

Классификация СМА (типы и функции)

Классификация СМА (типы и функции)

Классическим считается выделение нескольких клинических типов СМА, каждый из которых характеризуется определенным возрастом дебюта. Выраженностью клинической картины (тяжесть клинических проявлений заболевания убывает от первого к четвертому типу), что чаще коррелирует с количеством копий гена SMN 2, максимальными приобретенными двигательными навыками, а также продолжительностью жизни при естественном течении заболевания¹⁻³.

Тип СМА	Возраст дебюта	Ожидаемая продолжительность жизни	Двигательные навыки*	Число копий SMN2**
СМА 0	Внутриутробно	До 6 месяцев	Нет	1
СМА I	До 6 месяцев	До 2-х лет	Неспособность держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки	2
СМА II	6-18 месяцев	70% доживают до 25 лет	Способность сидеть без поддержки	3
СМА III				
	Старше 18 месяцев	10-40 лет после манифестации	Способность стоять и ходить без поддержки	3-4
СМА IV Поздний тип	В подростковом или взрослом возрасте	Как правило, не приводит к снижению продолжительности жизни	Способность к самостоятельному передвижению	4

*При естественном течении заболевания; **Количество копий SMN2 пациентов с СМА варьируется от 1 до 6, при этом наблюдается обратная зависимость между типом СМА и количеством копии SMN2⁴.

Интересно отметить, что число копий гена SMN2 не всегда имеет четкую связь с клиническим фенотипом СМА, т.е. есть существующие еще модифицирующие факторы, которые оказывают влияние на дебют и течение заболевания^{5,6}.

Количество копий гена SMN2	Количество копий гена SMN2		
	СМА 1-го типа	СМА 2-го типа**	СМА 3/4-го типов***
1	96%	4%	0%
2	79%	16%	5%
3	15%	54%	31%
>=4****	1%	11%	88%

*Клинический фенотип только с поддерживающей терапией; **при использовании только поддерживающей терапии максимальная достигнутая двигательная функция - это сидение; ***только при поддерживающем уходе достигается передвижение, но оно может не поддерживаться; ****Prior et al [2004] сообщили о трех бессимптомных неродственных людях, гомозиготных по делеции SMN1, у которых было пять копий SMN2, демонстрируя, что уровни экспрессии, соответствующие пяти копиям SMN2, могут компенсировать отсутствие экспрессии SMN1⁶.

В приведенной таблице прослеживается общая тенденция о том, что чем больше количество копий гена SMN2, тем меньше тяжесть СМА. Вместе с тем, в меньшем проценте случаев возникают исключения. Например, 2 копии гена SMN 2 у пациентов со СМА 3/4-го типов встречаются в 5% случаев, или в 1% случаев у пациентов со СМА 1-го типа обнаружено 4 и более копий гена SMN2^{5,6}.

Дополнительная информация:

- О СМА
- Эволюция фенотипов
- Роль SMN белка в норме и при СМА

Вам может быть интересно



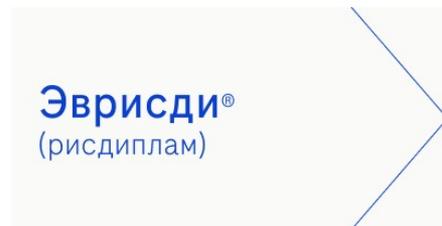
Программа молекулярно-генетической диагностики СМА

- Больше



Навигатор СМА

Препараты



Эврисди® (рисдиплам)

- Больше



Нулевой тип СМА – дети, которые погибают внутриутробно, либо в первые дни/месяцы жизни в виду выраженной тяжести клинических проявлений.



Тип I заболевания (болезнь Верднига–Гоффманна) является наиболее тяжелым, на него приходится выявление около 60 % больных СМА. Но заболеваемость СМА 1-го типа не отражает распространенности заболевания, которая составляет 12% больных СМА. Это связано с короткой продолжительностью жизни пациентов⁷. Тип I характеризуется ранним началом, в возрасте до 6 мес, и смертью от дыхательной недостаточности до достижения 2-летнего возраста. Пораженные дети не способны держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки. Проксимальная симметричная мышечная слабость, отсутствие моторного развития и мышечная гипотония – основные клинические признаки СМА типа I. Сохранность диафрагмы в сочетании со слабостью межреберной мускулатуры приводит к формированию куполообразной грудной клетки и парадоксального «брюшного» дыхания, когда ребенок напрягает мышцы живота, а не груди (диафрагма сильнее и используется как основная мышца при дыхании и тянет грудную клетку вниз). Наблюдаются фасцикуляции языка и трудности с глотанием и сосанием, что также способствует снижению защиты дыхательных путей и увеличивает риск развития аспирационной пневмонии – важной причины смерти^{3,8}.



Тип II заболевания, или хроническая СМА (болезнь Дубовица), имеет более позднее начало, в возрасте 6–18 мес., и менее тяжелое течение. Дети сохраняют способность сидеть самостоятельно. Некоторые пациенты могут стоять с поддержкой. Обычно развиваются дислокации тазобедренных суставов, контрактуры, кифосколиоз, которые требуют хирургического или ортопедического вмешательства. Часто наблюдается мелкоразмашистый тремор пальцев вытянутых рук. Слабость глотания может препятствовать набору веса. Как и больные с СМА типа I, из-за нарушения иннервации и слабости межреберной мускулатуры пациенты с СМА типа II испытывают трудности с очищением дыхательных путей от секрета. Дыхательная недостаточность служит частой причиной смерти таких пациентов в подростковом возрасте^{3,8}.



Начало **СМА типа III (юношеская форма), или болезни Кугельберга–Веландер**, варьируется в возрасте между 18 мес. и первым-вторым десятилетием жизни. Больные со СМА типа III сохраняют способность передвигаться самостоятельно, но часто падают или испытывают трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. Нижние конечности при данном типе заболевания поражены сильнее, чем верхние. Часто развивается сколиоз^{3,8}.



Также выделяют **СМА типа IV**. Данное заболевание возникает на 3-й декаде жизни. Характеризуется скрытым началом и медленно прогрессирующим течением. Двигательные нарушения носят мягкий характер, больные не испытывают трудностей с дыханием и питанием, сохраняют способность ходить в зрелом возрасте⁹.

В настоящее время принято выделять функциональные классы (статусы) пациентов:

- ◆ Лежачий/не сидячий;
- ◆ Сидячий;
- ◆ Ходячий.

Разные клинические типы могут пересекаться в одном функциональном статусе. Например, ребенок (пациент) с третьим клиническим типом, который когда-то приобрел максимальный двигательный навык ходьбу (статус функции – «ходячий»), затем со временем прогрессирования болезни потерял этот навык и перешел в статус «сидячий», а при еще большем прогрессировании – в статус «лежачий». То есть в функциональном статусе «лежачий» теоретически могут пересекаться все три клинических типа заболевания: I тип с самого начала (с момента постановки диагноза), II и III типы при прогрессировании заболевания (при отсутствии должного сопровождения и ухода) с течением времени¹⁰.

Сокращения:

СМА – спинальная мышечная атрофия
SMN – (белок) выживаемости мотонейронов

Ссылки:

1. Pearn J.H. Classification of spinal muscular atrophies. Lancet 1980;26;1(8174):919–22.
2. Pearn J.H., Walton J.N. A clinical and genetic study of adult-onset spinal muscular atrophy. The autosomal recessive form as a discrete disease entity. Brain 1978;101:591–606.
3. Crawford T.O. Spinal Muscular Atrophies. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. A Clinician's Approach by Jones H.R., De Vivo D.C. and Darras B.T. 2003. Chpt. 8. P. 145–166.

4. Crawford T.O., et al. PLoS One. 2012; 7:4
5. Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:208–15.
6. Prior T.W., Swoboda K.J., Scott H.D., Hejmanowski A.Q. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A.* 2004;130A:307–10.
7. SMA Foundation. <http://www.smafoundation.org/wp-content/uploads/2012/03/SMA-Overview.pdf>. Доступ 09.11.2023.
8. Prior T.W., Russman B.S. Spinal muscular atrophy. *Gene Review*, 2003.
9. Tsao B., Stojic A.S. Spinal muscular atrophy. *Emedicine*, 2009.
10. Сайт пациентской организации Семьи СМА. <https://f-sma.ru/all-sma/neurology/nevrologiya/>. Доступ 09.11.2023.

M-RU-00014265 ноябрь 2023

© 2024 Roche Russia 20.08.2024