derivado al servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja (INSN SB). Al ingreso, en febrero del 2019, se evidenciaron valores de talla y peso bajos para la edad. Se descartaron anomalías cardíacas y displasia de cadera, siendo derivado finalmente al servicio de Neurología. Con dos años y siete meses, fue evaluado por neurología. El paciente se encontraba alerta, interactuaba con su entorno, obedecía órdenes simples y utilizaba lenguaje de acuerdo con la edad. Lograba control cefálico parcial, postura cifótica, se incorporaba y mantenía la bipedestación con apoyo. Se evidenció cuadriparesia a gran predominio de región proximal de miembros inferiores. Los reflejos osteotendinosos estaban abolidos mientras que la sensibilidad se encontraba conservada, además presentaba hipotonía y marcha con apoyo (marcha anserina). (Figura 1)

Los valores de creatina quinasa (CPK) en sangre se encontraron dentro de los parámetros normales (162 U/L). La electromiografía y conducción nerviosa revelaron hallazgos compatibles con compromiso de neurona motora. Posteriormente, el estudio molecular por PCR determinó que el niño presenta ausencia del exón 7 del gen SMN1, confirmando el diagnóstico de AME. En los siguientes años, el paciente recibió terapia física, y continuó con evaluaciones por el equipo multidisciplinario del INSN SB. Sin embargo, el déficit motor fue incrementándose, no logrando mantenerse de pie, y presentando dificultades para el control cefálico; además la cifosis postural se acentuó.

A los cinco años y ocho meses, se inició tratamiento con risdiplam en modalidad de uso compasivo (usado mientras se está en espera de registro en el país). Durante el seguimiento, se observó que la respuesta al tratamiento fue favorable y puntajes obtenidos en el módulo para extremidades superiores revisado para AME (Revised Upper Limb Module for spinal muscular atrophy, RULM) y en la escala de función motora ampliada de Hammersmith. Además, se observó una mejoría clínica en la calidad y rapidez de los

movimientos. Las radiografías de control evidenciaron escoliosis dorsal leve (10° Cobbs) (Figura 2) y la evaluación de la función pulmonar conservada (CVF: 1.19 (85 %))

DISCUSIÓN

La AME tipo 2 usualmente inicia síntomas entre los seis y 18 meses de edad. La presentación se caracteriza por debilidad muscular progresiva a predominio proximal en miembros inferiores, pérdida del tono muscular, disminución de los reflejos osteotendinosos y presencia de movimiento tipo temblor en las manos que corresponden a poli-mini-mioclonus. Los AME tipo 2 se dividen en tipo 2A y 2B, de acuerdo si logran bipedestación, algunos AME 2B incluso marchan con apoyo, como en el caso presentado. En la evolución pueden desarrollar escoliosis y debilidad de los músculos intercostales que afecta la función pulmonar reduciendo su esperanza de vida (2). Se presenta el caso de un niño de siete años con diagnóstico de AME tipo 2, en el cual no se desarrolló escoliosis ni afectación de la función pulmonar, que fue tratado con risdiplam.

La eficacia del risdiplam en pacientes pediátricos con AME tipo 2 y tipo 3 ha sido demostrada en el ensayo clínico aleatorizado doble ciego SUNFISH. Se evidenció que el tratamiento con risdiplam mejora la función motora de los pacientes con AME tipo 2 o tipo 3 en un grado significativamente mayor que el grupo placebo. A los 12 meses de tratamiento, la puntuación del Módulo de Miembros Superiores Revisado (RULM) se incrementó en promedio 1,61 en comparación con 0,02 en el grupo placebo (p ajustado = 0,0469). Además, al compararse con una cohorte de pacientes con AME en historia natural, se observó una mejora en la función motora, con un cambio en la puntuación total de la Medida de Función Motora (MFM) significativamente mayor en los pacientes que recibieron risdiplam que en la cohorte de comparación (diferencia de 3,99 puntos; $p < 0,0001$) a los 24 meses de tratamiento (5). En nuestro paciente, el puntaje de RULM subió en 7 puntos desde inicio de tratamiento (inicio en 26 puntos y a los 26 meses de tratamiento se encontraba en 33 puntos).

En el curso natural de la AME tipo 2 y 3, la pérdida de la función motora es continua. Estudios previos de AME en su curso natural han mostrado una disminución en las puntuaciones del HFMSE, por lo que un objetivo del tratamiento es mantener la estabilidad de la función motora (7). El paciente mostró mejoría significativa en los puntajes luego de recibir tratamiento, subiendo 21 puntos a los 12 meses de tratamiento y en el último control con 26 meses de tratamiento, manteniendo una mejora de 17 puntos

respecto al basal, inició con 13 puntos y a los 26 meses de tratamiento 30 puntos (figura 3).

El SUNFISH Working Group, evidenció que la cohorte de AME con historia natural, presentó disminución en las puntuaciones de MFM32 en un promedio de 3,03 (DE = 3,77) a los 24 meses. Además, las puntuaciones de RULM disminuyeron en un promedio de 0,41 (DE = 2,93) a los 12 meses y las puntuaciones de HFMSE disminuyeron en un promedio de 0,54 (IC del 95 % = -1,45 a 0,36) a los 24 meses. Asimismo, los análisis de la eficacia del risdiplam del mismo estudio mostró mejoras en las puntuaciones totales de MFM32 y RULM, con estabilización de las puntuaciones del HFMSE después de 24 meses de tratamiento (8). Los avances en el tratamiento actual de la AME, han cambiado significativamente su pronóstico. Para los pacientes con AME tipo 1, la forma más letal y de inicio temprano, la enfermedad se ha convertido en una condición con un período de supervivencia más prolongado. En el caso de los pacientes con AME tipo 2, el pronóstico ha mejorado hacia una estabilidad de la función motora a largo plazo. Un factor importante, además del número de copias de SMN2, que predice el éxito del tratamiento, es la edad del paciente al iniciar terapia específica. Las mejoras se presentan principalmente en niños menores de 5 años (8-10)

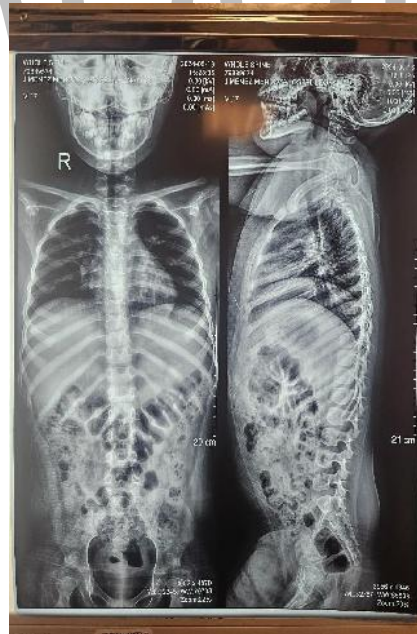
CONCLUSIONES

El caso presentado ha mostrado una buena evolución en las puntuaciones de la escala HFMSE, mejorando significativamente a los 26 meses de empezar tratamiento específico de la enfermedad. No ha presentado eventos adversos. Sin embargo, hay que resaltar que el tratamiento es de difícil acceso para los pacientes con AME debido al alto costo. Este paciente inició tratamiento como uso compasivo y actualmente recibe tratamiento a cargo del Estado Peruano a través del financiamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas, siendo este el primer caso de AME en tratamiento en INSNSB y en el Perú. De aquí la importancia de presentarlo en la comunidad científica y pediátrica del país.

Figura 1. Paciente varón de siete años diagnosticado con AME tipo 2. Izquierda: bipedestación con apoyo, derecha: pobre control cefálico



Figura 2. Paciente después de iniciado el tratamiento con risdiplam. Izquierda: paciente logra marchar con apoyo, derecha: radiografía



Contribución de los autores

Conceptualización: PCME; colección, manejo y curación de datos: PCME, RCMB, JCFZ, CTCG; análisis de datos: PCME, RCMB, JCFZ, CTCG; visualización: PCME, RCMB, JCFZ, CTCG; redacción de la versión original: PCME, RCMB, JCFZ, CTCG; interpretación de resultados: PCME, RCMB, JCFZ, CTCG; redacción y revisión de la versión final: PCME, RCMB, JCFZ, CTCG.

Financiamiento

El presente estudio fue autofinanciado.

Aspectos éticos

Los autores declaran haber obtenido el consentimiento por parte de los padres o apoderados de los pacientes para el uso de las fotografías del paciente.

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés asociado con el material presentado en el manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100878. doi: 10.1016/j.spen.2021.100878
2. Birnbaun S, Mozzoni J. Atrofia muscular espinal en tratamiento: reporte de un caso. *Fronteras en Medicina.* 2018;13(03):173–5. doi: 10.31954/rfem/201803/0173-0175
3. Ojala KS, Reedich EJ, DiDonato CJ, Meriney SD. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. *Brain Sci.* 2021;11(2):194. doi: 10.3390/brainsci11020194.
4. Chaytow H, Faller KME, Huang YT, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell Rep Med.* 2021;2(7):100346. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100346.
5. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs.* 2020;80(17):1853-8. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z.
6. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021;384(10):915-23. doi: 10.1056/NEJMoa2009965

7. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012;79(18):1889-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f7e4
8. Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, De Waele L, Goemans N, Kirschner J, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. *Eur J Neurol*. 2023;30(7):1945-56. doi: 10.1111/ene.15499
9. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153-61. doi: 10.2147/TCRM.S172291
10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35. doi: 10.1056/NEJMoa1710504

PRE-PROOF