



Uma análise da atrofia muscular espinhal

An analysis of spinal muscular atrophy

Un análisis de la atrofia muscular espinal

Jacqueline Sanae Okasaki Padella Alves¹, Raquel Penso Furtado Vieira¹, Paola Pereira Teixeira¹, Livia Maria Calazans de Andrade¹, Gustavo da Silva Oliveira¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da atrofia muscular espinhal (AME). **Revisão bibliográfica:** A AME é uma das doenças neurodegenerativas monogênicas mais frequentes, com incidência de cerca de 1:10.000 em recém-nascidos. A marca registrada da doença é a degeneração das células do corno anterior da medula espinhal, levando ao sintoma característico de fraqueza proximal progressiva, envolvendo vários graus de atrofia muscular. Além disso, as crianças com AME desenvolvem fraqueza do diafragma e dos músculos acessórios da respiração, levando à insuficiência respiratória e risco de aspiração. Os subtipos clínicos de AME são definidos pela função motora máxima. **Considerações finais:** A AME é uma doença genética neurodegenerativa cuja progressão depende do subtipo clínico que varia de 0 a 4. Seu diagnóstico se baseia em testes genéticos moleculares, como o teste genético de SMN1/SMN2. O tratamento da patologia é feito com medicamentos como o Nusinersen e Sovaprevir que são injetáveis e o Risdiplam que é uma medicação mais nova e oral. Além disso, o treinamento físico e fisioterapia constituem pilares essenciais na manutenção dos movimentos nesses pacientes.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal, Neurologia, Genética.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of spinal muscular atrophy (SMA). **Bibliographic review:** SMA is one of the most common monogenic neurodegenerative diseases, with an incidence of around 1:10,000 in newborns. The hallmark of the disease is the degeneration of cells in the anterior horn of the spinal cord, leading to the characteristic symptom of progressive proximal weakness involving varying degrees of muscular atrophy. Furthermore, children with SMA develop weakness of the diaphragm and accessory muscles of breathing, leading to respiratory failure and risk of aspiration. Clinical subtypes of SMA are defined by maximal motor function. **Final considerations:** SMA is a neurodegenerative genetic disease whose progression depends on the clinical subtype, which varies from 0 to 4. Its diagnosis is based on molecular genetic tests, such as the SMN1/SMN2 genetic test. The pathology is treated with medications such as Nusinersen and Sovaprevir, which are injectable, and Risdiplam, which is a newer oral medication. Furthermore, physical training and physiotherapy are essential pillars in maintaining movement in these patients.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy, Neurology, Genetics.

¹Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la atrofia muscular espinal (AME). **Revisión bibliográfica:** La AME es una de las enfermedades neurodegenerativas monogénicas más comunes, con una incidencia de alrededor de 1:10.000 en recién nacidos. El sello distintivo de la enfermedad es la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal, lo que conduce al síntoma característico de debilidad proximal progresiva que implica diversos grados de atrofia muscular. Además, los niños con AME desarrollan debilidad del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, lo que provoca insuficiencia respiratoria y riesgo de aspiración. Los subtipos clínicos de AME se definen por la función motora máxima. **Consideraciones finales:** La AME es una enfermedad genética neurodegenerativa cuya progresión depende del subtipo clínico, que varía de 0 a 4. Su diagnóstico se basa en pruebas genéticas moleculares, como el test genético SMN1/SMN2. La patología se trata con medicamentos como Nusinersen y Sovaprevir, que son inyectables, y Risdiplam, que es un medicamento oral más nuevo. Además, el entrenamiento físico y la fisioterapia son pilares fundamentales para mantener el movimiento en estos pacientes.

Palabras clave: Atrofia Muscular Espinal, Neurología, Genética.

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma das doenças neurodegenerativas monogênicas mais frequentes, com uma incidência estimada em cerca de 1: 6.000 a 1: 10.000 em recém-nascidos. A AME abrange um amplo continuum clínico de gravidade da doença e foi classificada em subtipos de acordo com a idade de início e os marcos motores alcançados. A marca registrada da doença é a degeneração das células do corno anterior da medula espinhal, levando ao sintoma característico de fraqueza proximal progressiva, envolvendo vários graus de atrofia muscular. Além da incapacidade física associada à fraqueza dos membros, as crianças com AME desenvolvem fraqueza do diafragma e dos músculos acessórios da respiração, levando à insuficiência respiratória. A fraqueza bulbar progressiva leva à disfagia e ao risco de aspiração. Os subtipos clínicos de AME são definidos pela função motora máxima (SCHORLING DC, et al., 2020; DAY JW, et al., 2022; BUTTERFIELD RJ, 2021).

Mais da metade dos pacientes apresentam o fenótipo grave de AME tipo 1, com início dos sintomas nos primeiros 6 meses de idade. Uma apresentação “infantil mole”, movimentos espontâneos reduzidos e um padrão respiratório paradoxal são característicos; esses bebês não conseguem atingir o marco de sentar-se livremente. Sem tratamento medicamentoso e suporte ventilatório, a SMA tipo 1 é a principal causa genética de morte na primeira infância, com expectativa de vida inferior a 2 anos. A AME tipo 2 é caracterizada por um curso mais leve, com início dos sintomas entre as idades de 6 e 18 meses. Por definição, esses pacientes conseguem sentar-se livremente, mas não conseguem caminhar de forma independente. Este último é alcançado (pelo menos temporariamente) em pacientes com AME tipo 3, cujo início dos sintomas ocorre durante a infância ou adolescência. Além disso, algumas classificações definem SMA tipo 0 e SMA tipo 4 com início pré-natal ou um fenótipo muito leve, com início dos sintomas na idade adulta, respectivamente. Embora todos os tipos de AME sejam progressivos, a taxa de progressão difere: o tipo 1 da AME normalmente segue um curso de progressão rápida, enquanto o tipo 3 progride lentamente (SCHORLING DC, et al., 2020).

Em mais de 95% das incidências, a AME é causada por baixos níveis da proteína Survival Motor Neuron (SMN) devido a deleções ou mutações no gene *SMN1*. *SMN2*, uma cópia quase idêntica de *SMN1* universalmente presente em humanos, não consegue prevenir AME, uma vez que um dos exons codificadores de *SMN2*, ou seja, o exon 7, é predominantemente ignorado, resultando na produção de uma proteína truncada instável SMN Δ 7 (SINGH NN, et al., 2021; HODGKINSON VL, et al., 2020).

Em decorrência de sua gravidade e alta morbimortalidade, torna-se essencial o conhecimento e estudo da AME a fim de possibilitar identificação precoce e adequado manejo. O objetivo do estudo foi analisar as características da atrofia muscular espinhal.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição, genética e epidemiologia

A atrofia muscular espinhal é um distúrbio progressivo caracterizado pela perda de neurônios motores e subsequente fraqueza e atrofia muscular. A AME é uma doença neurodegenerativa progressiva com herança autossômica recessiva. Afeta os neurônios motores no corno medular anterior e no tronco cerebral, contribuindo assim para sua apoptose, levando ao desperdício muscular. As conseqüentes deficiências motoras são predominantemente axiais e envolvem as cinturas escapular e pélvica. É a segunda doença genética mais comum depois da fibrose cística e também é conhecida por ser uma das principais causas de mortalidade infantil (BUTTERFIELD RJ, 2021; DARBÀ J, 2021; BORN AP e WERLAUFF U, 2021). Embora reconhecida como uma doença rara, com uma incidência global estimada em aproximadamente 1/10.000 nascidos vivos, a AME tem sido considerada um problema de saúde digno de nota porque não é apenas a segunda doença hereditária autossômica recessiva mais comum, mas também a doença monogênica mais comum levando à mortalidade infantil. A frequência de portadores de AME varia de 1 em 38 a 1 em 72, dependendo do grupo racial, sendo a média pan-étnica de 1 em 54 (CHEN TH, 2020; YANG M, et al., 2022).

Cerca de 95% dos casos de AME são causados por deleções homozigóticas e menos frequentemente por mutações pontuais no gene *SMN1* no braço longo do cromossomo 5 (5q-SMA), enquanto mutações de SMA em outros genes também podem ser causais (não-5q-SMA). Mutações causadoras de doenças em *SMN1* inibem a produção da proteína SMN funcional deste gene. O espectro fenotípico altamente variável da SMA é atribuído principalmente ao número variável de cópias do gene *SMN2* vizinho. Este gene é quase homólogo ao *SMN1* exceto por alguns nucleotídeos e não tem relevância em indivíduos saudáveis. Uma transição de nucleotídeo único de *SMN2* causa salto predominante do exon 7 e resulta principalmente em uma proteína instável (SMN Δ 7). Em pacientes com AME, por outro lado, pequenas quantidades de proteína SMN completa e totalmente funcional podem ser produzidas por *SMN2*, portanto, números mais elevados de cópias de *SMN2* estão associados a fenótipos mais leves (BUTTERFIELD RJ, 2021; HODGKINSON VL, et al., 2020).

Pacientes com 2 cópias de *SMN2* desenvolvem mais frequentemente SMA tipo 1 e menos frequentemente tipo 2; pacientes com 3 cópias do gene *SMN2* desenvolvem mais comumente SMA tipo 2, mas também podem desenvolver tipo 1 ou tipo 3; e pacientes com 4 ou mais cópias do gene *SMN2* geralmente desenvolvem SMA tipo 3 ou tipo 4. A expressão da proteína SMN em amostras da medula espinhal é maior durante os estágios iniciais de desenvolvimento (VILL K, et al., 2021).

Classificação da AME, quadro clínico e diagnóstico

O amplo espectro de patologias da AME foi categorizado em cinco tipos: 0, 1, 2, 3 e 4. O tipo 0 começa antes do nascimento e a sobrevivência é inferior a 6 meses. É considerada a forma mais rara de AME (representa menos de 1% de todos os casos) e manifesta-se durante a gravidez e é definida pela ausência de movimentos fetais. Ao exame, os bebês com tipo 0 podem apresentar arreflexia, diplegia facial, comunicação interatrial e contraturas articulares. As crianças com esta doença nunca conseguem sentar-se ou controlar a cabeça e apresentam fraqueza muscular e hipotonia significativas, bem como diplegia facial, contraturas, falta de resposta a estímulos, disfagia e insuficiência respiratória. A presença de anomalias cardíacas congênitas também é comum na grande maioria desses pacientes. A morte ocorre antes dos seis meses de idade e, em alguns casos, ocorre nas primeiras semanas de vida (MIREA A, et al., 2022; SINGH NN, et al., 2021).

O tipo I (também chamado de doença de Werdnig-Hoffmann) ocorre durante a primeira infância (antes dos 6 meses de idade), sendo o tipo mais frequente de AME (quase 60% de todos os casos). A doença também é chamada de AME com início infantil. Este grupo de pacientes é muito hipotônico, com fraqueza muscular predominantemente proximal, choro fraco, insuficiência respiratória ou respiração abdominal, dificuldades de sucção ou deglutição, fasciculações de língua e alto risco de pneumonia aspirativa, além de mau controle da cabeça e reflexos tendinosos reduzidos ou ausentes antes dos 6 meses de idade. Esses

pacientes nunca ficam sentados e, na ausência de ventilação assistida, morrem nos primeiros dois anos de vida por insuficiência respiratória. Apesar da profunda fraqueza, a cognição nesses bebês é normal em bebês com AME tipo 1, que geralmente estão alertas, atentos e brilhantes no momento do diagnóstico (NISHIO H, et al., 2023; MIREA A, et al., 2022).

O tipo II (doença de Dubowitz) começa após os 6 meses de idade e representa aproximadamente 30% de todos os pacientes com AME. Os pacientes ganham a capacidade de sentar-se, mas nunca alcançam a postura ortostática nem conseguem andar sem ajuda. Fraqueza muscular proximal, dificuldade de deglutição, fasciculações da língua e insuficiência respiratória são mais comuns neste grupo. Na maioria dos casos, os músculos faciais e oculares não estão envolvidos. A expectativa de vida é aumentada em comparação com pacientes com AME tipo 0 ou tipo I, porque esses pacientes podem viver até a maturidade sem tratamento. Muitas das comorbidades nesta população de pacientes estão relacionadas às complicações ortopédicas do desenvolvimento ósseo e articular no contexto de fraqueza muscular e escoliose progressiva, podendo ocorrer contraturas articulares e anquilose da mandíbula. A combinação de escoliose e fraqueza muscular intercostal também pode resultar em doença pulmonar restritiva significativa. Nessas crianças, a cognição é normal (ASLESH T e YOKOTA T, 2022).

O tipo III, também chamado de doença de Kugelberg-Welander, pode ser observado após o primeiro ano de vida, às vezes até na adolescência, e progride de maneira variada. Alguns indivíduos usam cadeiras de rodas desde a infância, enquanto outros podem andar de forma independente até a idade adulta. Todos os pacientes aprendem a andar, mas a fraqueza muscular proximal, que afeta predominantemente os membros inferiores, causa quedas frequentes e dificulta a subida de escadas, levando eventualmente à perda de deambulação. A expectativa de vida desses pacientes é normal. O tipo IV ocorre na idade adulta, geralmente após os 30 anos. Os pacientes são capazes de manter a mobilidade ao longo da vida. Ao contrário do tipo 2, esses indivíduos são, em sua maioria, poupados das comorbidades da escoliose e apresentam pouca ou nenhuma fraqueza muscular respiratória. A cognição e a expectativa de vida não são alteradas neste grupo (ALBRECHTSEN SS, et al., 2020).

Na extremidade leve do continuum estão os indivíduos classificados como portadores de AME tipo 4. Eles representam <5% dos casos de AME e apresentam a forma mais leve da doença. Esses indivíduos são ambulatoriais e são semelhantes ao tipo 3, porém o início ocorre na idade adulta, muitas vezes considerado como presente aos 30 anos ou mais, mas pode ser de início juvenil (MIREA A, et al., 2022). Embora a degeneração dos neurônios motores e as anormalidades das junções neuromusculares sejam manifestações típicas na AME grave, na AME leve, deficiências de tecidos periféricos, como musculares, bem como defeitos cardíacos e problemas de infertilidade masculina podem surgir antes dos fenótipos neuromusculares (SINGH NN, et al., 2021).

A menos que haja casos familiares anteriores, o processo diagnóstico geralmente é motivado pelos sinais clínicos. Clinicamente, esses bebês apresentam hipotonia, fraqueza simétrica e proximal progressiva, afetando mais as pernas do que os braços, poupando os músculos faciais, mas frequentemente com fraqueza muscular bulbar. Há também fraqueza dos músculos intercostais com relativa preservação do diafragma, o que resulta no típico tórax em “formato de sino” e no padrão respiratório paradoxal. O início na infância é caracterizado de forma semelhante por hipotonia e fraqueza proximal, mas com achados bulbares e respiratórios menos proeminentes. Pacientes com AME também podem ter problemas de motilidade gastroesofágica, que podem se manifestar como constipação, distensão abdominal e doença do refluxo gastroesofágico. É importante ressaltar que com a progressão da doença, muitos pacientes com AME ficam dependentes do uso de ventiladores como o Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP), que pode levar à insuflação gástrica. Isso pode piorar o esvaziamento gástrico (MERCURI E, et al., 2018; DEGUISE MO, et al., 2021; BORN AP e WERLAUFF U, 2021).

O diagnóstico de AME é baseado em testes genéticos moleculares. O teste genético de *SMN1/SMN2* é altamente confiável e é a investigação de primeira linha quando há suspeita da condição em um caso típico. Numa apresentação típica não há necessidade de biópsia muscular. A EMG geralmente também não é necessária em crianças dos tipos 1 e 2; esta investigação pode ajudar nas formas mais crônicas em que o

fenótipo pode ser menos marcante. Os níveis séricos de CK são geralmente normais ou apenas ligeiramente elevados na AME; no entanto, poucas exceções com níveis acentuadamente (10x) elevados estão registradas, portanto, este teste não exclui necessariamente o diagnóstico (NISHIO H, et al., 2023; MERCURI E, et al., 2018; YANG M, et al., 2022).

O padrão ouro do teste genético de AME é uma análise quantitativa de *SMN1* e *SMN2* usando amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA), reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) ou sequenciamento de próxima geração (NGS). Deleções homozigóticas de *SMN1* também podem ser identificadas por PCR seguida de digestão de restrição. Este método é mais rápido e menos caro, e muitas vezes está disponível em qualquer laboratório, mas não permite a quantificação do número de cópias *SMN1* ou *SMN2*. No entanto, o conhecimento das cópias de *SMN1* é relevante para a identificação de deleções heterozigóticas, enquanto as cópias de *SMN2* são importantes para o prognóstico e abordagens terapêuticas (MERCURI E, et al., 2018).

Tratamento

A causa final de morte em bebês e crianças com AME tipo 1 e 2 geralmente é a insuficiência respiratória. É fundamental que seja estabelecida uma relação terapêutica com um especialista pulmonar experiente e familiarizado com doenças neuromusculares pediátricas no momento do diagnóstico inicial. Há envolvimento precoce dos músculos expiratórios da ventilação com relativa preservação do diafragma. Em bebês com AME tipo 1, a implementação precoce de suporte ventilatório não invasivo demonstrou melhorar a sobrevida e a qualidade de vida (SCHORLING DC, et al., 2020).

A pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas, quando aplicada com configurações de pressão apropriadas e colocação da máscara, é bem tolerada, não afeta o equilíbrio hemodinâmico e pode aumentar a quimiossensibilidade e melhorar o impulso ventilatório hipercápnico diurno. Pacientes com esse grau de fraqueza respiratória também apresentam tosse fraca, o que os coloca em risco aumentado de aspiração e hipoxemia secundária à obstrução por muco, bem como risco aumentado de infecções pulmonares recorrentes. Bebês com risco de obstrução por muco devem ser monitorados com oximetria noturna durante doenças agudas e métodos de desobstrução assistida das vias aéreas, como aspiração manual, são recomendados. Geralmente, o uso de antibióticos deve ser aplicado a essas crianças durante qualquer doença aguda devido ao risco de pneumonia e complicações pulmonares associadas (SCHORLING DC, et al., 2020).

O objetivo da intervenção pulmonar em lactentes tipo 1 é melhorar a qualidade de vida e não necessariamente prolongar a vida. Por exemplo, a ventilação não invasiva pode prevenir e reverter alterações na complacência da parede torácica e no desenvolvimento pulmonar. Em última análise, contudo, deve ser tomada uma decisão sobre o que fazer quando o suporte ventilatório não invasivo não for suficiente. O uso de traqueostomia e suporte ventilatório permanente pode ser implementado com sucesso em indivíduos com AME. No entanto, o compromisso com o suporte ventilatório em tempo integral e ao longo da vida é uma escolha individual da família da criança que deve ser discutida em um ambiente multidisciplinar, de preferência envolvendo uma equipe de cuidados paliativos (MERCURI E, et al., 2018).

O manejo da função respiratória em crianças com AME do tipo 2 ou não deambulantes (ou seja, crianças do tipo 3 que, com a progressão da doença, eventualmente perdem a deambulação) é semelhante ao dos bebês do tipo 1, porém as complicações são menos graves. O exame físico e a avaliação da eficácia da tosse e da função muscular respiratória devem ser monitorados rotineiramente. Para crianças com mais de 5 anos de idade, a capacidade vital forçada pode ser monitorizada rotineiramente e o suporte ventilatório não invasivo pode ser gerido a longo prazo. A hipoventilação noturna também deve ser tratada com ventilação não invasiva (YANG M, et al., 2022).

Durante a última década, o desenvolvimento de medicamentos para a AME fez progressos dramáticos e mudou o resultado da doença para muitos pacientes. Nusinersen (Spinraza®) foi o primeiro medicamento aprovado para tratamento de AME pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), sendo aprovado em 2016 pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos. Nusinersen é um oligonucleotídeo

antisense que é administrado por via intratecal e aumenta a concentração da proteína SMN modificando o splicing do gene SMN2. A dose de injeção é de 12 mg (5 mL) de cada vez; as três primeiras administrações são administradas com um intervalo de 14 dias de cada vez, e a terceira administração é administrada 30 dias depois, sendo administrada a quarta dose, a partir daí é necessário tratamento de manutenção a cada 4 meses e o período de tratamento geralmente é superior a 5 anos. A dose é a mesma em todas as faixas etárias.

Antes da administração, os pacientes precisam ser submetidos a monitoramento quantitativo da contagem de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e proteína na urina. Os eventos adversos comuns do Nusinersen incluem infecção do trato respiratório e constipação. Alguns pacientes podem desenvolver trombocitopenia e anormalidades de coagulação, e também podem enfrentar o risco de nefrotoxicidade (SINGH NN, et al., 2021; YANG DL, 2022; GAVRILAKI M, et al., 2022; LI Q, 2020).

Outro medicamento aprovado pela FDA é Sovaprevir (zolgensma, nome genérico onasemnogene abeparvovec-xioi) para o tratamento de pacientes com AME ≤ 2 anos de idade e consiste em um medicamento terapêutico que utiliza o vírus adeno-associado tipo 9 não replicante (scAAV9) como vetor para introduzir o gene SMN1 correto nas células neuronais para produzir a proteína SMN de comprimento total. Risdiplam (RG7916) é um medicamento oral de pequena molécula que é um modificador de splicing SMN2 e pode regular positivamente o nível de expressão de SMN completo.

Em agosto de 2020, tornou-se o terceiro medicamento aprovado pelo FDA para tratar AME. A dose é determinada pela idade e peso: dos 2 meses aos menores de 2 anos, a dose recomendada é de 0,2 mg/kg; a partir dos 2 anos e acima com peso corporal não superior a 20 kg, a dose recomendada é de 0,25 mg/kg.kg, para maiores de 2 anos e peso superior a 20 kg, a dose recomendada é de 5 mg/kg. As reações adversas mais comuns do rispolan são febre, diarreia e erupção cutânea. Outras reações adversas comuns em pacientes infantis incluem infecção do trato respiratório superior, pneumonia e vômito (YANG DL, 2022; HJARTARSON HT, et al., 2022; RIBERO VA, et al., 2022; SZABÓ-TAYLOR K e MOLNÁR JM, 2023).

A perda de neurônios motores α na medula espinhal leva à desnervação dos músculos esqueléticos, atrofia e fraqueza muscular. O desempenho funcional, especialmente a deambulação, deteriora-se na maioria das pessoas com AME, o que pode levar à inatividade e ao descondicionamento. O treinamento físico pode melhorar o desempenho funcional, a força muscular e a capacidade de exercício, otimizando os recursos e a função metabólica no tecido muscular disponível e neutralizando a deterioração muscular adicional que ocorre com a inatividade.

O efeito provavelmente dependerá do tipo de treinamento. O treinamento de fortalecimento pode aumentar a força muscular e, como efeito secundário, melhorar o desempenho funcional de atividades antigravitacionais, como levantar-se de posições deitadas ou sentadas, saltar e subir escadas. O treinamento físico aeróbico aumentará a capacidade de exercício e melhorará a distância percorrida e a resistência.

O exercício também pode ter um efeito neuroprotetor, o que pode ser explicado por uma relação entre o estado de maturação da unidade motora e a resistência à morte celular neuronal. Estudos pré-clínicos em modelos de camundongos AME relatam efeitos positivos do exercício na maturação pós-natal das unidades motoras; morte retardada de neurônios motores; e melhoria da função motora e sobrevivência (BARTELS B, et al., 2019; JONES K, et al., 2021; BOSE M, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AME é uma doença genética neurodegenerativa cuja progressão depende do subtipo clínico que varia de 0 a 4. Seu diagnóstico se baseia em testes genéticos moleculares, como o teste genético de SMN1/SMN2. O tratamento da patologia é feito com medicamentos como o Nusinersen e Sovaprevir que são injetáveis e o Risdiplam que é uma medicação mais nova e oral. Além disso, o treinamento físico e fisioterapia constituem pilares essenciais na manutenção dos movimentos nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ALBRECHTSEN SS, et al. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J*, 2020; 67(9): A02200100.
2. ASLESH T, YOKOTA T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Cells*, 2022; 11(3): 417.
3. BARTELS B, et al. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 3(3): CD012120.
4. BORN AP, WERLAUFF U. Early diagnosis of spinal muscular atrophy. *Ugeskr Laeger*, 2021; 183(51): V05210462.
5. BOSE M, et al. Exploring spinal muscular atrophy and its impact on functional status: Indian scenario. *Indian J Public Health*, 2019; 63(3): 254-257.
6. BUTTERFIELD RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol*, 2021; 38: 100899.
7. CHEN TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*, 2020; 21(9): 3297.
8. DARBÀ J. Management and current status of spinal muscular atrophy: a retrospective multicentre claims database analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 2020; 15(1): 8.
9. DAY JW, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr*, 2022; 22(1): 632.
10. DEGUISE MO, et al. Metabolic Dysfunction in Spinal Muscular Atrophy. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(11): 5913.
11. GAVRIILAKI M, et al. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotherapeutics*, 2022; 19(2): 464-475.
12. HJARTARSON HT, et al. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther*, 2022; 16: 1865-1883.
13. HODGKINSON VL, et al. A National Spinal Muscular Atrophy Registry for Real-World Evidence. *Can J Neurol Sci*, 2020; 47(6): 810-815.
14. JONES K, et al. Interventions for promoting physical activity in people with neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021; 5(5): CD013544.
15. LI Q. Nusinersen as a Therapeutic Agent for Spinal Muscular Atrophy. *Yonsei Med J*, 2020; 61(4): 273-283.
16. MERCURI E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*, 2018; 28(2): 103-115.
17. MIREA A, et al. Physical Therapy and Nusinersen Impact on Spinal Muscular Atrophy Rehabilitative Outcome. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022; 27(6): 179.
18. NISHIO H, et al. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 2023; 24(15): 11939.
19. RIBERO VA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res*, 2022; 11(5): 347-370.
20. SCHORLING DC, et al. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*, 2020; 7(1): 1-13.
21. SINGH NN, et al. Spinal muscular atrophy: Broad disease spectrum and sex-specific phenotypes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021; 1867(4): 166063.
22. SZABÓ-TAYLOR K, MOLNÁR JM. Personalized treatment options for spinal muscular atrophy. *Ideggyogy Sz*, 2023; 76(3-4): 77-94.
23. VILL K, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16(1): 153.
24. YANG DL. Recent research on the treatment of spinal muscular atrophy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2022; 24(2): 204-209.
25. YANG M, et al. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Evidence for Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther*, 2022; 39(5): 1915-1958.