

Vrodené non-5q proximálne spinálne svalové atrofie u detí

MUDr. Eva Trúsiková, MUDr. Katarína Okáľová, PhD., prof. MUDr. Karol Kráľinský, PhD.

II. detská klinika SZU, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica

Spinálne muskulárne atrofie (SMAs) sú genetické poruchy, ktoré sú klinicky charakterizované progresívnou svalovou slabosťou a atrofiou v dôsledku degenerácie buniek predných rohov miechy. Pôvodne sa choroba považovala čisto za autozomálne recesívny stav spôsobený mutáciami *SMN1* génu na chromozóme 5q13. Posledný vývoj v oblasti technológií sekvenovania novej generácie však odhalil rastúci počet klinických stavov označovaných ako non-5q formy spinálnej svalovej atrofie. Hoci sú non-5q formy SMA veľmi zriedkavé, sú to klinicky a geneticky veľmi heterogénne ochorenia.

Kľúčové slová: spinálna muskulárna atrofia, non-5q spinálna muskulárna atrofia.

Congenital non-5q spinal muscular atrophy in children

Spinal muscular atrophies (SMAs) are genetic disorders that are clinically characterized by progressive muscle weakness and atrophy due to degeneration of the anterior horn cells. Initially, the disease was considered a purely autosomal recessive condition caused by mutations in the *SMN1* gene on chromosome 5q13. However, recent developments in next-generation sequencing technologies have revealed a growing number of clinical conditions referred to as non-5q forms of spinal muscular atrophy. Although non-5q forms of SMA are very rare, they are clinically and genetically very heterogeneous diseases.

Key words: spinal muscular atrophy, non-5q spinal muscular atrophy.

U detí je **najčastejšou vrodenou** chorobou motoneurónu spinálna muskulárna atrofia (SMA) v dôsledku porušenia génu *SMN1* (survival of motor neuron 1) na **chromozóme 5q13** s autozomálne recesívnou dedičnosťou (Teoh et al., 2017). U malého podielu pacientov (4%) sa zdá byť ochorenie neviazané na chromozóm 5q13 (Wirth, 2000). Po objave kauzálneho génu *SMN1* bolo možné pomôcť široko dostupného molekulárno-genetického vyšetrenia rutinne rozlíšiť formy 5qSMA. Až pokroky v NGS (Next Generation Sequencing – sekvenovanie novej generácie) objasnili kauzálne gény pre mnoho podtypov non-5q SMA. Hoci sú non-5q formy SMA veľmi zriedkavé, sú to **klinicky a geneticky veľmi heterogénne ochorenia** (Peeters, Chamova et Jordanova, 2014). Progresívne

degeneratívne choroby motorického neurónu sa do veľkej miery fenotypovo prekrývajú, v mnohých prípadoch môžu mutácie jedného génu viesť k vzniku jedného alebo druhého normatívneho syndrómu. Zvyčajne sa non-5q SMA klasifikujú na základe typu dedičnosti (autozomálne dominantné, autozomálne recesívne alebo X-viazané) a distribúcie svalovej slabosti (proximálny, distálny alebo bulbárny) (Darras, 2011). Bližšie sa budeme venovať skupine **proximálnych** typov non-5q-SMA u detí označovanej ako „**SMA plus**“ alebo **atypické SMA**.

Diagnóza non-5q-SMA môže byť náročná, klinické spektrum môže variovať od smrti v dojčenskom veku až po normálny dospelý život s miernou svalovou slabosťou (Peeters, Chamova et Jordanova, 2014). Klinickým zna-

kom **proximálnej** SMA je symetrická svalová slabosť, výraznejšia pre proximálne ako distálne svaly končatín. Všeobecne sú dolné končatiny postihnuté viac ako horné (D'Amico et al., 2011). Klinický priebeh sa pohybuje od statického po rýchlo progresívny, ktorý vedie k respiračným problémom vyžadujúcim mechanickú ventiláciu. Šľachovo-okosticové reflexy sa môžu líšiť od nevýbavných po živé v závislosti od formy, veku nástupu a trvania ochorenia. Citlivosť je ušetrená, vo väčšine prípadov je intelekt zachovaný (Peeters, Chamova et Jordanova, 2014).

Patomechanizmus. Rastúcim počtom génov priamo spájaných s non-5q-SMA sa stále rozširuje pohľad na patomechanizmy vedúce k chorobe. V súčasnosti nebol zistený žiadny zjednocujúci mechanizmus choroby,



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY: MUDr. Eva Trúsiková, etrusikova@dfnbb.sk
II. detská klinika SZU, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica
Námestie L. Svobodu 4, 974 09 Banská Bystrica

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(1):14-17
Článok prijatý redakciou: 9. 6. 2021
Článok prijatý k publikácii: 30. 9. 2021

hoci v priebehu rokov sa našlo niekoľko všeobecných patofyziologických mechanizmov vrátane metabolizmu RNA alebo axonálneho transportu.

SMA plus syndrómy

Syndrómy SMA plus alebo atypické SMA zahŕňajú poruchy, pri ktorých je dysfunkcia dolných motorických neurónov primárnym, ale nie jediným prejavom. Spájajú sa s rozsiahlejším neurologickým alebo multisystémovým postihnutím (Darras, 2011).

1. **Pontocerebelárna hypoplázia so spinálnou muskulárnou atrofiou 1 (PCH1)** patrí do skupiny ťažkých neurodegeneratívnych porúch charakterizovaných spinocerebelárnou degeneráciou, malformáciou vermis a predného laloka cerebella a ťažkou hypopláziou mozgového kmeňa. Na základe klinických a patologických prejavov sa opisuje 13 podtypov PCH (OMIM). **PCH typ 1** sa spája s degeneráciou buniek predných rohov miechy a **je hlavnou jednotkou v diferenciálnej diagnostike 5q spinálnej svalovej atrofie** (SMA) (Peeters, Chamova et Jordanova, 2014). Doposiaľ bolo opísaných päť podtypov (PCH1A-E). **PCH1B** (MIM # 614678), spôsobený mutáciami génu *EXOSC3*, je najčastejším podtypom PCH1 (viac ako polovica prípadov) (Wan et al., 2012). Klinické charakteristiky spojené s „klasickým“ PCH1 sú ťažká hypotónia, areflexia, svalová slabosť, s klinickým nástupom v prvých mesiacoch života a smrťou v skorom detstve. MRI mozgu vykazuje hypopláziu cerebella spolu s variabilným postihnutím ponsu a mozgu.
2. **Spinálna muskulárna atrofia s progresívnou myoklonickou epilepsiou** (SMA-PME). SMA-PME je spôsobená mutáciou v géne *ASAH1*, kódujúcom lyzozomálny enzým kyslá ceramidáza (Zhou et al., 2012). Mutácie v rovnakom géne sú zodpovedné za Farberovu chorobu, hladiny kyslej ceramidázy in vitro sú pri Farberovej chorobe < 10 % v porovnaní s < 30 % pri SMA-PME. Pri SMA-PME sú mílniky včasného psychomotorického vývoja zvyčajne normálne, progresívna symetrická slabosť a svalová atrofia sú hlavnými klinickými príznakmi, ktoré sa zvyčajne vyskytnú medzi 2,5 až 6 rokmi, ochorenie je progresívne. Neskôr,

od 3 do 12 rokov, sa prejaví myoklonická epilepsia, ktorá je obvykle refraktérna na antiepileptiká. MRI mozgu je najčastejšie s normálnym nálezom alebo vykazuje miernu kortikálnu atrofiu. Kognícia je zvyčajne mierne narušená. Enzymová terapia s rekombinantnou kyslou ceramidázou sa v súčasnosti vyvíja a predstavuje sľubnú terapiu deficitu (Yu et al., 2018).

3. **SMA s kongenitálnou artrogrypózou a fraktúrami** (tiež označované ako **SMA s kongenitálnymi fraktúrami kostí/Spinal Muscular Atrophy with Congenital Bone Fractures – SMABF**). Je prítomná anamnéza znížených pohybov plodu, polyhydramnionu, pľúcnej hypoplázie s eventráciou bránice. Pri narodení sú zvyčajne prítomné artrogrypóza, osteopénia, viacnásobné zlomeniny a vrodené srdcové chyby. Vyskytuje sa ťažká hypotónia, svalová slabosť, areflexia a fascikulácie jazyka (Teoh et al., 2017). Pri vrodených/infantilných SMA s artrogrypózou alebo zlomeninami boli identifikované recesívne mutácie v troch odlišných génoch vrátane génu *SMN1*, thyroid hormone receptor interactor 4 (*TRIP4*), activating signal cointegrator 1 complex subunit 1 (*ASCC1*) (Knierim et al., 2016). Tieto poruchy sú mimoriadne zriedkavé (Teoh et al., 2017).
4. **X-viazaná infantilná SMA (SMAX2)** (v literatúre je tiež používaná nomenklatura – X-linked lethal infantile SMA • Infantile X-linked SMA • X-linked arthrogryposis multiplex congenita • Distal X-linked AMC • X-linked arthrogryposis type I, *AMCX1*) – SMAX2 je recesívna X-viazaná porucha spôsobená bodovými mutáciami génu kódujúceho ubiquitin-like modifier activating enzyme 1 (*UBA1*) (Ramser et al., 2008). SMAX2 je závažná a zriedkavá forma SMA. Svalová slabosť pri SMAX2 máva prenatálny začiatok, prejavuje sa polyhydramnionom a slabými pohybmi v maternici, čo má za následok vrodené kontraktúry. Niektorí novorodenci so SMAX2 sa rodia so zlomeninami. Kognitívne schopnosti pozorované počas obmedzenej životnosti sa javia ako normálne. Deti zvyčajne zomierajú na respiračné zlyhanie vo veku dvoch rokov.

5. **Letálna artrogrypóza s ochorením buniek predných rohov miechy (Lethal Arthrogryposis with Anterior Horn Cell Disease – LAAHD)** je autozomálne recesívne ochorenie, ktoré bolo pôvodne opísané v 11 fínskych rodinách, asociované s recesívnymi patogénnymi variantmi v mediátore exportu RNA, *GLE1* (Vuopala et al., 1995). Mutácie *GLE1* sú príčinou dvoch nezávisle opísaných neurogénnych podtypov AMC (Arthrogryposis Multiplex Congentia), **syndrómu letálnych kongenitálnych kontraktúr 1 (Lethal Congenital Contracture Syndrome – LCCS1** OMIM: 253310) a **letálnej artrogrypózy s ochorením buniek predných rohov miechy (LAAHD** OMIM: 611890). Zatiaľ čo tieto dve klinické jednotky boli opísané nezávisle, ich spoločná genetická etiológia a pozoruhodné fenotypové prekrytie naznačujú, že spolu predstavujú skôr spektrum závažnosti ako dve alelické jednotky (Smith et al., 2017). LCCS1 má charakteristické znaky pripomínajúce akinetickú deformáciu sekvencie plodu (FADS). Zahŕňajú hydrops plodu, viacpočetné kontraktúry, abnormality tváre, hypopláziu pľúc, svalovú atrofiu a redukciu buniek predných rohov miechy. Žiadny plod v hlásených prípadoch neprežil po 35. týždni gestačného veku (Herva et al., 1988). Opisuje sa, že LAAHD má o niečo miernejší fenotyp s menej závažnými neuropatologickými nálezmi, s mierne predĺženým časom prežitia (do 20 dní) (Vuopala et al., 1995). Fenotyp LAAHD sa rozširuje, zahŕňa viac jedincov prežívajúcich do detstva, čo naznačuje, že LAAHD je nesprávne pomenovanie a malo by sa premenovať na artrogrypózu s ochorením buniek predných rohov miechy (**AAHD**) (Said et al., 2017).
6. **Syndróm letálnych kongenitálnych kontraktúr typu 2 (LCCS2)** – syndróm letálnych kongenitálnych kontraktúr 2 (LCCS2) je autozomálne recesívne dedičná neurogénna forma artrogrypózy, ktorá je spojená s atrofiou predných rohov miechy (Narkis et al., 2007). Syndróm je klinicky charakterizovaný vrodenými kontraktúrami (typicky s extendovanými laktami a flectovanými kolenami), mikrogatiou, atrofiou kostrových svalov (hlavne na dolných končati-

nách). Medzi znaky, ktoré odlišujú LCCS2 od finskeho typu LCCS, patria ďalšie kraniofaciálne (napr. rázštep podnebia) a očné nálezy (napr. anizokória, odchlípenie sietnice), chýbanie hydropsu, mnohopočetné pterygiá a zlomeniny, ako aj normálne trvanie tehotenstva. Hlavným jedinečným klinickým prejavom opísaným pri LCCS2 bol značne distendovaný močový mechúr sprevádzaný hydronefrózou a cystickými zmenami obličiek. Väčšina postihnutých detí bolo mŕtvo narodených alebo zomreli krátko po narodení pre respiračnú nedostatočnosť. Ochorenie je spôsobené aberantným zosstrihom génu **ERBB3** (v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3) (Narkis et al., 2007).

7. **Spinálna muskulárna atrofia s dominanciou na dolných končatinách (SMALED)** sa typicky vyznačuje vrodeným alebo skorým nástupom prejavov, často vo veku 5 rokov alebo skôr. Ochorenie je charakterizované výraznejšou proximálnou ako distálnou svalovou slabosťou a atrofiou prevládajúcou na dolných končatinách s miernym až chýbajúcim postihnutím horných končatin. Porucha je statická ale-

bo mierne progresívna (Harms et al., 2010, 2012; Oates et al., 2013; Peeters et al., 2013). Pacienti môžu zostať chodiaci až do šiestej dekády života. Po počiatočnom klinickom a patologickom opise ochorenia buniek predných rohov miechy sa fenotyp rozšíril, zahŕňa spasticitu a kognitívny deficit, čo naznačuje u niektorých jednotlivcov neuronálnu dysfunkciu širšej motorickej siete (Scoto et al., 2015). Techniky NGS stanovili ako príčiny **SMALED1** autozomálne dominantné mutácie génu **DYNC1H1** (Harms et al., 2012) a **SMALED2** autozomálne dominantné mutácie génu **BICD2** (Peeters et al., 2013). Tieto proteíny sú dôležité pri axonálnom transporte. Patogénne varianty v DYNC1H1 môžu byť tiež alelické pre ďalšie neurologické poruchy vrátane Charcot-Marie-Toothovej choroby, axonálny typ 20 – CMT20.

8. **Skapulo-peroneálna spinálna muskulárna atrofia (SPSMA)** je zriedkavá autozomálne dominantne dedičná porucha spôsobená heterozygotnými mutáciami v géne **TRPV4** (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4) (Biasini et al., 2016). Mutácie **TRPV4** spôso-

bujú široké spektrum porúch ovplyvňujúcich nielen nervový systém, ale aj tvorbu kostí. Pokiaľ ide o neurologické postihnutie, uvádzajú sa tri čiastočne sa prekrývajúce fenotypy, a to skapulo-peroneálna SMA, distálna spinálna svalová atrofia (dSMA) a hereditárna motorická a senzorická neuropatia typu 2C (HMSN2C). Tieto rôzne fenotypy sa môžu vyskytovať dokonca v tej istej rodine (Auer-Grumbach et al., 2010). Okrem toho sú heterozygotné mutácie **TRPV4** zodpovedné za rôzne skeletálne dysplázie. Medzi hlavné črty skapulo-peroneálnej SMA patrí nástup prejavov od novorodeneckého obdobia po detstvo, progresívna skapulo-peroneálna atrofia, laryngeálna paréza s chrapľavým hlasom a respiračným stridorom. Slabosť svalov je spravidla proximálna na horných končatinách a distálna na dolných končatinách, intelekt je normálny. Medzi ďalšie charakteristické znaky môže patriť aj senzorineurálna hluchota, nízky vzrast, skolióza a mierna dysplázia končatin a stavcov (Isozumi et al., 1996).

9. **Spinálna svalová atrofia s respiračnou tiesňou 1 (SMARD1)**, známa aj ako distálna

Tab. 1. SMA plus syndrómy

SMA plus syndrómy	Klinické prejavy	Gén	Dedičnosť
PCH1A	Závažný hypotonus, areflexia, mikrocefália, cerebelárna hypoplázia s variabilným postihnutím ponsu	EXOSC3	AR
SMA-PME	Proximálna svalová slabosť, hypotónia, areflexia, amyotrofia, neskôr refraktérna myoklonická epilepsia	ASAG1	AR
SMABF	Artrogrypóza, fraktúry, srdcové defekty, závažná hypotónia, slabosť, areflexia	SMN1 TRIP4 ASCC1 UBA1	AR
SMAx2	Kongenitálne fraktúry, artrogrypóza, hypotónia, areflexia, fascikulácie jazyka	UBE1	X-viazaná
LAAHD	Fetálna akinetická deformačná sekvencia, smrť in utero alebo krátko po narodení	GLE1	AR
LCCS1	Letálny vo fetálnom období, najzávažnejšia forma artrogrypózy Abnormálna miecha so zjavným stenčením	GLE1	AR
LCCS2	Vrodené kontraktúry (typicky s extendovanými lakťami a flectovanými kolenami), dysmorfizmus, postihnutie močového mechúra	ERBB3	AR
SMALED1	Neprogresívny, proximálna > distálna slabosť DK	DYNC1H1	AD
SMALED2	Pomaly progresívny, proximálna > distálna slabosť DK > slabosť ramien, kontraktúry, horný motoneurón	BICD2	AD
SPSMA	Progresívna slabosť tváre a pectorálnych svalov s laryngeálnou parézou, hluchota skeletálne abnormality	TRPV4	AD
SMARD1	Distálna > proximálna slabosť dolných končatin > horných končatin so včasnou slabosťou bránice a respiračnou insuficienciou	IGHMBP2	AR
BVVL	Progresívna pontobulbárna paréza so slabosťou ramien, rúk a tváre, ataxia, dysfágia, fascikulácie a atrofia jazyka, hluchota	SLC2A3 SLC5A2A2 UBQLN1	AR

AD – autozomálne dominantný; AR – autozomálne recesívny; BVVL – Brown-Vialetto-Van Laere syndróm; LCCS1 – syndróm letálnych kongenitálnych kontraktúr typu 1; LCCS2 – syndróm letálnych kongenitálnych kontraktúr typu 2; PCH1A – pontocerebelárna hypoplázia so spinálnou muskulárnou atrofiou 1, podtyp A; SMABF – SMA s kongenitálnou artrogrypózou a fraktúrami; SMALED1 – spinálna muskulárna atrofia s dominanciou na dolných končatinách typu 1; SMALED2 – spinálna muskulárna atrofia s dominanciou na dolných končatinách typu 2; SMA-PME – spinálna muskulárna atrofia s progresívnou myoklonickou epilepsiou; SMARD1 – spinálna svalová atrofia s respiračnou tiesňou 1; SMAx2 – X-viazaná infantilná SMA; SPSMA – skapulo-peroneálna spinálna muskulárna atrofia

spinálna svalová atrofia typu 1 (DSMA1) alebo distálna hereditárna motorická neuropatia typu 6 (dHMN6 alebo HMN6). SMARD je zriedkavé autozomálne recesívne ochorenie motorických neurónov charakterizované prevažne distálnou slabosťou svalov s diafragmatickou obrnou, ktorá má za následok ťažké respiračné zlyhanie vedúce k predčasnej smrti. Symptómy sa zvyčajne vyskytujú na začiatku šiestich týždňov až šiestich mesiacov veku. Bola však zaznamenaná vysoká variabilita prejavov v rámci rodiny a formy s oneskoreným nástupom a pomalou progresiou. Medzi ďalšie klinické príznaky patrí zmyslová a autonómna dysfunkcia (nadmerné potenie, retencia moču, zápcha a srdcová arytmia), epileptické záchvaty (Porro et al., 2014). **SMARD1** je spôsobená mutáciami v géne kódujúcom imunoglobulínový μ -väzbový proteín 2 (IGHMBP2) na chromozóme 11q13.3.

10. Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) syndróm je zriedkavé autozomálne recesívne dedičné ochorenie pontobulbárnych

motorických neurónov (VII, IX, X, XI a XII) s progresívnou slabosťou tváre, dysfágiou, amyotrofiou jazyka, fascikuláciami a senzorineurálnou hluchotou (Bosch et al., 2011). Vek nástupu BVVL je zvyčajne medzi raným detstvom a treťou dekádou života. Priebeh choroby je progresívny, ale variabilný. Senzorineurálna hluchota je zvyčajne progresívna a závažná, zväčša predchádza vzniku neurologického syndrómu, ktorý zahŕňa aj optickú atrofiu, ataxiu a slabosť ramien, rúk a krku (Sathasivam et al., 2008). BVVL je spôsobená homozygotnými alebo zloženými heterozygotnými mutáciami v génoch **SLC52A2**, **SLC52A3** alebo heterozygotnou formou v géne **UBQLN1**. Gény **SLC52A2** a **SLC52A3** kódujú transportéry riboflavínu RFVT2 a RFVT3. Predpokladá sa, že nedostatok neuronálneho riboflavínu je základom fenotypu BVVL. Genetické základy BVVL poskytli cieľnú terapeutickú stratégiu s perorálnym alebo intravenóznym doplnením riboflavínu (Bosch et al., 2011).

Záver

Vrodené ochorenia motoneurónu u detí už dlho predstavujú výzvu pre lekárov a vedcov pre svoju obrovskú variabilitu, a to klinickú aj genetickú. Pokroky v NGS objasnili kauzálne gény pre mnoho typov non-5q SMA, čo ale ešte viac komplikuje situáciu odhalením prekrývania s ďalšími neuromuskulárnymi poruchami. Podiel pacientov so SMA, u ktorých môžeme stanoviť genetickú diagnózu, sa v posledných rokoch dramaticky zvýšil a očakáva sa, že sa bude ešte zvyšovať vďaka rýchlemu napredovaniu sekvenčných technológií novej generácie a nižším nákladom. Genetické príčiny ochorení motorických neurónov u detí sú rôznorodé s rôznymi vzormi dedičnosti, čo predpokladá, že genomické testovania (panel/exóm/genóm) by mali byť vyšetreniami prvej línie. Hlavnou výzvou do budúcnosti bude stanovenie patogenicity príčinnej mutácie pri mnohých genetických poruchách. Mali by sa vyvinúť platformy na zdieľanie údajov z NGS (Peeters, Chamova et Jordanova, 2014).

LITERATÚRA

- Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papić L, et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapulo-peroneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet.* 2010;42(2):160-164.
- Biasini F, Portaro S, Mazzeo A, et al. TRPV4 related scapulo-peroneal spinal muscular atrophy: report of an Italian family and review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(4-5):312-315.
- Bosch AM, Abeling NG, IJlst L, et al. Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(1):159-164.
- D'amico A, Mercuri E, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71.
- Darras BT. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. *Neurology.* 2011;77(4):312-314.
- Fiorillo C, Moro F, Yi J, et al. Novel Dynein DYNC1H1 neck and motor domain mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development. *Hum Mutat.* 2014;35(3):298-302.
- Harms MB, Allred P, Gardner R Jr, et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32. *Neurology.* 2010;75(6):539-546.
- Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2012;78(22):1714-1720.
- Herva R, Conradi NG, Kalimo H, et al. A syndrome of multiple congenital contractures: neuropathological analysis on five fetal cases. *Am J Med Genet.* 1988;29(1):67-76.
- Isozumi K, DeLong R, Kaplan J, et al. Linkage of scapulo-peroneal spinal muscular atrophy to chromosome 12q24.1-q24.31. *Hum Mol Genet.* 1996;5(9):1377-1382.
- Knierim E, Hirata H, Wolf NI, et al. Mutations in subunits of the activating signal cointegrator 1 complex are associated with prenatal spinal muscular atrophy and congenital bone fractures. *Am J Hum Genet.* 2016;98(3):473-489.
- Narkis G, Ofir R, Manor E, et al. Lethal congenital contractural syndrome type 2 (LCCS2) is caused by a mutation in ERBB3 (Her3), a modulator of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):589-595.
- Oates EC, Rossor AM, Hafezparast M, et al. Mutations in BICD2 cause dominant congenital spinal muscular atrophy and hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2013;92(6):965-973.
- Peeters K, Litvinenko I, Asselbergh B, et al. Molecular defects in the motor adaptor BICD2 cause proximal spinal muscular atrophy with autosomal-dominant inheritance. *Am J Hum Genet.* 2013;92(6):955-964.
- Peeters K, Chamova T, Jordanovova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain.* 2014;137(11):2879-2896.
- Porro F, Rinchetti P, Magri F, et al. The wide spectrum of clinical phenotypes of spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):35-42.
- Ramser J, Ahearn ME, Lenski C, et al. Rare missense and synonymous variants in UBE1 are associated with X-linked infantile spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2008;82(1):188-193.
- Said E, Chong JX, Hempel M, et al. Survival beyond the perinatal period expands the phenotypes caused by mutations in GLE1. *Am J Med Genet A.* 2017;173(11):3098-3103.
- Smith C, Parboosingh JS, Boycott KM, et al. Expansion of the GLE1-associated arthrogryposis multiplex congenita clinical spectrum. *Clin Genet.* 2017;91(3):426-430.
- Teoh HL, Carey K, Sampaio H, et al. Inherited Paediatric Motor Neuron Disorders: Beyond Spinal Muscular Atrophy. *Neural Plasticity.* 2017;2017:1-22.
- Voupala K, Ignatius J, Herva R. Lethal arthrogryposis with anterior horn cell disease. *Human Pathology.* 1995;26(1):12-19.
- Wan J, Yourshaw M, Mamsa H, et al. Mutations in the RNA exosome component gene EXOSC3 cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration. *Nat Genet.* 2012;44(6):704-708.
- Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat.* 2000;15(3):228-237.
- Yu F, Amintas S, Levade T, et al. Acid ceramidase deficiency: Farber disease and SMA-PME. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:121.
- Zhou J, Tawk M, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy associated with progressive myoclonic epilepsy is caused by mutations in ASAH1. *Am J Hum Genet.* 2012;91(1):5-14.