

El difícil camino al diagnóstico del paciente con atrofia muscular espinal

Carla F. Bolaño Díaz^a, Mariel Morosini^a, Fernando Chloca^a, Lilia Mesa^a, Agustín Jáuregui^a,
Laura Pirra^a, Gabriel Vazquez^a, Daniel Flores^a, Alberto Dubrovsky^a

RESUMEN

Introducción. Con las nuevas terapias, el diagnóstico temprano de la atrofia muscular espinal (AME) es esencial. El objetivo de este estudio es analizar los distintos componentes que influyen en el retraso diagnóstico.

Población y métodos. Se incluyeron pacientes con un diagnóstico molecular de AME tipo I, II y III. Se estudiaron varios parámetros, como la edad al momento de la aparición del primer signo, qué signo fue y el intervalo entre este y el diagnóstico confirmado. Neurólogos especialistas realizaron entrevistas que se complementaron con la revisión de historias clínicas cuando fue necesario.

Resultados. Se entrevistaron 112 pacientes. AME I n = 40, AME II n = 48, AME III n = 24. La mediana de edad en meses al momento del reporte del primer signo fue AME I: 1,5 (R 0-7), AME II: 9 (R 2-20), AME III: 18 (R 8-180). Los primeros signos fueron reconocidos por los padres en el 75 % al 85 % de las veces en todos los subtipos. La mediana del tiempo transcurrido entre el primer signo y la primera consulta médica fue menor a un mes en los tres tipos. La mediana de tiempo transcurrido en meses entre el primer signo y el diagnóstico molecular confirmado fue en AME I: 2 (R 0-11), en AME II: 10 (3-46) y en AME III: 31,5 (R 4-288).

Conclusiones. Existe un significativo retraso en el diagnóstico de la AME relacionado fundamentalmente a la falta de sospecha clínica. La demora es menor en AME I y mayor en AME III. Otros factores incluyen deficiencias en el sistema de salud.

Palabras clave: atrofia muscular espinal; hipotonía muscular; enfermedades neuromusculares; diagnóstico tardío; enfermedades genéticas congénitas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02542>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02542.eng>

Cómo citar: Bolaño Díaz CF, Morosini M, Chloca F, Mesa L, et al. El difícil camino al diagnóstico del paciente con atrofia muscular espinal. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(2):e202102542.

^a Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Alberto Dubrovsky: aldubro@gmail.com

Financiamiento: el trabajo ha recibido financiación del laboratorio Novartis. Novartis no ha participado en la elaboración del manuscrito ni tuvo ninguna injerencia en la planificación, ejecución o análisis de datos del trabajo.

Conflicto de intereses: dado lo extensa de la declaración de conflicto de intereses, se transcribe al final del artículo.

Recibido: 20-12-2021

Aceptado: 26-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular que afecta aproximadamente a 1 entre 6000 a 11 000 nacidos vivos¹⁻⁴ con una frecuencia de portadores de hasta 1 en 60. Es considerada la segunda causa de muerte por enfermedad autosómica recesiva, detrás de la fibrosis quística.^{3,4} Es causada por mutaciones en el gen de supervivencia de la neurona motora 1 (*SMN1*), ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (locus 5q13.2), que conllevan la degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal, produciendo atrofia y debilidad muscular progresiva. Otro gen, el *SMN2*, codifica una proteína similar a la producida por el *SMN1*, pero en menor cantidad; compensa de alguna manera la pérdida del gen *SMN1* y hace que la gravedad del cuadro sea menor.^{3,5-8}

El mayor número de copias del *SMN2* se suele correlacionar con un fenotipo menos grave.

La AME está clasificada en cuatro tipos (0 a IV) según la edad de aparición de los síntomas y la gravedad. Nos ocuparemos de las formas I, II y III. Aproximadamente el 50 % de los pacientes son de tipo I, el más grave y de inicio más temprano. No sobreviven más allá de los 2 años de vida, no logran la sedestación y presentan dificultades para deglutir, alimentarse y respirar.⁹⁻¹⁰

En AME tipo II los síntomas aparecen más tarde. Los niños pueden sentarse sin apoyo y algunos logran pararse (con apoyo), pero nunca caminar de forma independiente. Pueden presentar debilidad al deglutir o masticar, y dificultad respiratoria. La tasa de supervivencia es más alta que la del tipo I.^{4,8}

Los pacientes con AME III logran caminar, pero a menudo pierden la posibilidad de hacerlo a medida que avanza la enfermedad.^{4,8}

Los signos clínicos en AME pueden variar ampliamente; algunos, como la hipotonía y el retraso motor, son comunes a otras patologías neuromusculares.¹¹ Aunque el reconocimiento de la AME está aumentando, el retraso en el diagnóstico es frecuente y la primera alerta depende de la observación y el reconocimiento de los primeros signos.

En los últimos años se han desarrollado terapéuticas que cambiaron el paradigma que definía a la AME como una enfermedad sin tratamiento.¹² La primera terapia transformadora para la AME,¹³ que utiliza la modificación de la transcripción del ARN del *SMN2*, fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en diciembre de 2016 para todas las edades; y la

segunda,¹⁴ el reemplazo del gen *SMN1*, fue aprobada en mayo de 2019 para niños menores de 2 años. Ambas están cambiando la historia natural de la enfermedad. Un tercer tratamiento con una pequeña molécula capaz de modificar el sitio de *splicing* del *SMN2* ha sido recientemente aprobado por la FDA.¹⁵

Este estudio intenta reconstruir el camino al diagnóstico recorrido por pacientes con AME identificando hitos como la edad de aparición de los primeros signos, momento de la sospecha clínica y edad a la confirmación diagnóstica, así como el tiempo transcurrido entre cada una de estas. El estudio permitió analizar algunas de las causas de la demora diagnóstica.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal en 112 pacientes que pudieron ser contactados (*convenience sampling*) con diagnóstico de AME tipo I, II y III entre noviembre de 2020 y septiembre de 2021 en Argentina. Se incluyeron 40 pacientes con AME I, 48 pacientes con AME II y 24 pacientes con AME III.

Los criterios de inclusión para poder participar del estudio fueron, por un lado, que el paciente tuviera un diagnóstico genético confirmado con mutaciones en el gen *SMN1* (incluidas deleciones, duplicaciones y mutaciones puntuales) y que el paciente, un familiar y/o un cuidador fueran capaces de responder la entrevista. El tiempo desde el diagnóstico no fue un factor condicionante a la hora de ser incluidos. Dentro de los criterios de exclusión, el paciente no tenía que tener otro familiar diagnosticado antes que él/ella que hubiese facilitado su diagnóstico.

Neurólogos especializados en enfermedades neuromusculares efectuaron entrevistas telefónicas o presenciales con formato de interrogatorio al paciente y/o a sus familiares. Estas se complementaron con la revisión de las historias clínicas toda vez que se planteara una duda o contradicción sobre el dato recabado. Los padres y/o familiares o el propio paciente, según el caso, fueron informados de los objetivos del estudio. Las entrevistas fueron únicas o divididas hasta un número máximo de 4 según la determinación del entrevistador. No se utilizó una guía preestablecida.

El interrogatorio se adecuó en cada caso hasta obtener la información necesaria para recabar los siguientes datos: primer/os síntoma/s (o signo/s) relacionados con la enfermedad, momento de aparición y quién/quienes lo/s

notó/notaron. Primer profesional consultado (médico especialista u otro), diagnósticos dados, derivación a otros especialistas y momento en que ocurrió, edad de sospecha clínica de diagnóstico de AME, momento de la confirmación diagnóstica mediante estudio molecular, especialidad que realizó el diagnóstico y otros estudios solicitados.

El estudio fue aprobado por un comité de ética. La información obtenida se manejó en forma confidencial. Se tomaron todas las precauciones necesarias para proteger la privacidad y la confidencialidad de la información de los participantes del estudio.

Los datos fueron analizados utilizando estadísticas descriptivas. Las variables continuas fueron informadas como mediana (Me), rango intercuartílico (RIC) y rango (R), mientras que las categóricas fueron informadas como porcentaje (%).

RESULTADOS

Datos demográficos

La muestra estuvo formada por 112 pacientes (el 45 % de sexo femenino), de los cuales 40 presentan AME tipo I; 48, AME II y 24, AME III.

El rango de edades de los pacientes al momento de la encuesta fue de 10 meses a 38 años.

Primeros signos y su reconocimiento

En la *Tabla 1* se exponen, para cada tipo de AME, los datos referidos a las edades en las que se observó el primer signo, realización de la primera consulta, momento de la sospecha clínica y confirmación del diagnóstico mediante la prueba molecular. Asimismo, se detallan los tiempos transcurridos entre el primer signo detectado y la primera consulta realizada, entre la primera consulta y el momento de la sospecha clínica de AME, entre la sospecha clínica y el diagnóstico confirmado. Finalmente, se muestra el tiempo que medió entre el reconocimiento del primer signo y el diagnóstico confirmado.

Si se tiene en cuenta la mayor disponibilidad de las pruebas moleculares diagnósticas en el país en los últimos años, y tomando el año 2018 como referencia, en AME I, el tiempo al diagnóstico confirmado desde los primeros signos fue más breve para aquellos pacientes nacidos entre 2018 y 2020 que para los nacidos entre 2005 y 2018. Para el primer grupo, la mediana (Me) fue de 1 mes (m) (RIC: 1-3; R: 0-11 m), mientras que, para el grupo de niños mayores, la Me fue de 2,5 m (RIC: 1-4,3; R: 0-10 m).

Los primeros signos clínicos detectados tanto por médicos como familiares se resumen en la *Tabla 2*.

TABLA 1. Eventos cronológicos expresados en meses

	AME I	AME II	AME III
Edad del primer signo	1,5 (0-4) Rango: 0-7	9 (6,75-12) Rango: 2-20	18 (15-24) Rango: 8-180
Demora primer signo - primera consulta	0 (0-0) Rango: 0-3	0 (0-1) Rango: 0-6	0 (0-9) Rango: 0-41
Edad de la primera consulta	2,5 (0-4) Rango: 0-7	9,5 (7-12) Rango: 2-24	24 (15-28,5) Rango: 8-180
Demora primera consulta - sospecha clínica	1 (0-2,25) Rango: 0-8	5 (3-9) Rango: 0-39	22 (8,5-57) Rango: 0-180
Edad de la sospecha clínica	4 (2-6) Rango: 0-15	17 (12,75-21) Rango: 8-44	44 (33,5-97,5) Rango: 22-240
Demora sospecha clínica - diagnóstico confirmado	0 (0-1) Rango: 0-6	20 (1-6) Rango: 0-37	2,5 (1-8,75) Rango: 0-177
Edad del diagnóstico confirmado	4 (2,5-7,0) Rango: 0-17	20 (16,75-27,25) Rango: 9-301	52,5 (42-148,25) Rango: 23-307
Demora primer signo - diagnóstico confirmado	2 (1-4) Rango: 0-11	10 (6-16,25) Rango: 3-46	31,5 (14,25-98,25) Rango: 4-288

Los datos están expresados en mediana, rango intercuartílico (25 %-75 %) y rango (valor mínimo y máximo).

AME: atrofia muscular espinal.

TABLA 2. Primer signo detectado

	AME I n = 40		AME II n = 48		AME III n = 24			
	n	%	n	%	n	%		
Hipotonía	15	38,5	No logra bipedestación	11	23	Caídas frecuentes	12	50
Retraso en el desarrollo	13	33,3	No camina sin apoyo	11	23	Marcha inestable	5	20,8
Dificultades con la alimentación	7	17,9	Debilidad proximal	11	23	Retraso en el desarrollo	4	16,7
Disminución de movimientos proximales	6	15,4	No gatea	8	17	Dificultad para subir escaleras	3	12,5
Dificultad respiratoria	5	12,8	Retraso en el desarrollo	7	15	Pérdida de funciones motoras alcanzadas	1	4,2
Llanto débil	4	10,3	Hipotonía	6	13	Dificultad para levantarse del piso	1	4,2
Prenatal (↓ de mov. fetales)	3	7,7	Regresión en el desarrollo	4	8	Disnea	1	4,2
Regresión en el desarrollo	1	2,6	No se sentaba	3	6			
			Temblor	2	4			

La n representa el número de pacientes que presentaron el signo descripto.

Cada paciente pudo haber presentado más de un signo.

AME: atrofia muscular espinal.

La detección de los primeros signos en AME I fue realizada por los padres en el 72,5 % de los casos (n = 29), por el neonatólogo en el 5 % (n = 2), por el pediatra en el 12,5 % (n = 5), por los abuelos en el 7,5 % (n = 3) y por un equipo multidisciplinario EM, grupo de médicos que intervinieron en forma conjunta durante una internación o emergencia sin poder identificar qué especialista solicitó las pruebas diagnósticas) en el 2,5 % (n = 1).

En AME II los signos fueron detectados en el 85 % de los casos por los padres (n = 41), por los abuelos en el 10,4 % (n = 5) y por tíos en el

4,2 % (n = 2).

En AME III los padres detectaron los signos el 75 % de las veces (n = 18); el pediatra, el 4,2 % (n = 1); un/a maestro/a, el 8,3 % (n = 2); los abuelos, tío o el propio paciente, el 4,2 % (n = 1) en cada caso.

De un total de 72 pacientes (48 AME II + 24 AME III) en los que los controles médicos rutinarios son menos frecuentes que en los primeros meses de vida, solo un médico pudo advertir los primeros signos de la enfermedad.

El especialista más frecuentemente visitado en la primera consulta fue el pediatra (82,5 %, n = 33

TABLA 3. Diagnósticos comunicados a la familia previos a la sospecha clínica de AME

AME I	AME II	AME III
Hipotonía	Hipotonía	Distrofia muscular
Haraganería	Retraso madurativo	Pie plano
Botulismo	Enfermedad neuromuscular	Patología de pies
Parálisis braquial	Enfermedad neurológica	Enfermedad neuromuscular
Displasia de cadera	Haraganería	Hiperlaxitud
Síndrome de Guillain-Barré	Luxación de cadera	Pie cavo
Síndrome de Lejeune	Sobrepeso	Patología de la rótula
Neuropatía	Hiperlaxitud	Tendinopatía
Distrofia (sin especificar tipo)	Distrofia muscular de Duchenne	Distrofia muscular de Duchenne
Inmadurez	Metabolopatía	Síndrome piramidal
Enfermedad de Pompe	Síndrome de Guillain-Barré	Trastorno de la marcha
Enfermedad medular	Hidrocefalia	Haraganería
		Enfermedad de motoneurona
		Acortamiento del Aquiles
		Genu valgo

AME: atrofia muscular espinal.

en AME I; 95,8 %, n = 46 en AME II, y 66,6 %, n = 16 en AME III). Los otros especialistas visitados se observan en la *Figura 1*.

En la *Tabla 3* se resumen los diagnósticos comunicados a la familia previos a la sospecha clínica de AME.

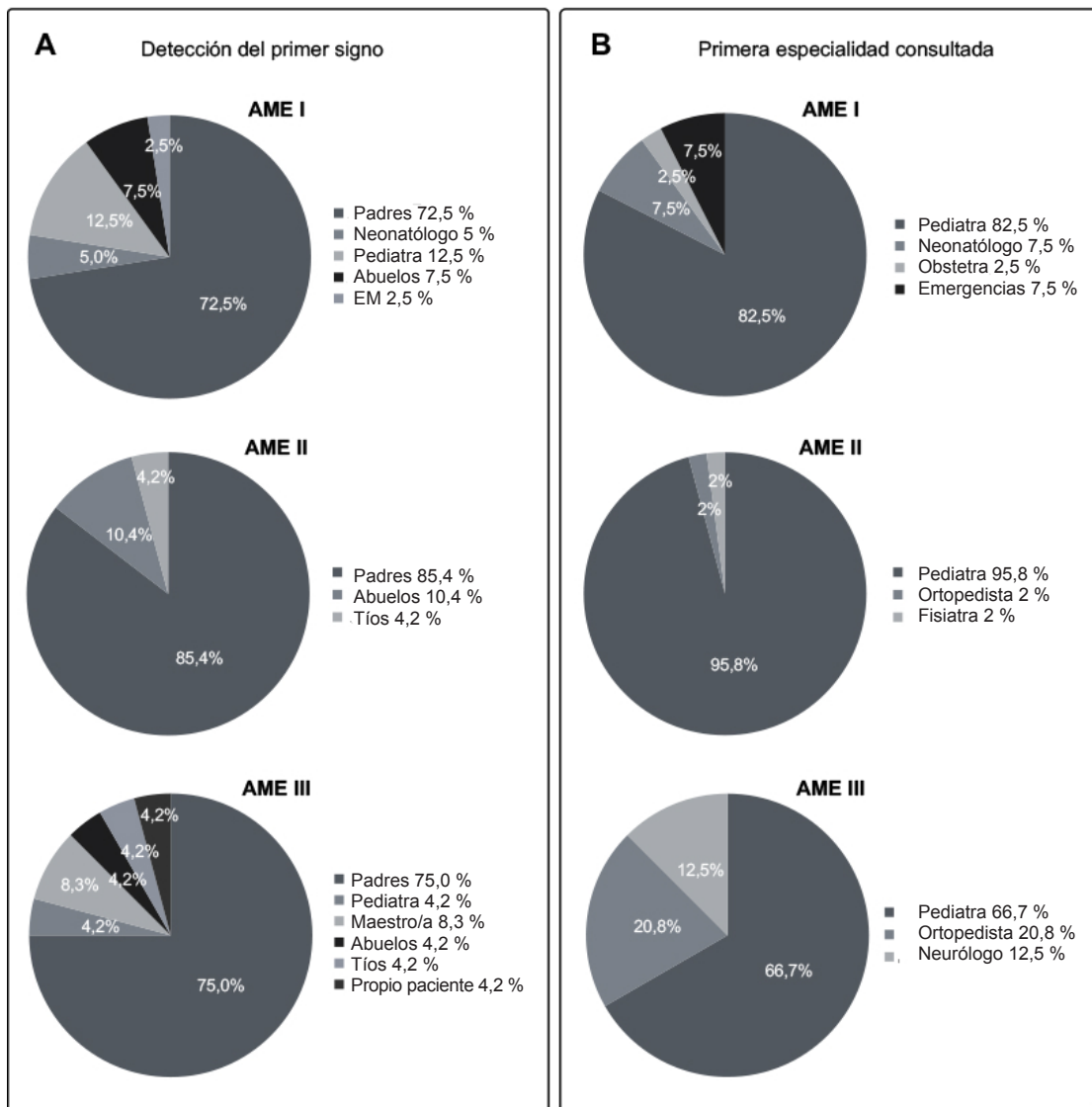
La mediana de consultas realizadas hasta la sospecha clínica fue para AME I: 3 (RIC 2-3, R: 1-6), AME II: 4 (RIC 3-4, R: 2-15) y AME III: 4 (RIC 3-5, R: 2-11).

El número de pacientes que consultaron a las distintas especialidades hasta la sospecha diagnóstica fueron en AME I (n = 40): pediatría 39, neurología 33, EM 7, genética clínica 4, neumonología 3 y obstetricia 1. En

AME II (n = 48): pediatría 44, neurología 43, traumatología 11, genética clínica 7, endocrinología 2, otorrinolaringología 1, fisiatría 1, oftalmología 1 y kinesiólogía 1. En AME III (n = 24): neurología 22, pediatría 17, traumatología 17, fisiatría 2, kinesiólogía 2, reumatología 1, neurocirugía 1.

El estudio molecular diagnóstico fue solicitado en AME I por el neurólogo en el 82,5 % de los casos (n = 33), por el EM en el 15 % (n = 6) y por el genetista en el 2,5 % (n = 1). En AME II, por el neurólogo en el 95,8 % (n = 46) y por el genetista en el 4,2 % (n = 2). En AME III por el neurólogo en el 91,7 % de los casos (n = 22), y por un neuroortopedista y un genetista 4,2 %,

FIGURA 1. Detección de los primeros signos (A) y primera especialidad consultada (B)



AME: atrofia muscular espinal; EM: equipo multidisciplinario.

(n = 1) en ambos casos.

Los estudios complementarios solicitados incluyeron electromiografía, ecografía cerebral, resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro, radiografía de tórax/caderas, tomografía de cerebro, creatinina-cinasa (CPK), biopsia muscular/nervio, toxina botulínica, determinación de alfa-glucosidasa, videodeglución, RMN de columna, cariotipo, electroencefalograma y punción lumbar.

El estudio genético se solicitó de manera inicial en 9 pacientes AME I (22,5 %), en 8 AME II (16,7 %) y en ninguno en AME III.

DISCUSIÓN

La AME es una enfermedad neuromuscular con una alta morbimortalidad, particularmente en las formas I y II. Conlleva graves complicaciones y requiere medidas de atención y apoyo tempranas que se pueden encontrar en diferentes guías de tratamiento.¹⁶⁻¹⁸

La progresiva disminución de motoneuronas compensada parcialmente con mecanismos reinervatorios se correlaciona con la aparición de los signos clínicos.¹⁹

Las nuevas terapias basadas en oligo nucleótidos antisentido, transferencia génica y moléculas modificadoras del *splicing* están mejorando el pronóstico y el curso evolutivo de la enfermedad.¹²⁻¹⁵ Cuanto antes se instalen, mayor será el beneficio terapéutico. El diagnóstico precoz resulta fundamental para favorecer el pronóstico de los pacientes.²⁰

Una revisión sistemática de la literatura acerca de la demora diagnóstica en AME, reveló solo en 11 trabajos información sobre la edad de inicio, mientras que en 5 se informó la edad de inicio y la del diagnóstico confirmado, y se concluye que la demora diagnóstica es común en AME.²¹

Un estudio reciente en 5 centros italianos con un número importante de pacientes reveló también un retraso significativo en el diagnóstico de AME.²²

Nuestro estudio es el primero de este tipo en Argentina y provee datos respecto de la edad de aparición de los primeros signos y de las demoras en el diagnóstico. Además, proporciona datos adicionales que permiten analizar sus posibles causas.

Los resultados muestran que existe un retraso importante entre la aparición de los primeros signos y el diagnóstico definitivo. Se puede observar que no hubo demoras entre la observación del primer signo y la primera

consulta. Sin embargo, las diferencias entre la observación del primer signo y la confirmación diagnóstica fueron progresivas: menores en AME I, intermedias en AME II y máximas en AME III, lo cual se correlaciona con la gravedad y la rápida evolución de la enfermedad.

La causa de la demora en el diagnóstico se debe fundamentalmente a la falta de sospecha clínica por parte del médico interviniente, que muchas veces desestima o malinterpreta los signos referidos por los padres, según lo reflejan los diagnósticos alternativos invocados.

También existen retrasos significativos entre la sospecha clínica y el diagnóstico confirmado, especialmente en las formas II y III. En AME I, donde la presentación es más precoz y llamativa, el proceso diagnóstico resulta más acelerado. Asimismo, juegan su papel la organización del sistema de salud y la accesibilidad a los estudios moleculares, ahora más disponibles. En los últimos años, este hecho, asociado a la mayor concientización respecto de la enfermedad, ha permitido el acortamiento de los tiempos diagnósticos, como puede constatarse cuando se divide a la población de AME I en nacidos antes o después de 2018.

Ante la falta de sospecha clínica, factor más importante en la demora diagnóstica, no se realizaron en forma oportuna y temprana las correspondientes derivaciones a los especialistas en neurología, que resultaron los solicitantes del estudio genético en el 90 % de los casos.

Los estudios complementarios denotan que un número significativo de ellos no está orientado hacia el diagnóstico de AME ni de otras enfermedades neuromusculares, sino hacia patologías de origen central u ortopédico.

El número de médicos de cabecera a cargo de los controles que advirtieron a la familia sobre el primer signo en las tres formas de AME fue de 6 para el total de los pacientes (n = 112), lo que representó el 5,3 % de los casos.

Deben también considerarse factores culturales, como la errónea percepción de que los trastornos motores son de resorte traumatológico u ortopédico, y no neurológico.

Podemos concluir que, de modo similar a otras regiones en el mundo, aún existe demora diagnóstica en la AME que es atribuible en gran medida a la falta de sospecha clínica de la enfermedad. Acortar los tiempos de diagnóstico resulta fundamental para el éxito de las terapias actuales.

Los programas de detección de AME en recién

nacidos tienen un gran potencial para identificar niños afectados en una etapa asintomática, lo que permitiría el inicio de la terapia antes de que ocurra un mayor daño de las neuronas motoras.²³

Mientras tanto, es de particular relevancia la concientización de los médicos que brindan atención primaria a los pacientes de estas edades a través de programas de educación médica en los que se ponga foco en el reconocimiento y diagnóstico temprano de esta y de otras enfermedades neuromusculares. ■

Conflicto de intereses: En lo relativo a este trabajo, los Dres. Dubrovsky, Mesa y Vázquez recibieron honorarios por participación en Consejos Asesores de Novartis.

Otros potenciales conflictos de intereses en relación con la industria farmacéutica se mencionan a continuación:

Dr. Chloca, Dra. Morosini, Dra. Bolano, Dr. Jáuregui, Dr. Flores: sin conflicto de intereses.

Dra. Mesa: ha recibido honorarios por asesoramiento científico de los laboratorios PTC, Sarepta, Biogen, Avexis, Novartis, Roche. Ha recibido honorarios por conferencias de algunas de las industrias mencionadas. Dr. Vazquez: ha recibido honorarios por asesoramiento científico de los laboratorios Biogen, Avexis, Novartis, Roche. Ha recibido beca para investigación de Novartis y actividades académicas de Biogen. Ha recibido honorarios por conferencias de algunas de las industrias mencionadas, así como de PTC y Sarepta.

Dra. Pirra: ha recibido honorarios por asesoramiento científico de los laboratorios PTC, Sanofi Genzyme. Ha recibido honorarios por conferencias de algunas de las industrias mencionadas.

Dr. Dubrovsky: Ha recibido honorarios por asesoramiento científico de los laboratorios PTC, Sarepta, Biogen, Sanofi Genzyme, Takeda Avexis, Novartis, Raffo, Roche. Ha recibido becas para investigación por parte de Genzyme-Sanofi, PTC, Novartis, Sarepta, Biogen. Ha recibido honorarios por conferencias de algunas de las industrias antes mencionadas.

REFERENCIAS

- Pearn J. Incidence, prevalence and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet.* 1978; 15(6):409-13.
- Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(7):1608-16.
- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995; 80(1):155-65.
- Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(1):27-32.
- Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, et al. 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. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(2):358-68.
- Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012; 11(5):443-52.
- Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, Snyder PJ, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med.* 2002; 4(1):20-6.
- Campbell L, Potter A, Ignatius J, Dubowitz V, Davies K. Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. *Am J Hum Genet.* 1997; 61(1):40-50.
- Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014; 83(9):810-7.
- Bertini E, Mercuri E. Motor neuron disease: A prospective natural history study of type 1 spinal muscular atrophy. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(4):197-8.
- Lawton S, Hickerton C, Archibald AD, McClaren BJ, Metcalfe SA. A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(5):575-80.
- Castro D, Iannaccone ST. Spinal muscular atrophy: therapeutic strategies. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16(11):316.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377(18):1723-32.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377(18):1713-22.
- Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, et al. Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). *J Med Chem.* 2018; 61(15):6501-17.
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, et al. Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007; 22(8):1027-49.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy. Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(2):103-15.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, 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; 28(3):197-207.
- Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol.* 2005; 57(5):704-12.
- Phan HC, Taylor JL, Hannon H, Howell R. Newborn screening for spinal muscular atrophy: anticipating an imminent need. *Semin Perinatol.* 2015; 39(3):217-29.
- Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2015; 53(4):293-300.
- Pera MC, Coratti G, Berti B, D'Amico A, et al. Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS One.* 2020; 15(3):e0230677.
- Glascok J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5(2):145-58.