

# Spinální svalová atrofie – aktuální situace a vyhlídky do budoucna

Jana Haberlová<sup>1</sup>, Petra Hedvičáková<sup>2</sup>, Petra Fuchsová<sup>1</sup>,  
Markéta Jílková<sup>1</sup>, Lucie Holubová<sup>1</sup>, Tereza Doušová<sup>3</sup>,  
Miriam Kolníková<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětské neurologie 2.LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 2.LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Pediatrická klinika 2.LF UK a FN Motol, Praha

<sup>4</sup>Klinika dětské neurologie LF UK a NÚDCH, Bratislava

*Spinální svalová atrofie způsobená mutací v SMN1 genu je degenerativní onemocnění alfa motoneuronů předních rohů míšních. Klinicky se projevuje progresivní svalovou slabostí. Incidencí 1: 10 000 se řadí mezi tzv. vzácné nemoci. Dříve kauzálně neléčitelné onemocnění je od roku 2016 nově léčitelné. Aktuálně jsou registrovány 3 kauzální léky na principu genové léčby. Léky Nusinersen (Spinraza), Risdiplam (Evrysdi) a lék Onasemnogen abeparvovek (Zolgensma).*

*Zásadní v prognóze pacienta je čas zahájení léčby, je zde akutní potřeba časné diagnostiky.*

*Léčba symptomatických pacientů nikdy nevede k úplnému uzdravení, u časného nasazení léčby mírně zlepšit motorické dovednosti, především však stabilizuje stav pacienta. Pro symptomatické pacienty stále platí nutnost multioborové symptomatické péče, která by měla být dostupná v tzv. Neuromuskulárních centrech.*

**Klíčová slova:** spinální svalová atrofie, Nusinersen, Risdiplam, Onasemnogen abeparvovek, neuromuskulární centra

## **Spinal muscular atrophy – actual situation and future steps**

*Spinal muscular atrophy caused by the SMN1 gene is a degenerative disease of alfa motor neurons in the anterior horn of the spinal cord. Clinically, it is characterized by progressive muscular weakness. It is a rare disease with a 1/10,000 incidence. Since 2016 it has been a causally treatable disease. Nowadays there are already three causal drugs based on gene therapy: Nusinersen (Spinraza), Risdiplam (Evrysdi) and Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). The most important factor determining effectiveness is the promptness in starting the therapy, due to this there is an acute need of early diagnosis. Therapy of symptomatic patients is never able to cure them. In case of an early diagnosis and prompt therapy it can mildly improve motor abilities but it mostly stabilizes the patient. For symptomatic patients the multidisciplinary care provided in neuromuscular centres is therefore still essential.*

**Keywords:** Spinal muscular atrophy, Nusinersen, Risdiplam, Onasemnogen abeparvovec, Neuromuscular Centre.

Neurologia 2021; 16 (3): 141-144

## **Úvod**

Spinální svalová atrofie (SMA) podmíněná patogenní variantou v *SMN1* genu (survival motor neuron gene) tvoří až 95% všech neurodegenerativních onemocnění postihujících alfa motoneurony předních rohů míšních. Často onemocnění postihuje i motorická jádra hlavových nervů. Klinicky se onemocnění projevuje progresivní zejména proximální svalovou slabostí. Postupně dochází k rozvoji svalových atrofií, kontraktur, častý je rozvoj skoliózy. Svalová slabost bez léčby mnohdy vede ke ztrátě schopnosti samostatné chůze, u těžších forem slabost generalizuje a vede k rozvoji respirační insuficience s nutností umělé plicní ventilace, v některých případech i k předčasnému úmrtí. V neurologickém nálezu je patrná hypotonie, jsou snižené až vyhaslé šlacho-svalové reflexy, mohou se vyskytovat fascikulace jazyka. U časných forem v anamnéze a klinickém obraze dominuje ztráta motorických dovedností a opoždění vzpřimování při normálním psychickém vývoji a zachovalém sociálním kontaktu<sup>(1)</sup>.

SMA je vzácné onemocnění, incidence je dle literatury udávána 1:10 000, každoročně se tak v ČR narodí okolo 10-11 dětí, na Slovensku pak 5-6 dětí s SMA<sup>(2)</sup>. Přesná čísla o počtu pacientů

v ČR či Slovensku nejsou známa. Od roku 2012 existuje při Společnosti dětské neurologie České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a Neuromuskulární sekci Neurologické společnosti ČLS JEP registr pacientů s diagnózou SMA. Registr zahrnuje jak české, tak slovenské pacienty. Aktuálně je zde za ČR i Slovensko registrováno 302 pacientů ([www.ready.registry.cz](http://www.ready.registry.cz))<sup>(3)</sup>.

Nově od roku 2016, v EU od roku 2017, je dostupná kauzální léčba na principu léčby genové. Bohužel kauzální léčba již symptomatických pacientů nevede k úplnému uzdravení. I přes dostupnost léčby zůstává spinální svalová atrofie závažným neurologickým onemocněním, které zejména u těžších forem významně motoricky hendikepuje pacienta a může vést i k respirační insuficienci či poruchám polykání. Respirační insuficience je hlavní příčina předčasného úmrtí.

## **Historie SMA**

První případy spinální svalové atrofie s těžkým fenotypem popsali ke konci 19. století na sobě nezávisle lékaři Werdnig a Hoffmann. Mírnější klinické formy byly popsány až v polovině 20. století, podrobně je popsali lékaři Kugelberg a Welanderová<sup>(4)</sup>.

Tabulka 1. Klasifikace SMA

Klasifikace SMA v době nedostupnosti kauzální th	Věk počátku obtíží	Dosažené motorické maximum	Průměrný věk dožití
SMA typ 0	Prenatálně, při narození patrná hypotonie a kontraktury	Ležící, neschopen sedu	Bez UPV úmrtí do 6. měsíce věku
SMA typ I m. Werdnig-Hoffmann	Obtíže do 6. měsíce věku	Ležící, neschopen samostatného sedu	Bez UPV úmrtí v 80% do 2 let věku
SMA typ II	Obtíže do 18. měsíce věku	Neschopen samostatné chůze	Dle symptomatické péče, 4. dekáda věku
SMA typ III m. Kugelberg-Welander	Obtíže po 18. měsíci věku	Dočasně schopen samostatné chůze	Dle symptomatické péče i normální věk dožití
SMA typ IV	Obtíže v dospělosti	Chodící	Normální věk dožití

oužitá zkratka: UPV – umělá plicní ventilace, th – terapie

## Genetika

Milníkem v molekulárně genetické diagnostice byl rok 1990, kdy bylo prokázáno, že proximální formy SMA se mapují do oblasti 5q11.2-q13.3<sup>(5)</sup>. Později byla jako kauzální prokázána mutace v *SMN1* genu (survival motor neuron gen)<sup>(6)</sup>, který leží v této kritické oblasti ve dvou kopiích, telomerické *SMN 1* a centromerické *SMN 2*.

*SMN 1* gen je mutován v 95 % proximálních SMA, za zbylých 5 % je odpovědná mutace jiného genu. Geny *SMN 1* a *SMN 2* se liší pouze v pěti nukleotidech. Jedna ze změn, ležící v sedmém z osmi exonů, je zřejmě zásadní. Neprojevuje se při translaci, ale při sestřihu mRNA. V jejím důsledku je pouhých 10–30 % produktů genu *SMN2* úplných.

Mutace *SMN 1* genu vede k projevům SMA, nevypovídá však nic o fenotypu. Některé faktory ovlivňující tíži fenotypu jsou již známé, například počet kopií *SMN2* genu, exprese dalších genů oblasti (*NAIP*, *Btf2-p44*, *C212/H4F*). Až 10–15 % populace nemá žádnou kopii *SMN2* genu, což je pro SMA pacienty prenatálně letální. Počet kopií *SMN2* genu je prozatím hlavní klinicky relevantní modifikátor tíže nemoci, a proto je dnes již součástí genetické diagnostiky.

Nejčastějšími typy mutací jsou homozygotní delece exonu 7, anebo exonů 7 a 8 *SMN 1* genu. Další možností jsou bodové mutace v *SMN1* genu. V případech, kdy se metodou MLPA (multiplex ligation- dependent probe amplification) nalezne pouze heterozygotní delece *SMN1* genu a klinický obraz je přesvědčivý, je indikováno sekvenování genu k vyšetření bodových mutací. SMA má autozomálně recesivní typ dědičnosti. Ve většině geneticky potvrzených případů jsou rodiče tzv. přenašeči nemoci, klinicky jsou zcela asymptomatictí. Prevalence přenašečů je dle literatury u kavkazské populace 1:38<sup>(2)</sup>.

## Patogeneze

Patogeneze onemocnění i přes identifikaci *SMN* genu není zcela jasná. *SMN* protein se vyskytuje v cytoplasmě a jádře všech buněk těla, přesto predominantně postihuje zejména alfa motoneurony předních rohů míšních. Funkčně je spjat s celou řadou proteinů v tzv. *SMN* komplexu. Tento komplex ovlivňuje zejména sestřih pre-mRNA, mRNA transport a tvorbu růstových faktorů<sup>(7)</sup>. Je známo, že kromě degenerace těla motoneuronu a axonu jsou u SMA i strukturální a funkční změny v oblasti nervosvalové ploténky (Kariya et al., 2008).

## Diagnostika

Základem diagnostiky je anamnéza, objektivní neurologický náález, následující základní odběry, kde může být lehce zvýšené

CK (maximálně pětinasobek normy). K potvrzení diagnózy je nutné genetické vyšetření *SMN1* genu, nejdříve metodou MLPA, v indikovaných případech pak následuje sekvenování genu. Součástí diagnostiky, jak uvedeno výše, je dnes i stanovení počtu kopií *SMN2* genu. U pozdních forem SMA, tzv. SMA typ 3 (typy SMA viz text níže), je ke zvážení provedení elektromyografie (EMG) ještě před genetickým testem. Při EMG vyšetření může být v kondukčních studiích patrné snížení amplitudy CMAP (sumační svalový akční potenciál) zejména při proximální stimulaci, v jehlové EMG je typický náález redukce interferenčního vzorce, akční potenciály mají často vyšší amplitudu a i prodlouženou dobu trvání. Při negativním výsledku genetického vyšetření je ke zvážení provedení magnetické rezonance mozku a míchy, provedení svalové biopsie.

Diferenciálně diagnosticky připadají v úvahu jiné formy hereditárních motorických neuropatií, poruchy nervosvalového přenosu, myopatie jako jsou metabolické myopatie (např. glykogenózy), kongenitální myopatie či svalové dystrofie.

## Klasifikace

Klinicky se dělí nejčastěji na tři, event. čtyři či pět základních typů, a to dle věku počátku obtíží a dosaženého motorického maxima pacienta (**tabulka 1**). Toto dělení je však pouze orientační, neboť závažnost obtíží je modifikována nejen věkem při rozvoji obtíží a počtem kopií *SMN2* genu, ale i jinými modifikujícími geny, a v dnešní době, kdy již je dostupná kauzální léčba, je klinický obraz zásadně modifikován léčbou. Dostupnost kauzální léčby mění nám známé fenotypy. **Jako praktická se proto jeví klasifikace dle dosažených motorických dovedností; na pacienty ležící, pacienty sedící a pacienty chodící.** Podrobněji je možná klasifikace dle věku nástupu prvních obtíží, počtu kopií *SMN2* genu, věku zahájení léčby, typu kauzální léčby a maximálních motorických dovedností pacienta – např. spinální svalová atrofie s prvním příznakem v 6. měsíci věku, na léčbě nusinersenem od roku věku, geneticky potvrzena homozygotní delece 7. i 8. exonu a 2 kopie *SMN 2* genu, t.č. pacient schopen samostatného sedu<sup>(9)</sup>.

## Klasifikace dle věku nástupu prvních obtíží

*SMA typ 1* (m. Werdnig-Hoffmann) – těžká a nejčastější klinická forma, až 60% všech pacientů. Obtíže jsou často patrné již při narození, nebo se rozvíjejí do 6 měsíců věku. V klinickém obraze je patrná hypotonie se svalovou slabostí, která vede k opoždění motorického vývoje a poruše držení hlavy, dále hypo až areflexie. Jedná se o klasický fenotyp tzv. floppy baby, obraz časně generalizované hypotonie. U této formy jsou patrné

fascikulace jazyka. V objektivním nálezu je vždy jasná diskrepance mezi chabou motorikou a dobrým sociálním kontaktem. Pokud bychom tyto děti neléčili, nebyly by nikdy schopné samostatného sedu, většina z nich by měla okolo roku věku poruchy polykání, ve věku 2 let by až 80 % z nich vyžadovalo dechovou podporu<sup>(1, 10)</sup>.

**SMA typ 2** – středně těžká a druhá nejčastější klinická forma, až 35% všech pacientů. Klinicky se syndrom periferního motoneuronu objevuje do 18. měsíce věku. Obtíže mohou být patrné i před 6. měsícem věku, v těchto počátečních stádiích pak nejsme schopni určit klinickou formu SMA. Svalová slabost je ve většině případů symetrická, více vyjádřena na pletencích dolních končetin (DK). Dále je patrná hypotonie, hypo až areflexie. Děti bez léčby by nikdy nebyly schopné samostatné chůze, bylo by u nich vysoké riziko respirační insuficience s nutností umělé plicní ventilace, délka života by byla zkrácena<sup>(11)</sup>.

**SMA typ 3** (m. Kugelberg-Welander) – lehká klinická forma. Vyskytuje se častěji u chlapců. Existuje teorie vysvětlující tento fakt tím, že u dívek je zvýšená tvorba proteinu plastin 3, který má protektivní účinek<sup>(12)</sup>. Klinicky se první obtíže objevují po prvním roce věku. Prvním příznakem je porucha chůze, jež je daná oslabením proximálního svalstva DK. Oslabení je symetrické s pomalou progresí. Je zde riziko rozvoje kontraktur zejména v oblasti lýtek a rozvoje skoliózy. V počátku choroby jsou patrné pseudohypertrofie lýtek, zde klinický obraz imituje myopatii. Častým klinickým příznakem je i třes aker horních končetin. Pokud bychom tyto děti neléčili, svalová slabost by progredovala, bylo by zde riziko ztráty schopnosti samostatné chůze, méně často i respirační insuficience<sup>(1, 11)</sup>.

**SMA typ 4** je lehká klinická forma, kdy se první obtíže objevují až v dospělosti. Jedná se opět o proximální svalovou slabost s mírnou progresí. Ve většině případů by pacienti bez léčby schopnost samostatné chůze neztratili<sup>(1)</sup>.

**SMA typ 0** – jedná se o již prenatálně vzniklé obtíže, kdy při porodu je patrná těžká generalizovaná hypotonie a mnohočetné kontraktury, nástup respirační insuficience je velmi časný<sup>(1)</sup>.

Během posledních desítek let se ze skupiny proximálních SMA začala vyčleňovat skupina tzv. variant SMA. Popis této skupiny přesahuje rámec sdělení. Pro tuto skupinu je společným znakem genetické vyšetření bez nálezu mutace *SMN 1* genu. Jedná se o klinicky i geneticky heterogenní skupinu nemocí, byly popsány všechny druhy dědičnosti, AR, AD i X vázané. Častá je kombinace příznaků SMA s abnormalitami jiných orgánů – např. VVV mozku, artrogrypóza, paréza bránice.

SMA je součástí široké skupiny hereditárních chorob motoneuronu, v některých případech je překryv se skupinou distálních hereditárních motorických neuropatií (dHMN) a v širší skupině i s ALS, progresivní svalovou atrofií a progresivní bulbární parézou dospělých. Tato onemocnění však přesahují rámec sdělení.

## Terapie

Dříve kauzálně neléčitelné onemocnění je od roku 2016, v EU od r. 2017, nově léčitelné. Aktuálně jsou již registrované 3 kauzální léky. Dva léky - nusinersen (Spinraza) a risdiplam (Evrysdi) zvyšují tvorbu chybějícího *SMN* proteinu modulací vzorce sestřihu mRNA *SMN2* genu<sup>(13, 14)</sup>. Tyto léky proto musí být podávány opakovaně, celoživotně. Třetí lék, onasemnogen abeparvovek (Zolgensma) nahrazuje chybějící *SMN1* genem syntetickým, který je do těla pacienta přenesen virovým

vektorem. Jedná se o první systémovou genovou léčbu v medicíně vůbec, jako virový vektor je použit adenoasociovaný virus typ 9 (AAV9)<sup>(15)</sup>. Prozatím je u tohoto léku pouze jedno podání, aktuálně máme dostupná data o minimálně 5,5 letém efektu léčby.

Prvním kauzálním lékem byl lék **nusinersen**. Jeho výhodou je dlouhodobá, dnes již 10letá zkušenost a velký počet (více jak 10 000) odléčených pacientů. Jelikož lék nepřechází hematoencefalickou bariéru, je podáván v pravidelných intervalech intratekálně. Nusinersen má v ČR úhradu pro všechny typy i věkové skupiny pacientů s SMA. Indikační kritéria úhrady léčby jsou na Slovensku lehce odlišná, užší. Úhradu léčby nemají SMA pacienti na ventilační podpoře více jak 16 hodin denně po dobu 3 týdnů. U SMA typu 2 je nutné k dosažení úhrady mít počáteční skóre ve fyziškále HFMSE+ v rozemzí 10 až 54 bodů. Na Slovensku je také podmínkou schválení úhrady prokázání efektu léčby pomocí některé z fyziškál v době po 5. dávce (8.-9.-měsíc léčby). Nově, v srpnu 2020 v USA a v březnu 2021 v EU, byl registrovaný **lék risdiplam**, který má výhodu perorálního podání. Tento lék je indikován pro všechny pacienty s SMA s vazbou na *SMN1* gen starší 2 měsíců věku, kteří mají počet kopií *SMN2* genu roven či menší než 4. V ČR je risdiplam dostupný všem indikovaným pacientům po individuální dohodě s plátcem, někteří pacienti s SMA typem 1 a 2 mají risdiplam dostupný do konce roku 2021 v rámci specifického léčebného programu. Na Slovensku prozatím úhrada léčby risdiplamem není, probíhají jednání s plátcem. Třetím kauzálním lékem registrovaným v USA od roku 2019 a v EU od května 2020 je **lék onasemnogen abeparvovek (OA)**. Jedná se o jednorázovou léčbu formou cca hodinové infuze. Tato léčba je však díky cestě podání vhodná pouze pro část dětské SMA populace, indikační kritéria léčby se v jednotlivých zemích mírně liší, v ČR je léčba prozatím dostupná pro SMA pacienty do 2+ let (den před třetími narozeninami) a do váhy 13,5 kg. Důvodem omezené indikace jsou zejména možné nežádoucí účinky (9). Na Slovensku je léčivý přípravek OA dostupný po individuální dohodě s plátcem v rámci indikačních kritérií věk do 2 let, hmotnost do 13,5 kg, až 3 kopie *SMN2* genu.

Ke srovnání efektu léku nusinersen (Spinraza), risdiplam (Evrysdi) a onasemnogen abeparvovek (Zolgensma) není prozatím dostatek dat, neexistují přímé srovnávací studie. Nedostatek dat a finanční náročnost léčby jsou hlavní důvody, proč prozatím není odbornými společnostmi indikována léčba kombinovaná ([www.detskaneurologie.cz](http://www.detskaneurologie.cz)).

Kauzální léčba zásadním způsobem mění prognózu SMA pacientů. Nejdůležitějším faktorem predikce efektu je časnost nasazení léčby. Tento faktor je dán počtem ještě zachovalých motoneuronů v době diagnózy. Pacienti s nejtěžším typem - tzv. SMA typ 1, u kterých je léčba zahájena ihned po stanovení diagnózy, jsou schopni samostatného sedu, výjimkou není ani schopnost samostatného stoje. U časně léčených pacientů s SMA typem 2 je možnost nástupu chůze s dopomocí, u pacientů u SMA typem 3 zachování schopnosti chůze. Je však nutné vědět, že zlepšení v motorice ne vždy koreluje s parametry plicní ventilace či polykáním, tzn. u některých pacientů i přes zlepšení v motorice je patrné zhoršení plicních funkcí a polykání, i přes léčbu je v některých případech nutné zavedení plicní ventilace či perkutánní gastrostomie. U starších pacientů je hlavním efektem léčby stabilizace stavu<sup>(16, 17)</sup>. Před zahájením léčby symptomatických pacientů by proto měl vždy proběhnout

pohovor s pacientem či jeho rodiči o očekávaném efektu léčby, u nejtěžších klinických forem je ke zvážení i paliativní péče<sup>(9)</sup>. Nadějí do budoucna je možnost presymptomatické léčby na podkladě novorozeneckého skríníngu SMA<sup>(18)</sup>. Zde je aktuální informace o spuštění pilotního celorepublikového projektu novorozeneckého skríníngu v ČR od ledna 2022, na Slovensku bude obdobný pilotní projekt spuštěn během příštího roku. Prozatím publikované výsledky presymptomatické léčby jsou velmi slibné, děti s vlohou pro SMA a 2-3 kopiemi *SMN2* ve většině případů jsou schopné stoje i chůze<sup>(14)</sup>.

Kromě již registrovaných léků probíhají četné klinické studie experimentální léčby modifikující důsledky nemoci – neuroprotektivní léky a léky podporující vitalitu svalů.

Dostupnost kauzální léčby však neznamená, že jsme dnes schopni symptomatické pacienty vyléčit. Léčba prozatím mírně zlepšuje motorické dovednosti pacientů a zejména stabilizuje stav, zabraňuje progresi nemoci. Z tohoto důvodu je stále zásadní léčba symptomatická, která je multioborová, a měla by být proto poskytována v Neuromuskulárních centrech. V České republice existuje síť čtyř Neuromuskulárních center pro dětské i dospělé pacienty, která poskytují jak kauzální léčbu, tak i multidisciplinární symptomatickou péči, podrobněji viz web Společnosti dětské neurologie ([www.detskaneurologie.cz](http://www.detskaneurologie.cz)) a Neuromuskulární sekce Neurologické společnosti ČLS JEP ([www.neuromuskularni-sekce.cz](http://www.neuromuskularni-sekce.cz)). Na Slovensku jsou ustanovena 3 centra pro léčbu SMA pacientů, a to Klinika dětské neurologie LF UK a Národního ústavu dětských nemocí v Bratislavě, II.

Dětská klinika SZU v Dětské fakultní nemocnici v Banské Bystrici a Oddělení dětské neurologie Dětské Fakultní Nemocnice Košice.

Cílem symptomatické péče je předejít kloubním kontrakturám, deformitám páteře a respirační insuficienci, tzn. intenzivní rehabilitace včetně lázeňské péče, ortopedická péče – dlahy, ortézy a korzety, péče o respiraci – dechová rehabilitace včetně používání kašlacích asistentů, neinvazivní či invazivní plicní ventilace, zajištění pomůcek, jako jsou stendry, invalidní mechanické či elektrické vozíky či jiné domácí pomůcky. Součástí péče je i genetické poradenství, péče sociální a péče psychologa. Šíře potřebné symptomatické péče je známa, v roce 2018 byly revidovány standardy péče o pacienty s SMA<sup>(19,20)</sup>. Zásadní v péči o pacienty s SMA je spolupráce s rodinou, zde velkou roli hrají i občanská sdružení a neziskové organizace, v ČR zejména Kolpingova rodina Smečno – [www.dumrodin.cz](http://www.dumrodin.cz) a pacientská organizace SMAci [www.smaci.cz](http://www.smaci.cz).

*Nemáme žádný konflikt zájmů.*

*Publikace vznikla za podpory nadace Pohyb bez pomoci.*

#### Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jana Haberlová Ph.D.  
Klinika dětské neurologie 2.LF UK a FN Motol, Praha  
Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
e-mail: [jana.haberlova@fnmotol.cz](mailto:jana.haberlova@fnmotol.cz)

#### Literatura

- Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy A Timely Review. *Arch Neurol.* 2011; 68(8): 979-984.
- Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *European Journal of Human Genetics* 2004; 12: 1015-1023.
- Strenková J, Vohánka S, Haberlová J, et al. REaDY – český registr svalových dystrofií. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(2): 230-234.
- Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19(1): 69-73.
- Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al. Genetic mapping of chronic Childhood onset SMA to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990; 344: 540-541.
- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterisation of a SMA – determining gene. *Cell* 1995; 13, 80: 155-165.
- Shababi M, Lorson ChL, Rudnik-Schoneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat.* 2014; 224, pp. 15-28.
- Kariya S, Park GH, Maeno-Hikichi Y, et al. Reduced SMN protein impairs maturation of the neuromuscular junctions in mouse models of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2008 Aug 15; 17(16): 2552-69.
- Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Jul 9.
- Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007; 69: 1931-1936.
- Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, et al. Pathophysiological Insights Derived by Natural History and Motor Function of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr.* 2013; 162(1): 155-9.
- Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal Muscular Atrophy: A Clinical and Research Update. *Pediatr Neurol.* 2012 Jan; 46(1): 1-12.
- Stein CA, Castanotto D. FDA-Approved Oligonucleotide Therapies in 2017. *Mol Ther.* 2017; 25(5): 1069-1075.
- Poirier A, Weetall M, Heinig K, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect.* 2018 Nov 29; 6(6).
- Mahajan R. Onasemnogene Asepargovec for Spinal Muscular Atrophy: The Costlier Drug Ever. *Int J Appl Basic Med Res.* 2019; 9(3): 127-128.
- Osredkar D, Jílková M, Butenko T, et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021 Jan; 30: 1-8.
- Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2019; 15: 1153-1161
- Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, et al. SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord.* 2021 Apr 7; S0960-8966(21)00071-7.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb; 28(2): 103-115.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018 Mar; 28(3): 197-207.