

Spinal Musküler Atrofi Olgularının Klinik Özellikleri

Clinical Characteristics of Cases with Spinal Muscular Atrophy

Mehmet Canpolat, Ayşe Kaçar Bayram, Oğuzhan Bahadır*, Hüseyin Per, Hakan Gümüş, Munis Dunder*, Sefer Kumandaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye



Öz

Giriş: Bu çalışmanın amacı spinal msküler atrofi (SMA) tanısı olan olguların klinik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Otuz sekiz çocuk hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Tüm hastalar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, çocuk nörolojisi bölümünde takip edildi. SMA tanısı genetik incelemede survival motor nöron 1 genindeki homozigot delesyonların saptanmasıyla teyit edildi. Tüm hastaların ayrıntılı öyküleri, yenidoğan belirtileri, beslenme özellikleri, başvuru belirtileri, fizik muayeneleri, eşlik eden patolojileri, genetik özellikleri ve tedavi yöntemleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonu 19 erkek (%50) ve 19 kızdan (%50) oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşı 26,9±25,7 ay (aralık: 3-96 ay) idi. Ortalama takip süresi 12,2±13,3 ay (aralık: 2-48 ay) idi. SMA sınıflamasına göre, 22 hasta (%57,8) tip-1, 8 hasta (%21,1) tip-2 ve 8 hasta (%21,1) tip-3 idi. Yenidoğan solunum sıkıntısı, erken tanı yaşı, beslenme problemleri, tekrarlayan akciğer hastalıkları kötü prognostik faktörler olarak tespit edildi.

Sonuç: SMA multidisipliner tıbbi bakım yaklaşımı gerektiren bir nöromusküler hastalıktır. Klinik şiddetinin çok geniş bir yelpazesi vardır. Kötü prognostik faktörlerin saptanması, SMA'lı çocukların yakından takibi ve zamanında tedavilerinin yapılması açısından yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler

Prognostik faktörler, spinal msküler atrofi, survival motor nöron gen 1

Keywords

Prognostic factors, spinal muscular atrophy, survival motor neuron gene 1

Geliş Tarihi/Received : 10.09.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 23.02.2016

DOI:10.4274/jcp.95866

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ayşe Kaçar Bayram, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Tel.: +90 533 513 70 71

E-posta: draysebayram@gmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Abstract

Introduction: The aim of this study is was to evaluate the clinical features of cases with diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA).

Materials and Methods: Thirty-eight pediatric patients were evaluated retrospectively. All patients were followed in the Pediatric Neurology Department of Erciyes University Faculty of Medicine. The diagnosis of patients had been confirmed by genetic analysis of homozygous deletions of survival motor neuron 1 gene. Detailed history, newborn symptoms, nutritional characteristics, initial complaints, physical examination, concomitant pathologies, genetic characteristics, and treatment modalities were investigated in all patients.

Results: The study population consisted of 19 boys (50%) and 19 girls (50%). The mean age of patients was 26.9±25.7 months (range: 3-96 months). The mean follow-up period was 12.2±13.3 months (range: 2-48 months). According to SMA classification, 22 patients (57.8%) were type 1, 8 patients (21.1%) were type 2, and 8 patients were (21.1%) type 3. Neonatal respiratory distress, age at early diagnosis, nutritional problems, and recurrent lung diseases were detected as poor prognostic factors.

Conclusions: SMA is a neuromuscular disease that requires multidisciplinary approach to medical care. There is a wide range of clinical severity. Identification of poor prognostic factors will help in terms of guiding close monitoring and timely treatments of children with SMA.

Giriş

Spinal musküler atrofi (SMA), sıklıkla otozomal resesif geçişli kalıtsal bir nöromusküler hastalık olup survival motor nöron (SMN) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Yine de SMA, spinal kord ön boynuz hücrelerinin ve beyin sapı motor nükleuslarının tutulduğu, hızlı ilerleyen, programlanmış hücre ölümü ile patolojisini açıklayabileceğimiz bir hastalıktır. Bu nedenle SMA, çocukların yaşam boyu fonksiyonel durumlarını etkilemektedir. Tip-1 SMA için insidans 1/25,000, prevelans 1/80,000 olarak bildirilmiştir (1). Bu hastalığın klinik seyri değişkendir. SMA'nın geleneksel sınıflandırması başlangıç yaşı, ölüm yaşı, hastanın sahip olduğu motor fonksiyonlara göre yapılır. Uluslararası SMA birliği (2) klinik olarak SMA hastalarını dört gruba ayırmıştır. Bu gruplar sırasıyla SMA tip-1 (ağır form), SMA tip-2 (ara form), SMA tip-3 (hafif form) ve SMA tip-4'ü içermektedir. SMA tip-4 erişkin başlangıçlı SMA olarak bilinir ve tipik olarak 20-30'lu yaşlarda görülür. SMN gen 1 (SMN1) mutasyonu saptanan SMA'lı hastaların her üç tipinde de, 5q13'deki SMN1 geninde delesyon ve küçük intragenik mutasyonlar saptanmaktadır. Saptanan hastalıklı allellerinin %95'i ekzon delesyonları ve %5'i de küçük intragenik mutasyonlardır (3). Bu çalışmada SMN1 delesyonu pozitif olan SMA'lı 19'u kız ve 19'u erkek olmak üzere toplam 38 olgunun klinik özellikleri sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Mayıs 2010 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran ve SMA tanısı konan 38 olgunun geriye dönük dosyaları taranarak hastaların klinik özellikleri ve moleküler genetik bilgileri elde edildi. SMA sınıflaması Uluslararası SMA Birliği (2) tarafından belirlenmiş olan ölçütlere göre yapıldı. Bu çalışmada çocukluk çağı SMA hastaları (SMA tip-1, tip-2 ve tip-3) değerlendirilmiştir. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişleri, aile öyküleri, yenidoğan belirtileri, beslenme özellikleri, başvuru bulguları, fizik muayeneleri, motor fonksiyonları, eşlik eden patolojileri, genetik mutasyonları, takip süreleri, geçirmiş oldukları hastalıklar ve uygulanan tedaviler, takip sürecinde kaybedilenlerin ölüm nedenleri araştırıldı. Tüm hastaların periferik kan örneklerinden

Miller ve ark. (4) tarafından tarif edilmiş olan tuzla çöktürme yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen DNA'ların spektrofotometrik ölçümleri yapıldı. Ekzon 7 ve ekzon 8 homozigot delesyonların saptanması için van der Steege ve ark.'nın (5) tarif ettiği geleneksel polimeraz zincir reaksiyonu-parçacık uzunluk polimorfizmi yöntemi uygulanarak yapıldı.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) versiyonu paket programı uygulanarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edildi. Kalitatif veriler Pearson ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Parametrik olmayan istatistiksel veriler Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler arasında pozitif ya da negatif bir korelasyon ve anlamlı bir ilişki olup olmadığının araştırılmasında Bivariate Correlations testi, Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

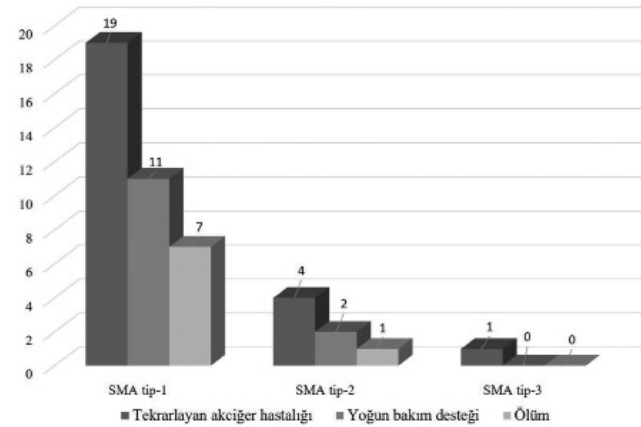
Hastaların 19'u (%50) erkek, 19'u (%50) kız idi. Hastaların ortalama yaşı $26,9\pm 25,7$ ay (aralık: 3-96 ay) idi. Ortalama takip süresi $12,2\pm 13,3$ ay (aralık: 2-48 ay) idi. Hastaların 22'si (%57,8) SMA tip-1, 8'i (%21,1) SMA tip-2 ve 8'i SMA (%21,1) tip-3 idi. Hastalarımızın tümü miadında doğmuştu. Hastaların 14'ünde (%36,8) SMA tanısı alan kardeş öyküsü vardı. Hastaların 8'inin (%21,1) yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı problemi vardı. Takip sürecinde, yenidoğan döneminde emme problemleri ve solunum sıkıntısı yaşayan hastaların tümü tekrarlayan akciğer hastalığı ile başvurmuş, yoğun bakım desteği gerektirmiş ve bu hastaların 3'ü yenidoğan döneminde (%37,5) kaybedilmiştir. Hastaların başlıca başvuru şikayetleri; 17 hastada (%44,7) beslenme problemleri, 9 hastada (%23,7) başını tutamama, 7 hastada (%18,4) oturamama, 7 hastada (%18,4) yürüyememe, 6 hastada (%15,8) çabuk yorulma, 5 hastada (%13,2) merdiven çıkmada zorluk ve 2 hastada (%5,3) dengesiz yürüme idi (Tablo 1). Başını tutamama şikayeti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede tekrarlayan akciğer hastalığı gelişme riski yüksekti ($p=0,014$). Beslenme problemleri olan hastalarda sırasıyla tekrarlayan akciğer hastalığı ($p=0,001$), yoğun bakım desteği gerektirme ($p=0,001$) ve ölüm ($p=0,000$) gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Hastaların 4'ünde (%10,5) pektus ekskavatus, 2'sinde (%5,3) skolyoz, 1'inde (%2,6) sol ventrikül hipertrofisi, 1'inde (%2,6) dekstrapoze kalp ve 1'inde (%2,6) patent duktus arteriozus ile beraber patent foramen ovale patolojileri eşlik ediyordu. Hastalığa eşlik eden patolojiler ile SMA tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,325$). Hastaların genetik incelemesinde 2 (%5,3) hastada sadece ekzon 7, 36 (%94,7) hastada ise hem ekzon 7 hem de ekzon 8 homozigot delesyonları mevcuttu. Sadece ekzon 7 homozigot delesyonu olan hastaların ikisi de SMA tip-1 idi ve hem ekzon 7, hem de ekzon 8 homozigot delesyonları olan SMA tip-1 hastalarıyla benzer kliniğe sahipti. Bu iki hastadan biri yenidoğan döneminde kaybedilmiş, diğeri ise tekrarlayan akciğer hastalığı nedeniyle yoğun bakım tedavisi almış ve takibin ikinci yılı içerisinde kaybedilmişti. Tüm ailelere genetik danışma verilmişti. Tüm olgulara oral salbutamol tedavisi verilmiş ve 15 (%39,5) olguya düzenli fizik tedavi uygulanmıştı. Hastalığın seyrinde, takibin ilk yılı içerisinde, 24 (%63,2) olgu tekrarlayan akciğer hastalığı tanısıyla tedavi gördü ve bu olguların 13'ü (%34,2) yoğun bakım desteği gerektirdi. Tüm müdahalelere rağmen bu olguların 8'i (%21,1) takibin ilk yılı içerisinde kaybedildi (Şekil 1). Sırasıyla tekrarlayan akciğer hastalığı olan hastaların 16'sında (%66,7), yoğun bakım desteği gerektiren hastaların 11'inde (%84,6) ve kaybedilen hastaların tümünde beslenme problemleri mevcuttu. Hastaların tanı yaşı ile tekrarlayan akciğer hastalığı arasında orta, negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptandı ($r(38)=-0,618$, $p=0,000$). Hastaların tanı yaşı ile yoğun bakım desteği arasında orta, negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki mevcuttu [$r(38)=-0,527$, $p=0,001$]. Takibin ilk yılı içerisinde SMA tip-1 olgularının %31,8'i, geri kalan

SMA tip-1 olguları ise takibin ikinci yılı içerisinde kaybedildi. SMA tip-2 tanısı ile izlenen 1 olgu takibin ilk yılında yoğun bakım gereksinimi doğuran akciğer hastalığı nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

SMA beyin kökü ve omurilikteki alfa motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize olan ve otozomal resesif olarak aktarılan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalarda dejenerasyon sonucu simetrik kas zayıflığı ortaya çıkmakta, ancak hastalığın başlangıç yaşı ve klinik şiddeti değişiklik göstermektedir. Hastalığın ayırıcı tanısında spinal kord hastalıkları, diğer motor nöron bozuklukları, nöropatiler, nöromusküler kavşak hastalıkları ve miyopatiler düşünülmelidir (6). SMA, 5q11.2-13.3 kromozom bölgesinde bulunan SMN genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmakta, hastaların



Şekil 1. Spinal musküler atrofi olgularının takibi ilk yıl içerisindeki tekrarlayan akciğer hastalığı, yoğun bakım gereksinimi ve ölüm sıklıkları

SMA: Spinal musküler atrofi

Tablo 1. Başvuru şikayetlerine göre hastaların spinal musküler atrofi tiplerine göre dağılımı ve demografik özellikleri

	n	SMA tip-1	SMA tip-2	SMA tip-3	Yaş (ay)	Cinsiyet
Beslenme problemleri	17 (%44,7)	15	2	0	11,1±6,4	K=9, E=8
Başını tutamama	9 (%23,7)	9	0	0	6,8±2,2	K: 5, E=4
Oturamama	7 (%18,4)	7	0	0	18,9±8,9	K=4, E=3
Yürüyememe	7 (%18,4)	0	7	0	29,1±17,2	K=3, E=4
Çabuk yorulma	6 (%15,7)	4	1	1	22,2±19,1	K=4, E=2
Dengesiz yürüme	2 (%5,3)	0	0	2	84,0±17,0	K=0, E=2
Merdiven çıkmada zorluk	5 (%13,2)	0	0	5	63,6±19,7	K=2, E=3

n: Sayı, K: Kız, E: Erkek, SMA: Spinal musküler atrofi, değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi, Parantez içindeki değerler yüzde olarak sunulmaktadır

%90-98'inde SMN1 geninin yedinci ve sekizinci ekzonlarında homozigot delesyonlar görülmektedir (3,6-8). Olgularımıza yapılan genetik inceleme sonucunda 2 (%5,3) olguda sadece ekzon 7 ve 36 (%94,7) olguda hem ekzon 7, hem de ekzon 8 homozigot delesyonları saptandı. Yenidoğan döneminde SMA hastalarında emme problemleri ve solunum sıkıntısı görülebilir. Bizim çalışmamızda yenidoğan döneminde 8 (%21,1) hastada emme problemleri ve solunum sıkıntısı vardı ve bu semptomlar tekrarlayan akciğer hastalığı, yoğun bakım desteği ve hasta kaybı yönünden kötü bir prognostik faktördü. SMA hastalarında çocukluk çağında önemli ölçüde motor gelişim basamakları gecikebilir. Bizim hastalarımızda başvuru şikayetleri, sıklıkla ailelerin bu gelişim basamaklarındaki gecikmeleri fark etmesi sonucu olmuştur. SMA hastalarında ilerleyici kas güçsüzlüğünün ilk belirtisi sıklıkla beslenmenin azalmasıdır. Emzirme döneminde sıklıkla emme süresi uzar, öksürük eşlik eder ve hasta çabuk yorulur. Hastalar yavaş yavaş kilo kaybeder ve enfeksiyon hastalıklarına hassas hale gelirler. Beslenemeyen SMA hastalarında sıklıkla nazogastrik tüp ile beslenme yeterli olmaktadır (9). Özellikle ciddi gastroözofajiyal reflü hastalığı ve aspirasyon pnömonisi saptanan tip-1 SMA hastalarında gastrostomi önerilmektedir (10). Çok merkezli geniş serili bir çalışmada tip-1 SMA hastalarında gastrostomi sıklığı yıllar içinde azalma göstermiş ve 1989-1998 yılları arasında %3,4, 1999-2009 yılları arasında %1,8 olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda 17 (%44,7) hastada beslenme problemleri vardı. Bu hastalara nazogastrik tüp ile beslenme uygulandı. Bu çalışmadaki hiçbir hastaya total parenteral beslenme, gastrostomi ve/veya fundoplikasyon cerrahisi uygulanmadı. Beslenme problemi tekrarlayan akciğer hastalığı, yoğun bakım desteği hasta kaybı yönünden kötü prognostik faktörlerdi. SMA hastalarında tekrarlayan akciğer hastalıkları; kas güçsüzlüğü, göğüs duvarı ve akciğerde gelişme geriliği, zayıf öksürük nedeniyle alt solunum yollarından sekresyonun temizlenememesi ve uyku sırasında gelişen hipoventilasyon sonucu akciğerin tekrarlayan enfeksiyonlara açık hale gelmesi sonucu oluşur. Uzun dönem üst havayolu sekresyonlarının aspirasyonu ve havayolunda mukusun birikmesi sonucu kronik ventilasyon perfüzyon bozukluğu, atelektezi, lobar ve segmental kollaps ve pnömoni gelişir. Çalışmamızda takibin ilk

yılı içerisinde hastaların 24'ünde (%63,2) tekrarlayan akciğer hastalıkları mevcuttu. Yoğun bakım desteği gerektiren ve kaybedilen hastaların tümünde altta yatan neden tekrarlayan akciğer hastalıklarıydı. Tekrarlayan akciğer hastalıkları SMA hastalarında en kötü prognostik faktördü. Bu hastalarda tedaviyi yönlendirmesi açısından oksimetri kullanılması ve günlük destekli öksürük önerilmektedir (6,12). Bu çalışmadaki SMA tip-1 olgularının %31,8'i takibin ilk yılı içerisinde, geri kalan SMA tip-1 olguları ise takibin ikinci yılı içerisinde kaybedildi. SMA tip-2 tanısı ile izlenen 1 olgu takibin ilk yılında yoğun bakım gereksinimi doğuran akciğer hastalığı nedeniyle kaybedildi. Bu bulgu SMA tip-1 hastalarında belirti ve bulguların ortaya çıkış zamanının daha erken olması nedeniyle küçük tanı yaşı ile mortalite arasında önemli bir ilişki olduğunu destekler niteliktedir. Çalışmamızda tekrarlayan akciğer hastalığı, yoğun bakım desteği ve ölüm arasında da anlamlı bir ilişki mevcut idi. Çalışmamızdaki olgu sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması nedeni ile daha uzun süreli çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz. SMA için günümüzde etkin bir tedavi yöntemi bilinmemektedir. Mercuri ve ark.'nın yaptığı randomize çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada SMA'lı hastalara fenilbütirat tedavisi verilmiş ve bu hastalarda fenilbütiratın etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir (13). Yapılan pilot klinik bir çalışmada tip-2 ve tip-3 SMA hastalarında 6 ay süreyle uygulanan salbutamol tedavisinin miyometri, zorlu vital kapasitesi ve vücut kitlesinde anlamlı derecede artış bildirilmiştir (14). Hastalarımızın tümüne salbutamol tedavisi kaslar üzerinde bildirilen olumlu etkileri nedeniyle verildi, fakat hastaların kliniği üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Fizik tedavi özellikle SMA tip-2 ve tip-3 hastalarına önerilmektedir (15). Bu hastalara fiziksel egzersizlerin uygulanması kontraktürleri azaltabilir ve hareket kabiliyetini artırabilir. Buna ek olarak SMA hastalarının göğüs fizyoterapistleri tarafından yakın takibi de önemlidir. Hastalarımızın 15'ine (%39,5) düzenli fizik tedavi uygulandı. Fakat bu hastaların motor fonksiyonlarında belirgin bir düzelme saptanmadığı görüldü. SMA, sıklıkla otozomal resesif geçişli olduğundan tekrarlama riski %25 olarak kabul edilir. Prenatal tanısı mümkün olan bir hastalık olması nedeni ile etkilenmiş bireylerin moleküler genetik tanısının konması önemlidir. Tüm olgularımızın ailelerine bir sonraki gebelik

için prenatal genetik danışma verildi. Bu çalışma göstermiştir ki yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı, küçük tanı yaşı, beslenme problemleri ve tekrarlayan akciğer hastalıkları SMA hastalarında kötü prognostik faktörlerdir.

Sonuç olarak; gelişen tıbbi bakım ve gereçler, SMA hastalarının yaşamsal fonksiyonlarının desteklenmesi ve bu hastalarda yaşam beklentileri üzerinde olumlu katkısının olmasına rağmen bu olguların hayat kalitesi ve yaşam beklentilerini olumlu etkileyen küratif bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle kötü prognostik faktörleri olan hastaların yakından takip edilmesi gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada Helsinki deklarasyonu prensiplerine bağlı kalınmıştır. Bu çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılmıştır.

Hasta Onayı: (+) (hastaların genetik çalışma için onamı alınmıştır)

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mehmet Canpolat, Ayşe Kaçar Bayram, Hüseyin Per, Hakan Gümüş, Sefer Kumandaş, Munis Dundar, Konsept: Hüseyin Per, Mehmet Canpolat, Ayşe Kaçar Bayram, Dizayn: Mehmet Canpolat, Ayşe Kaçar Bayram, Veri Toplama veya İşleme: Ayşe Kaçar Bayram, Oğuzhan Bahadır, Analiz veya Yorumlama: Mehmet Canpolat, Hüseyin Per, Ayşe Kaçar Bayram, Literatür Arama: Ayşe Kaçar Bayram, Mehmet Canpolat, Yazan: Ayşe Kaçar Bayram, Mehmet Canpolat.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig–Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North East England. *J Med Genet* 1973;10:260-5.
2. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-8.
3. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-65.
4. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
5. van der Steege G, Grootsholten PM, van der Vlies P, Draaijers TG, Osinga J, Cobben JM, et al. PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995;345:985-6.
6. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol* 2012;46:1-12.
7. Morrison KE. Advances in SMA research: review of gene deletions. *Neuromusc Disord* 1996;6:397-408.
8. Erdem H, Pehlivan S, Topaloğlu H, Özgüç M. Deletion analysis in Turkish patients with spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 1999;21:86-9.
9. Tassie B, Isaacs D, Kilham H, Kerridge I. Management of children with spinal muscular atrophy type 1 in Australia. *J Paediatr Child Health* 2013;49:815-9.
10. Durkin ET, Schroth MK, Helin M, Shaaban AF. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg* 2008;43:2031-7.
11. Barnérias C, Quijano S, Mayer M, Estournet B, Cuisset JM, Sukno S, et al. [Multicentric study of medical care and practices in spinal muscular atrophy type 1 over two 10-year periods]. *Arch Pediatr* 2014;21:347-54.
12. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:16-22.
13. Mercuri E, Bertini E, Messina S, Solari A, D'Amico A, Angelozzi C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2007;68:51-5.
14. Kinali M, Mercuri E, Main E, De Biasia F, Karatza A, Hiqçins R, et al. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002;59:609-10.
15. Lemke D, Rothwell E, Newcomb TM, Swoboda KJ. Perceptions of equine-assisted activities and therapies by parents and children with spinal muscular atrophy. *Pediatr Phys Ther* 2014;26:237-44.