

# A spinalis izomatrophia felismerésének fontossága

CSÁTI ANETT, KLIVÉNYI PÉTER

## THE SIGNIFICANCE OF RECOGNISING SPINAL MUSCULAR ATROPHY

A spinalis izomatrophia (SMA) autoszomális recesszív módon öröklődő, progresszív neuromuscularis kórkép, amely súlyos proximális izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezet. Klinikailag az SMA a korai megjelenésű súlyostól a felnőttkori, lassan progrediáló formáig változatos megjelenésű betegségek csoportját öleli fel. Az enyhe és felnőttkori formákat ritkán ismerik fel. Az SMA genetikai hátterének megismerését követően, az elmúlt években egyre több betegségmódosító kezelési lehetőség vált elérhetővé, amelyek megváltoztatják az SMA természetes lefolyását. Így a betegségmódosító kezelések bevezetésével szükségserűvé vált az eddig alkalmazott multidiszciplináris palliatív ellátás mellett az új irányelvek megalkotása. A betegség káros hatásainak és a specifikus terápiák hatékonyságának a becslése szempontjából nagyon fontos a motoros funkciók változásainak utánkövetésével együtt az egészséggel kapcsolatos életminőség vizsgálata is.

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare autosomal recessive, progressive neuromuscular disorder leading to severe proximal muscle weakness and atrophy. The spectrum of disease severity ranges from early onset severe form to the slowly progressive adult-onset type. Milder and adult forms of SMA are underdiagnosed. Due to understanding the genetic background of SMA, an increasing number of disease-modifying treatment options have become available in recent years, responsible for the modification of the natural course of the disease. Updated consensus statement for standard of care is necessary. Besides the motor function alterations, health-related quality of life measurements are highlighted for estimating the impact of SMA, and the effectiveness of specific therapies.

### SMA, betegségmódosító kezelés, klinikai gondozás, életminőség

### SMA, disease-modifying treatment, clinical care, quality of life

dr. CSÁTI Anett (levelező szerző/correspondent), dr. KLIVÉNYI Péter: Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika/University of Szeged, Albert Szent-Györgyi Medical School, Albert Szent-Györgyi Health Centre, Department of Neurology; H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: csati.anett@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2022. április 20.

Elfogadva: 2022. május 11.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.018>

**A** neuromuscularis betegségek változatos klinikai megjelenésű és rendkívül gyakori kórképek, amelyek a neurológiai diagnózisok akár 40%-át is képviselhetik. Habár jelentős rokkantsághoz és halálhoz vezethetnek, egyes formáik jellegzetesen aluldiagnosztizáltak és a szegényesen kezelt betegségek csoportját ölelik fel.

A spinalis izomatrophia (SMA) autoszomális recesszív módon öröklődő, progresszív neuromuscularis kórkép, amely az alsó motoneuronok pusztulásával jár. Klinikai megjelenésére jellegzetes a proximális izomcsoportok atrophiaival járó szimmetrikus gyengesége, bénulása, amelyhez a légzőizmok érintettsége is társulhat. Hypo-

illetve areflexia észlelhető. Hosszúpálya- vagy szenzoros tünet nem alakul ki. A kognitív funkciók megtartottak.

## Klinikai megjelenés

A betegség súlyossága és a tünetek megjelenésének ideje alapján az SMA-t klinikailag öt alcsoportra bontjuk (1. táblázat) (1).

Az SMA 0. a legsúlyosabb, praenatalisan kezdődő típus. Az ilyen újszülöttek izomzatára a súlyos hypotonia jellemző, mozgásképtelenek, gyakran arthrogryposissal (ízületi deformitások, kontraktúrák) születnek, valamint már születés-

### 1. táblázat. A spinalis izomatropia klasszifikációja és típusai

Típus	Életkori kezdet	Maximális elérhető motoros mérföldkő	SMN2 gén kópiaszáma*
SMA 0.	praenatalis	nincs	0–1
SMA I.	Ia: 2 hét	nincs	1–2
	Ib: 3 hónap		
	Ic: 6 hónap		
SMA II.	6–18 hónap	ülés	3
SMA III.	IIIa: <3 év	állás, járás	IIIa: 3
	IIIb: >3 év		IIIb: 4
	IIIc: >12 év		IIIc: 4
SMA IV.	20–30 év	normális	4–6

\*Az SMN2 gén kópiaszáma igen változatos és nem feltétlenül mutat közvetlen összefüggést a fenotípussal. A feltüntetett kópiaszámok az egyes altípusokban leggyakrabban megfigyelhető adatokat tartalmazzák

kor mechanikus légzéstámogatásra és szondatáplálásra szorulnak. Néhányuknál diplegia facialist és szívfejlődési rendellenességet is megfigyeltek. Átlagosan hat hónapos koruk előtt meghalnak.

Az SMA I. típust Werdnig–Hoffmann-betegségnek nevezzük. Az SMA I. a leggyakoribb SMA-forma, az összes eset 60%-a. Hypotoniás izomzatuk, izomgyengeségük, táplálási nehézségük és légzési elégtelenségük hamar felhívja a betegségre a gyermekgyógyászok figyelmét. Esetükben fokozott az aspiráció kockázata. Általában 6 hónapos koruk előtt felismerik őket. Az életkor előrehaladtával mechanikus légzéstámogatás és szondatáplálás indítása válik szükségessé. Kezelés nélkül élettartamuk kevesebb, mint 2 év.

Az SMA II. típus, a krónikus Werdnig–Hoffmann- vagy Dubowitz-betegség, 6–18 hónapos kor között kezdődik. Jellemző a megkészt mozgásfejlődés és a proximalis izomgyengeség. Felülni és ülni képesek, azonban járásképtelenek. A proximalis és axialis izomgyengeség miatt súlyos scoliosis és ízületi kontraktúrák alakulnak ki, amelyeket ortopédiai műtétek sora követ. Légzőizom-gyengeségük miatt noninvazív légzéstámogatási igényük alakulhat ki. Gyakran jelentkezik tremor az ujaikban. Elérhetik a felnőtt életkort.

Az SMA III. típust Kugelberg–Welder-betegségnek vagy juvenilis SMA-nak nevezzük. Az SMA enyhébb formája, amelyet 18 hónapos kor után diagnosztizálnak. A betegek közel 30%-a ebbe a fenotípusba tartozik. Az SMA III. betegek megtanulnak járni, de járásuk kacsázó, a lépcsőzés nehezített. Lábdeformitások előfordulhatnak. Fokozódó izomgyengeségük miatt járóképességüket még gyermekkorban elveszíthetik,

így a kerekesszék használata sokszor elkerülhetetlen. Várható élettartamuk nem csökken.

Az SMA IV. típus a felnőttkor betegsége, és ezáltal a legenyhébb és legritkább SMA-forma. Prevalenciája mindösszesen 1–2%. A tünetek 20–30 éves kort követően jelennek meg. Enyhe, progresszív proximalis túlsúlyú izomgyengeségük mellett járóképesek, bár a székről, illetve guggolásból nehezebben állnak fel. Általában nem igényelnek segédeszközt. Életkilátásaik nem csökkennek (2. táblázat).

## Prevalencia és incidencia

Gyermekkorban a cystás fibrosist követően az SMA a második leggyakoribb autoszomális recesszív betegség. Az összes SMA-típus együttes prevalenciája 1–2/100 000 fő, incidenciája pedig 1/12 000 (2).

## Genetikai háttér

Az esetek döntő többségében (95%) az SMA-t az 5. kromoszóma 5q13.2 régiójában elhelyezkedő *survival motor neuron 1* (SMN1) gén homozigóta deletiója, ritkább esetekben annak pontmutációi okozzák (3, 4). Ritka esetekben más gének (nem-5q-SMA) mutációi is oki tényezők lehetnek (5). Az SMN1 gén betegségkókozó mutációi meggátolják a funkcionáló SMN fehérje expresszióját. Az SMA igen változatos fenotípus, megjelenései főként a szomszédos SMN2 gén kópiaszámával korrelálnak (1. táblázat). Az SMN2 gén csupán néhány nukleotidban különbözik az SMN1-től. Az alternatív splicing mechanizmus révén az SMN2 génről a 7. exont nem tartalmazó mRNS íródik át, ezáltal instabil, gyorsan lebomló SMN fehérje termelődik. Minél nagyobb az SMN2 gén kópiaszáma, annál enyhébb SMA-fenotípus alakul ki. Mindazonáltal, ez az inverz összefüggés nem mindig igaz, mivel néhány kettő SMN2 gén kópiaszámmal élő betegnél enyhébb SMA-fenotípust figyeltek meg (6). Ezzel szemben ismert olyan három SMN2 gén kópiaszámú beteg, aki klinikailag az SMA I. típusba volt sorolható.

## Terápiás lehetőségek

Három betegségmódosító kezelés érhető el ma Magyarországon, amelyek közül kettő, a nusinerszen és a riszdiplám alkalmazható a felnőtt SMA-betegek kezelésére. Ezen kezelési lehetősé-

gek a betegség természetes lefolyásának lassítását célozzák (7).

A nuszinerszent 2016 decemberében hagyta jóvá az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet (Food and Drug Administration, FDA), míg 2017 júniusában az Európai Gyógyszerügynökség (European Medical Agency, EMA) is befogadta. A nuszinerszen egy intrathecalisan adható szintetikus antisense oligonukleotid, amely a 7. exon megtartásával hatóan módosítja az SMN2 pre-mRNS splicingját, ezáltal teljes hosszúságú SMN fehérjék termelődnek (8). Alkalmazását a telítő négy kezelést követően 4 havonta szükséges ismételni. Alkalmanként 12 mg, azaz 5 ml nuszinerszent kap a beteg. Az SMA összes típusában adható, ugyanakkor ez az alkalmazási mód nehézségekbe ütközhet a súlyos scoliosis és a gerincműtétek okozta lumbális gerinc összecsontosodás miatt. A kezelés mellékhatásai kötődnek a lumbálpunctióhoz, előfordulhat posztpunctiós fejfájás, derékfájdalom, illetve hányás. Más, subcutan vagy intravénásan alkalmazott antisense oligonukleotidok beadását követően thrombocytopeniát, véralvadási zavarokat és renalis toxicitást figyeltek meg, így a nuszinerszenkezelés előtt a thrombocytaszám, a véralvadási paraméterek, valamint a vizelet összfehérje-ellenőrzése javasolt. Beszámoltak kommunikáló hydrocephalusos esetekről is (9).

Az onaszemnégen abeparvoveket 2019 májusában az FDA, míg 2020 augusztusában az EMA is befogadta. A motoneuronokhoz adenoasszociált vírus 9 kapszulába csomagolva SMN fehérjét kódoló komplementer DNS-t szállít (10). Alkalmazása egyadagos  $2 \times 10^{13}$  vektorgenom/ml oldatos infúzió formájában engedélyezett,  $1,1 \times 10^{14}$  vektorgenom/testtömegkilogramm dózisban, intravénás adagoláshoz. Az SMA I. fenotípusú, illetve a biállélikus SMN1 gén mutációval és legfeljebb 3 SMN2 gén kópiával rendelkező betegek esetén alkalmazható. Európában a felső testtömegkorlát 21 kg. Májenzim-, a troponin I- és T-szintek emelkedését, thrombocytopeniát, hányást és lázat okozhat (10).

A harmadik kezelési lehetőség a riszdiplám, amelyet 2020 augusztusában az FDA, míg 2021 márciusában az EMA is befogadott. A nuszinerszenhez hasonlóan SMN2 splicing modulátorként működik. A riszdiplám szájon át szedendő, naponta egy alkalommal a beteg életkorához és testsúlyához korrigáltan, maximum 5 mg dózisban, 0,75 mg/ml belsőleges oldat formájában. A riszdiplám 2 hónapos kortól az SMA I., II., és III. típusában adható, vagy abban az esetben, ha az SMN2 génnek legfeljebb négy kópiá-

**2. táblázat.** A felnőttellátásba kerülő SMA-betegek legjellegzetesebb klinikai jellemzői

SMA III.	SMA IV.
kacsázó járás	enyhe, a kor előre haladásával fokozódó izomgyengeség
nehézített lépcsőzés	az izomgyengeség a törzshöz közelebb eső izomcsoportokban a legkifejezettebb
lábdeformitások	önállóan járóképesek
scoliosis	nehézített a székről, illetve guggolásból történő felállás
előrebillent medence	általában nem igényelnek segédeszközt
fokozódó izomgyengeség miatt kerekesszék használata	

száma van. Gyakori mellékhatásai a láz, a hasmenés, a bőrkiütések, a húgyúti infekciók, és a szájnyalkahártya-fekélyek, afták megjelenése. Az SMA II. és III. betegek továbbá fejfájásról, hányingerről és ízületi fájdalomról számoltak be (11).

## Klinikai gondozás

Az SMA ellátására tett, 2007-ben publikált nemzetközi konszenzusnyilatkozatot követően (12), párhuzamosan a preklinikai vizsgálatok és a multidiszciplináris gondozás folyamatos fejlődésével és a technológia előrehaladtával, megváltozott az SMA természetes lefolyása.

A gyógyszerfejlesztések, a betegségmódosító kezelések is hatással vannak az SMA ellátására, és elkerülhetetlenül befolyásolják a betegség megjelenését, lefolyását, ezáltal szükségsszerűvé teszik a palliatív ellátás és a beavatkozások új irányelveinek megalkotását. Bár a nemzetközi irodalomban a legfrissebb diagnosztikai és kezelési ajánlást 2018-ban közölték (13, 14), Magyarországon a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság 2021-ben konszenzusajánlást tett közzé a felnőttkori SMA kezelésére (15).

A palliatív ellátást az SMA következményeként kialakuló komorbiditások teszik szükségessé.

Az SMA morbiditásának és mortalitásának vezető okai a légzőszervi szövödmények. A perifériás hipoventiláció kezdete tünetmentes lehet, és csak alvás alatt jelentkezik, azonban előrehaladott állapotban nappali légzéscsökkentéshez vezet. A légzésfunkció objektív mérése és az éjszakai polyszomnográfia hasznossága emelendő ki az SMA-betegek légzésfunkció-romlásának felismerésére. Ugyanakkor a vizsgálatok elvégzésének gyakoriságát személyre szabottan, az aktuális fizikai állapot és a betegség progressziójának súlyossága tükrében célszerű meghatározni,

## A spinalis izomatropia a proximalis izomcsoportok atrophiával járó szimmetrikus gyengesége, bénulása.

figyelembe véve egyéb klinikai jeleket is, mint például a paradox légzés, vagy a mellkasfal növekedése. A fő légzőszervi szövödmények a gyenge köhögés, a hipoventiláció, a mellkasfal és a tüdő fejletlensége, valamint a visszatérő infekciók. Habár a noninvazív lélegeztetés vitatott, proaktív alkalmazásával a túlélés és az életminőség növelhető, valamint csökkenthető a mellkasfal deformitásának kialakulása. A légúti váladék mobilizálására asszisztált köhögés és mellkasi fizioterápia javasolt (16).

A malnutríció gyakori SMA-ban. A megfelelő táplálás nélkülözhetetlen az életminőség emeléséhez és a túlélés optimalizálásához (16). Amennyiben állkapocszületi kontraktúrák, rágási, nyelési gyengeség alakul ki, szükség lehet percutan endoszkópos gastrostomia behelyezésére.

A scoliosis az SMA gyakori szövödménye, az esetek 60–95%-ában jelentkezik. Az SMA I. és II. típusaiban a scoliosis korán és súlyosabb formában alakul ki. A scoliosis progressziója légzészavarhoz vagy gastrooesophagealis reflux betegséghez is vezethet. A scoliosis kezelésére és progressziójának lassítására első lépésben konzervatív kezelések alkalmazása javasolt, mint a fizioterápia, a merevítő fűző használata, és az ülési pozíció módosítása. Továbbá a súlyos scoliosis sebészi beavatkozást tesz szükségessé. Serdülőkorban hátsó feltárásból korrekciós gerincműtétet végeznek. Másik lehetőség a növekvő rudak használata, amely lehetővé teszi a gerinc növekedését, ezáltal megelőzve a gerincműtétek ismétlésének szükségességét. A sebészi kezelés javítja az életminőséget és lassítja a légzésfunkció romlását. Továbbá célszerű a műtétek során az intrathecalisan alkalmazható nuszinerszenterápiára gondolni, így fúziós műtétek esetén csontablak képzése javasolt a gyógyszerbeadás lehetősége céljából.

A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konszenzusajánlása a multidiszciplináris gondozás mellett az SMN2 gén splicingját módosító kezelések indításához szelekciós kritériumok felállítását javasolja, ami magába foglalja a betegség súlyosságának megállapítását, az SMN2 gén kópiaszámának meghatározását, ezáltal a beteg számára a legmegfelelőbb terápia egyikének kiválasztását és az adott gyógyszer biztonságos alkalmazására tett ajánlásokat. Továbbá a betegek kezelését, gondozását és követését SMA-centrumokban javasolják elvégezni (15).

## Klinikai követés

A betegségmódosító terápiák megjelenésével az SMA-betegek állapotfelmérésére és követésére standardizált tesztek használata vált szükségessé. A klinikai rutin során a nuszinerszen 4 havonkénti beadása mellett a betegek felmérése a kibővített Hammersmith motoros funkció skála (Hammersmith functional motor scale expanded, HFMSE), az átdolgozott felsővégtag-tesztmodul (revised upper limb module, RULM), és a 6 perces járásteszt (6-minute walk test, 6MWT) segítségével történik. A teszteket szakképzett gyógytornász végzi, évente minimum egy alkalommal.

A HFMSE 33 tételből álló skála, az ülni és járni képes SMA-betegek funkcionális motoros képességeinek felmérésére. A HFMSE-t egy 3 pontos pontozási rendszerrel tervezték. A teszt felvétele során a beteg nem használhatja ortéziseit. A HFMSE vizsgálja az ülést, a karok emelését, a lefekvést és felülést, a fordulást, a támaszkodást, a fej megemelését, a négykézláb állást, a mászást, a felállást és leülést, az állást, a járást, a guggolást, a távolugrást, valamint a lépcsőzést (17).

A RULM a felső végtagok distalis és proximalis mozgásainak vizsgálatára irányul. 19 tételből áll, amelyekből 18 tétel 3 pontos pontozási rendszerrel, míg egy tétel 6 pontos pontozási rendszerrel rendelkezik. A RULM vizsgálja a vállak, a karok, a kezek és az ujjak funkcióját, súlyok használatával és nélküle is (18).

A 6MWT a 6 perc alatt maximálisan megtett járástávolságot vizsgálja egy 25 méteres vonal mentén, és az SMA-betegek funkcionális járáskéességének valid és megbízható becslésére alkalmazható (19). Mind a 6 perc alatt, mind a percnként megtett távolságot, mind a 25 méter megtételéhez szükséges időt rögzítjük.

## Gazdasági, társadalmi teher

Egyre több tanulmány vizsgálja az SMA gazdasági hatásait mind az életminőség, mind a költségek tükrében. Az utóbbiak tekintélyesek, akár oki terápiában részesül az SMA-beteg, akár nem. A poszt-szimptomás betegek kezelése esetén az oki terápiáknak magas költség-hatékonysági aránya van (20). Az életminőség vizsgálata során igen változatos eredményeket tapasztaltak, ugyanakkor megállapították, hogy SMA-ban az életminőség lényegesen csökkent, főleg a rossz fizikai állapot következtében.

Az SMA mind magára a betegre, mind gondozójára jelentős társadalmi hatást gyakorol.

Az SMA súlyosságával párhuzamosan nő a gondozással eltöltött órák száma, ezáltal a családokra kifejtett hatása sokkal érthetőbb és mennyiségileg meghatározhatóbb teherként definiálható (21).

## Életminőség

A betegségmódosító kezelések során alapvetően a motoros funkciók változásait vizsgáljuk. Azonban az egészséggel kapcsolatos életminőség vizsgálata legalább annyira fontos a betegség hatásának és a specifikus terápiák hatékonyságának becslése szempontjából (22). A személyre szabott neuromuscularis életminőség-kérdőívet kifejezetten az ilyen betegek számára fejlesztették ki, a betegségükből fakadó korlátozottságok felmérése céljából (23). Az első retrospektív, 14 hónapon keresztül nuszinerszenterápiával kezelt felnőtt SMA-betegek életminőségét vizsgáló tanulmányt 2022 januárjában közzölték (24). Vizsgálták a gyengeséget, a fatigue súlyosságát, a tevékenységeket, a függetlenséget, a társas kapcsolatokat, az érzelmeket, a testképet és a globális életminőséget. Eredményeik alapján az életminőség-kérdőív minden tételében jelentős javulást észleltek. A tevékenységek és a globális életminőség tekintetében a vizsgált periódusban folyamatos fejlődést tapasztaltak, míg a gyengeség, a füg-

getlenség és az érzelmeik vizsgálata során az első 6 hónapban igazoltak szignifikáns javulást, amit stabilizáció követett egészen az egyéves kezelés után javuló periódusig. A fatigue és a testkép pozitívan változott az első 6 és 10 hónapban, majd stabil szinten állandósult. Mindezek alapján az életminőség vizsgálata lényeges az SMA multidiszciplináris értékeléséhez (24).

## Konklúzió

Az elmúlt években megjelenő és ma már a klinikai gyakorlatban is használható betegségmódosító terápiás lehetőségek hatására mérföldkőhöz jutottunk az SMA-betegek kezelésében és gondozásában. A felnőttkorban is alkalmazható nuszinerszen- és riszdiplámterápia mind a motoros funkció, mind az életminőség reményteli javulását szolgálja. Az SMA enyhébb, felnőttkori formája jelentősen aluldiagnosztizált. A betegség komorbiditásai és várható lefolyása miatt fontos a vezető tünetek, például az akár felnőttkorban kezdődő proximális izomgyengeség, az izomatropia, a scoliosis, a légzőszervi szövőd-mények lehetőség szerinti felismerése, és a beteg ideggyógyászati szakambulanciára való irányítása. Tekintettel a betegség speciális diagnosztikájára és kezelésére, a betegek ellátása és gondozása centrumokban javasolt.

## Irodalom

1. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet Neurology* 2012;11(5):443-52. Epub 2012/04/21. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70061-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70061-3).
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017;12(1):124. Epub 2017/07/06. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>.
3. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155-65. Epub 1995/01/13. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3).
4. Hahnen E, Forkert R, Marke C, Rudnik-Schoneborn S, Schonling J, Zerres K, et al. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: Evidence of homozygous deletions of the smn gene in unaffected individuals. *Human Molecular Genetics* 1995;4(10):1927-33. Epub 1995/10/01. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.10.1927>.
5. Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of Smn1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain: a Journal of Neurology* 2014;137(Pt 11):2879-96. Epub 2014/06/28. <https://doi.org/10.1093/brain/awu169>.
6. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of Smn1 and Smn2 based on real-time lightcycler pcr: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *American Journal of Human Genetics* 2002;70(2):358-68. Epub 2002/01/16. <https://doi.org/10.1086/338627>.
7. Rad N, Cai H, Weiss MD. Management of spinal muscular atrophy in the adult population. *Muscle & Nerve* 2022;65(5):498-507. Epub 2022/02/27. <https://doi.org/10.1002/mus.27519>.
8. Porensky PN, Burghes AH. Antisense oligonucleotides for the treatment of spinal muscular atrophy. *Human gene therapy* 2013;24(5):489-98. Epub 2013/04/03. <https://doi.org/10.1089/hum.2012.225>.
9. Hoy SM. Nusinersen: First global approval. *Drugs* 2017;77(4):473-9. Epub 2017/02/24. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0711-7>.

10. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *The New England Journal of Medicine* 2017;377(18):1713-22. Epub 2017/11/02. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>.
11. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *The New England Journal of Medicine* 2021;384(10):915-23. Epub 2021/02/25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2009965>.
12. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology* 2007;22(8):1027-49. Epub 2007/09/01. <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>.
13. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular disorders: NMD* 2018;28(3):197-207. Epub 2018/01/07. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.
14. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders: NMD* 2018;28(2):103-15. Epub 2018/01/02. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>.
15. Boczan J, Klivenyi P, Kalman B, Szell M, Karcagi V, Zadori D, et al. Consensus Statement of the Hungarian clinical neurogenic society about the therapy of adult SMA patients. *Ideggyogy Sz* 2021;74(3-4):79-86. Epub 2021/05/04. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0079>.
16. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology* 2017;81(3):355-68. Epub 2016/12/28. <https://doi.org/10.1002/ana.24864>.
17. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the expanded hammersmith functional motor scale in spinal muscular atrophy type II and III. *Journal of Child Neurology* 2011;26(12):1499-507. Epub 2011/09/24. <https://doi.org/10.1177/0883073811420294>.
18. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & Nerve* 2017;55(6):869-74. Epub 2016/10/05. <https://doi.org/10.1002/mus.25430>.
19. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2016;54(5):836-42. Epub 2016/10/21. <https://doi.org/10.1002/mus.25120>.
20. Dangouloff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hilgsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021;16(1):47. Epub 2021/01/25. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01695-7>.
21. Aranda-Reneo I, Pena-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano EF, et al. The burden of spinal muscular atrophy on informal caregivers. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(23). Epub 2020/12/06. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238989>.
22. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of european type II and type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular disorders: NMD* 2017;27(5):428-38. Epub 2017/02/27. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.01.018>.
23. Vincent KA, Carr AJ, Walburn J, Scott DL, Rose MR. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (Inqol). *Neurology* 2007;68(13):1051-7. Epub 2007/03/29. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257819.47628.41>.
24. Bonanno S, Zanin R, Bello L, Tramacere I, Bozzoni V, Caumo L, et al. Quality of life assessment in adult spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen. *Journal of Neurology* 2022. Epub 2022/01/04.