

Atrofia Muscular Espinhal: Importância da Triagem Neonatal



Edmar Zanoteli

Professor Associado do Departamento de
Neurologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

Conflitos de Interesse

- Investigador Principal (Ensaio clínicos): Roche
- Aulas/ viagens para eventos: Sanofi, Biomarin, Biogen, Sarepta, Roche
- Investigador (Registro): Sanofi
- Estudo genético para DMD: Biomarin
- Sub-investigador (Ensaio clínicos): PTC, GSK

Declaro não estar recebendo pagamento para ministrar esta aula

Agenda

- Eficácia do tratamento em bebês pré-sintomáticos com AME
- Necessidade de triar todos os bebês nascidos
- Economia em tratar precocemente as crianças afetadas pela AME
- Movimento mundial de incorporação da triagem neonatal para AME

Atrofia Muscular Espinhal (AME)

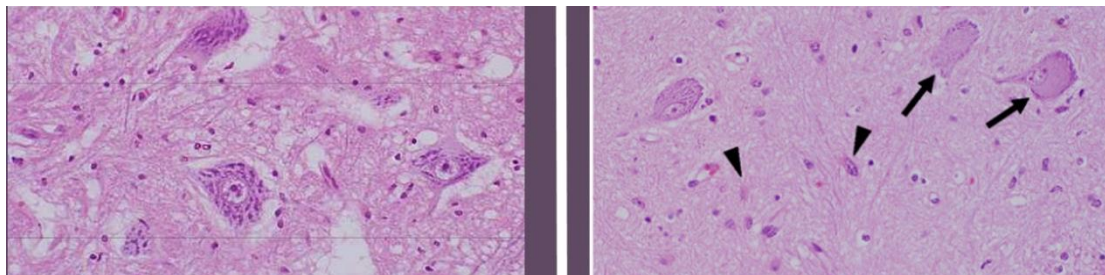
Doença de herança autossômica recessiva causada pela degeneração de neurônios motores inferiores e desnervação muscular devido a deficiência da proteína **Sobrevida do Neurônio Motor (SMN)** e mutação no gene **SMN1**

Gene **SMN1**



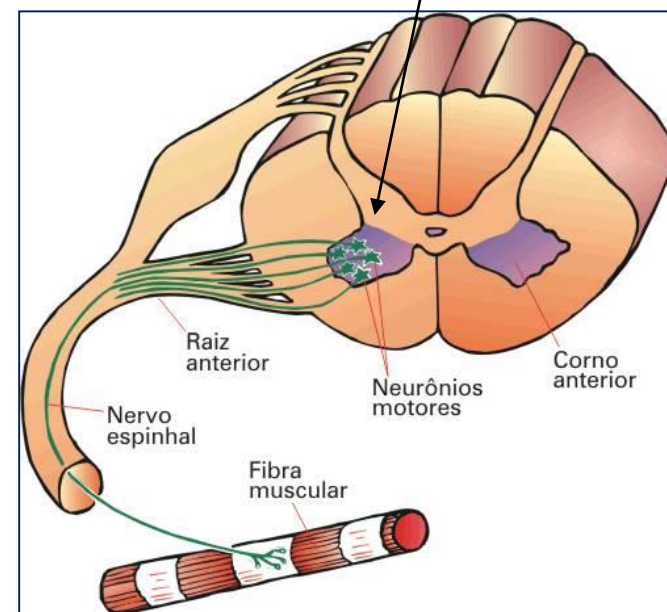
SMN

Neurônios Motores Balonados



(Ito et al., Brain & Devel, 2011)

Morte precoce e rápida dos neurônio motores, de forma irreversível



Principais Formas Clínicas de AME

AME tipo 1
Werdnig-Hoffman



**Severe
SMA**

AME tipo 2



**Intermediate
SMA**

AME tipo 3
Kugelberg-Welander



**Mild
SMA**

Atrofia Muscular Espinhal tipo 1

- Intensa hipotonia e fraqueza progressivas nos primeiros meses de vida
- Não adquire marcos motores (incapacidade para sentar)
- Insuficiência respiratória grave
- Óbito antes dos 2 anos de vida (90%)
- Idade media de óbito ou de ventilação mecânica permanente é de 13 meses
- É a maior causa genética de morte infantil



Atrofia Muscular Espinhal (AME)

Incidência 1 / 6,000 - 11,000

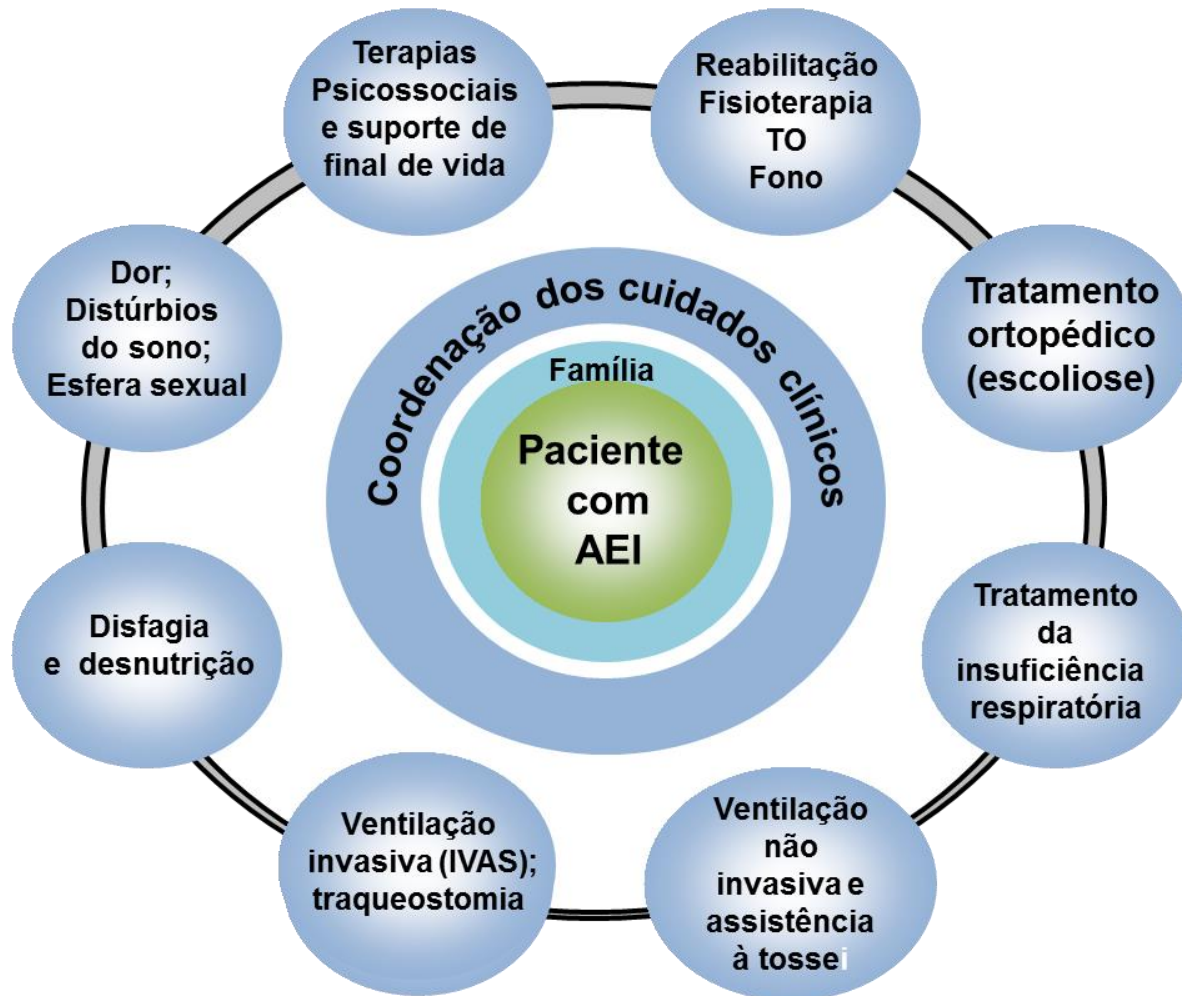


260 – 477 casos novos de AME ao ano

IBGE: 2.867.711 nascimentos/2017

AME	Incidência
Tipo 1	4,1 – 14,9 / 100,000 (50-60%)
Tipo 2	2,2 – 3,0 / 100,000
Tipo 3	1,5 – 4,6 / 100,000

Abordagem Multidisciplinar na Atrofia Muscular Espinhal



Mercuri et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy. Part 1. Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedica and nutritional care. Neuromusc Dis. 2018,28.103-115.

Atrofia Muscular Espinhal tipo 1

Custo extremamente elevado de difícil estimativa para família, governo e/ou convênios médicos

- Acentuado custo de internação
- Necessidade de unidade de terapia intensiva
- Ventilação mecânica
- Procedimentos cirúrgicos (gastrostomia, traqueostomia, ortopédicos)
- Home-care (ventilação mecânica, equipe médica, enfermagem e reabilitação)

- Prejuízo profissional dos pais
- Estresse emocional intrafamiliar

Nusinersena-Spinraza

FDA (23/12/2016)

ANVISA (28/08/2017)

Incorporação no SUS (AME tipo 1) (30/10/2019)

Estudo ENDEAR fase 3 (13 meses): 121 pacientes AME-I (2 cópias SMN2);

- Início até 7m de idade; 2:1 tratamento X placebo;
- Em 51% melhora dos marcos básicos do desenvolvimento motor e da sobrevida; aumento da idade de início de ventilação permanente.
- Maior eficácia quando a duração da doença é < que 12 semanas.

(Finkel RS et al. N Engl J Med 2017;377:1723-32).

Estudo CHERISH fase 3 (15 meses): 100 pacientes AME-II e III (» 3 cópias SMN2);

- Início de 2 a 12a de idade; 2:1 tratamento X placebo;
- Melhora dos escores na escala funcional HMFSE no grupo tratado em 57%;
- Escores mais altos em crianças mais novas e tratadas precocemente.

(Mercuri E et al. N Engl J Med. 2018;378:625-35).

Estudo clínico **NURTURE** em fase pré-sintomática

Administração Intratecal de **Nusinersena**

- Estudo com 25 crianças de até 6 semanas de idade em fase pré-sintomática (2 ou 3 cópias do *SMN2*)
- Dados preliminares coletados até março de 2019 (análise interina), sendo que as crianças estavam com pelo menos 2 anos de idade

- Todas as crianças estavam vivas
- Nenhuma criança necessitou de assistência ventilatória permanente
- Todas as 25 crianças adquiriram a capacidade de sentar sem ajuda
- 92% das crianças estavam andando com ajuda, e 88% sem ajuda
- A maioria das crianças adquiriu funções motoras apropriadas a idade

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 2, 2017

VOL. 377 NO. 18

Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, K. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar

Tratamento da AME Terapia gênica (Zolgensma)

- **AVXS-101** → Estudo fase I com 12 bebês 0-9m, dose única intravenosa:
 - Observou-se melhora motora, respiratória e nutricional;
 - Todos alcançaram 13,6m de idade sem ventilação invasiva (6 > 2a)

Função	N total=12
Sentar sem apoio	11
Engatinhar, ficar em pé e andar sem apoio	4 e 2
Alimentação por VO	11
Sem nenhum tipo de suporte respiratório	7
Falar	8

Estudo clínico **SPR1NT** em fase pré-sintomática

Administração Intravenosa do **Zolgensma** (Terapia Gênica)

- Estudo com 18 crianças de até 6 semanas de idade em fase pré-sintomática (2, 3 ou 4 cópias do *SMN2*)
- Dados preliminares coletados até março de 2019 (análise interina) (seguimento de 0.8 a 9.1 meses)

- Todas as crianças estavam vivas
- Nenhuma criança necessitou de assistência ventilatória permanente
- Todas estão se alimentando independentemente
- 8 crianças (com 2 cópias do *SMN2*) tinham escore acima de 50 pontos no CHOP-INTEND, 6 acima de 60 e 3 tinha escore máximo de 64 pontos (Bebês com AME tipo 1 nunca atinge 40 pontos)

Como fazer o diagnóstico em fase pré-sintomática?

- Quando a mãe já teve um bebê com diagnóstico confirmado de AME, assim é possível na próxima gestação realizar o teste de DNA logo que o bebê nasce
- Fazer **Triagem Neonatal** com teste de DNA para AME para todos os bebês nascidos, permitindo assim identificar a doença logo ao nascimento, e iniciar o tratamento antes da doença se manifestar

Qual experiência Internacional com Triagem Neonatal para AME?

- Austrália: 103.900 bebês testados em 1 ano (2018-2019):
9 bebês diagnosticados com AME
- Alemanha: 165.500 bebês testados em 1 ano: 22 bebês
diagnosticadas com AME
- Taiwan: 120.267 bebês testados (7 bebês diagnosticados)
- USA: é recomendado em vários estados, mas não é obrigatório
ainda
- Outros países: Bélgica, Itália, USA (alguns estados)

Em Conclusão!

- AME é uma doença grave e fatal com grande impacto econômico e social
- Causada pela perda irreversível dos neurônios motores na medula
- Atualmente há medicamentos capazes de evitar a progressão da doença, e assim, manifestações mais graves como óbito e ventilação permanente
- Quanto mais cedo iniciar o tratamento maior é a eficácia
- O uso destes medicamentos em fase pré-sintomática tem efeitos espetaculares
- Assim, faz-se necessário a implementação de Triagem Neonatal em todo território nacional visando diagnosticar bebês com AME em uma fase anterior ao início das manifestações clínicas da doença

Obrigado

Grupo de Miopatias Dept Neurologia-FMUSP

- Edmar Zanoteli
- Umbertina C Reed
- Mary Carvalho
- Marco AV Albuquerque
- Eduardo Estefan
- Eliene D Campos
- André Macedo
- Rodrigo de H Mendonça
- Clara Gotijo
- Wagner Cid

Clínica de Atrofia Muscular Espinal-FMUSP

- Edmar Zanoteli
- Umbertina C Reed
- Rodrigo de H Mendonça
- Graziela Polido
- Ciro Matsui

