

Современные клинико-генетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях

А.Ф. Муртазина^{1,2}, О.А. Шагина², С.С. Никитин¹, Е.Л. Дадали², А.В. Поляков²

¹Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»,
 Медицинский центр «Практическая неврология», Москва, Россия;
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Наследственные периферические нейропатии (НПН) – группа болезней, включающая наследственные моторные сенсорные нейропатии (НМСН), наследственные моторные нейропатии и наследственные сенсорные нейропатии. НПН могут наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно или X-сцепленно. В клинической практике часто встречаются изолированные случаи, при которых отсутствие генеалогических данных значительно затрудняет дифференциальную диагностику; 45% случаев НМСН по-прежнему остаются без генетического подтверждения. Для ряда аутосомно-рецессивных НПН можно выделить характерные клинические, электрофизиологические, гистологические признаки. Однако последние публикации показывают, что часто НПН имеют не только выраженную клиническую, но и генетическую гетерогенность, что затрудняет их дифференциальную диагностику. Частота патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования повышается в отдельных популяциях и изолятах, что обусловлено локальными эффектами основателя, приводящими к накоплению определенных мутаций. Таких примеров среди аутосомно-рецессивных НПН, как показал обзор литературы, немало. Обнаружение эффекта основателя и мажорных мутаций в популяции и построение алгоритмов диагностики на основе этих данных может значительно повысить эффективность и удешевить стоимость обследования.

Ключевые слова: наследственные периферические нейропатии, наследственные моторные сенсорные нейропатии, наследственные моторные нейропатии, наследственные сенсорные нейропатии, аутосомно-рецессивный тип наследования.

Адрес для корреспонденции: 117258, Москва, ул. Кржижановского, д. 17/2. РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология». E-mail: aysylumurtazina@gmail.com. Муртазина А.Ф.

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Шагина О.А., Никитин С.С., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Современные клинико-генетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 55–69.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.7

Current view on phenotypic and genetic features of autosomal recessive inherited peripheral neuropathies

Aysylu F. Murtazina^{1,2}, Olga A. Shchagina², Sergey S. Nikitin¹, Elena L. Dadali², Alexander V. Polyakov²

¹Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center “Practical Neurology”, Moscow, Russia;
²Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Inherited peripheral neuropathies (IPNs) are a heterogeneous group of hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN), hereditary motor neuropathies, and hereditary sensory neuropathies. IPNs can be inherited in autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked manner. In clinical practice, isolated cases are more common, and the absence of genealogical data significantly complicates differential diagnosis. About 45% of HMSN cases lack genetic confirmation. For a number of autosomal recessive IPNs, peculiar clinical, electrophysiological and histological features can be distinguished, however, recent publications show IPNs often to have pronounced clinical and genetic heterogeneity. That complicates the differential diagnosis of hereditary neuropathies. Prevalence of autosomal recessive pathology increases in remote populations and isolates due to a local founder effects. As the literature review showed, there are many such examples among autosomal recessive IPNs. Detection of the founder effect and major mutations in the population and development of diagnostic algorithms based on these data can significantly improve the diagnostic process.

Keywords: inherited peripheral neuropathies, hereditary motor and sensory neuropathies, hereditary motor neuropathies, and hereditary sensory neuropathies, autosomal recessive inheritance.

For correspondence: Medical Center “Practical Neurology”, Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow, 117258, Russia; E-mail: aysylumurtazina@gmail.com. Murtazina A.F.

For citation: Murtazina A.F., Shchagina O.A., Nikitin S.S., Dadali E.L., Polyakov A.V. Contemporary clinical and genetic insights into recessively transmitted inherited peripheral neuropathies. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 55–69. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.7

Введение

Наследственные периферические neuropathии (НПН) – группа болезней, включающая наследственные моторные сенсорные neuropathии (НМСН), или болезнь Шарко–Мари–Тус (ШМТ), наследственные моторные neuropathии (НМН) и наследственные сенсорные neuropathии (НСН). Классическими клиническими проявлениями НМСН являются двигательные и чувствительные нарушения, распределенные по дистальному типу: атрофии и слабость дистальных мышц рук и ног, деформации кистей и стоп, снижение чувствительности по типу «перчаток и носков». Неврологи и генетики все чаще сталкиваются с так называемыми «перекрывающимися» фенотипами, когда в одной семье с одной мутацией гена у одних членов семьи развивается типичная НМСН, а у других – чисто моторный вариант neuropathии. Клиническая гетерогенность в ряде случаев размывает границы между дистальной спинальной мышечной атрофией (СМА) и НМСН. Сегодня в литературе все чаще избегают классических названий ШМТ и в классификации вариантов используют наименование гена.

НПН могут наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно или X-сцепленно. В клинической практике часто встречаются изолированные случаи, при которых отсутствие генеалогических данных значительно затрудняет дифференциальную диагностику. Сегодня показано, что из генетически подтвержденных НМСН 90% занимают всего четыре neuropathии – ассоциированные с *RMP22*, *GJB1*, *MFN2* и *MPZ* [1, 2]. Однако в выборку в этих исследованиях попали пациенты с предварительным подтвержденным молекулярными методами диагнозом. В 45% случаев НМСН по-прежнему остается без генетической верификации [1, 3].

С каждым годом растет число описаний новых аутосомно-рецессивных НПН (АР-НПН), обусловленных разными генами. Среди них – не только редкие, но и претендующие на первое место по распространенности в некоторых популяциях: *HINT1*-неuropathия для Центральной и Восточной Европы, *MME*-неuropathия для Японии [4, 5]. Некоторые НПН встречаются исключительно в изолятах, а определенные народы имеют «собственные» частые наследственные neuropathии, например, цыганский народ Рома [6].

Публикации последних лет опровергают долго существовавшее мнение о том, что АР-НПН протекают тяжелее доминантных форм и всегда начинаются в раннем детском возрасте. Например, нередко при демиелинизирующей форме *GDAP1*-неuropathии пациенты, против ожидания, сохраняют возможность самостоятельного передвижения даже в возрасте 50–60 лет; также для *MME*-неuropathии возраст дебюта приходится на 30–60 лет [5, 7].

Общепринятая клиническая классификация НМСН основана на электрофизиологических данных. Критерием разделения на демиелинизирующие и аксональные формы

является скорость распространения возбуждения (СРВ) по срединному нерву. Наследственные neuropathии считаются демиелинизирующими при СРВ менее 38 м/с [8]. Однако оказалось, что даже у больных – членов одной семьи наблюдается вариабельность СРВ, что привело к выделению еще одной формы НМСН – промежуточной, при которой СРВ по срединному нерву находится в пределах 25–50 м/с. Многие ученые сходятся во мнении, что предложенная классификация, основанная на определении СРВ по срединному нерву, имеет много ограничений, т.к. не учитывает в полной мере генотипическую и фенотипическую гетерогенность НМСН [9]. Кроме того, существует путаница в аббревиатурах, присваиваемых для удобства названия neuropathии. Все это особенно очевидно при рассмотрении аксональных форм АР-НМСН, которые, в отличие от демиелинизирующих (НМСН 4-го типа), не вынесены в отдельную группу. Аббревиатуры для их обозначения часто громоздки. В 2015 г. группой ученых из Франции сделано предложение пересмотреть существующую классификацию НМСН и положить в основу тип наследования и ответственный ген [10], однако официального пересмотра классификации еще не состоялось.

В настоящем обзоре обсуждаются клинико-патогенетические особенности основных форм АР-НПН (табл. 1, с. 58–59). Для удобства мы придерживаемся терминологии, основанной на наименованиях, обуславливающих ту или иную НПН генов.

Аутосомно-рецессивные НМСН

Демиелинизирующие формы АР-НМСН

GDAP1-ассоциированная neuropathия

Ген *GDAP1* обнаружен независимо двумя группами ученых в 2002 г., причем испанская группа описала его демиелинизирующую и аксональную формы [11, 12]. Также известны патологические варианты гена *GDAP1* с аутосомно-доминантным типом наследования [13].

Молекулярные причины. Филогенетический и структурный анализ белка *GDAP1* показал, что он относится к семейству глутатион-S-трансфераз [14]. Исследования двух независимых лабораторий в 2005 г. показали, что *GDAP1* экспрессируется на наружной мембране митохондрий [15, 16]. Митохондрии – динамические органеллы клетки: непрерывно сливаясь и делясь, они выстраиваются в цепи вдоль аксона и расходятся, при этом меняются их форма, размер и положение [17]. Нарушение митохондриальной динамики приводит к нарушению аксонального транспорта в энергоемких длинных отростках нейронов. Показано, что *GDAP1* участвует и в слиянии, и в делении этих органелл [18].

Клиническая картина. Рецессивные формы neuropathии имеют ранний дебют и, как правило, инвалидизируют пациента к 10–30 годам [13]. Тем не менее описаны пациенты

пожилого возраста (60 лет и старше) с рецессивной формой НМСН, ассоциированной с геном *GDAP1* (*GDAP1*-НМСН), которые сохраняли способность к самостоятельному передвижению [7, 19]. В странах Европы чаще встречается аксональная рецессивная форма *GDAP1*-НМСН [13, 20]. Болезнь обычно дебютирует в первые годы жизни с дистального нижнего моторного дефицита, часто сопровождающегося деформацией стоп. Сухожильные рефлексы не вызываются, отмечается нарушение глубокой чувствительности. Признаки вовлечения мышц кистей присоединяются ближе к 10 годам, приводя к деформации кистей по типу «когтистой лапы». У некоторых пациентов развивается дисфония, могут быть дыхательные нарушения [20].

Электронейромиография (ЭНМГ). Результаты, как и клинические проявления, крайне вариабельны. У пациентов старше 25 лет с рецессивной аксональной формой нейропатии икроножный и малоберцовый нервы обычно не возбудимы [20], СРВ по срединному нерву остается нормальной, амплитуда моторного ответа снижается. При демиелинизирующей форме СРВ по моторным волокнам срединного нерва находится в пределах 25–35 м/с.

Эпидемиология. Больше всего случаев *GDAP1*-НМСН описано в странах бассейна Средиземного моря [13, 20, 21]. Вряде стран *GDAP1*-нейропатия является самой частой среди аксональных НМСН [22, 23]. Это обусловлено локальным эффектом основателя, который был обнаружен в Испании для мутации с.487С>Т [13], в Италии – для с.347Т>G [22]. В странах Восточной Европы (у славянских народов) и в России выявлена мажорная мутация – с.715С>Т [24, 25]. В России на долю мутаций гена *GDAP1* приходится до 7% аксональных НМСН [24].

MTMR-ассоциированные нейропатии

Поражение генов двух миотубулярин-связывающих фосфатаз (*MTMR2* и *MTMR13/SBF2*) приводит к развитию двух АР-НМСН – ШМТ4В1 (или *MTMR2*-НМСН) и ШМТ4В2 (или *MTMR13*-НМСН). Обе формы можно охарактеризовать как аутосомно-рецессивные демиелинизирующие моторные и сенсорные нейропатии с ранним дебютом и характерной гистологической картиной [26]. До обнаружения гена *MTMR2* в 2000 г. [27] *MTMR*-ассоциированные НМСН назывались «АР-НМСН с локальными складками миелина» в связи со специфическими морфологическими изменениями нервов.

Гистологическая картина впервые описана А. Ohnishi в 1989 г. [28]. Автор обнаружил в продольных срезах икроножного нерва чередующиеся участки неправильно сложенных слоев миелина и более продолженные немиелинизированные участки, а на поперечных срезах нерва – уменьшение числа миелинизированных волокон (МВ) и наличие волокон с сильно утолщенными «складками» миелина. Как было показано позже, нарушения формирования слоев миелина могут распространяться по поверхности аксонального отростка или создавать структуры, сдавливающие аксон [29]. Также в биоптатах нерва обнаруживаются изменения миелина по типу «луковичных головок» – следствие динамического процесса демиелинизации и ремиелинизации, которые чаще встречаются при *MTMR13*-НМСН. Считается, что именно демиелинизация/ремиелинизация приводит к менее выраженным клиническим проявлениям у этих пациентов по сравнению с имеющими *MTMR2*-НМСН [29].

Молекулярные причины. Миотубулярин-связывающие фосфатазы, концентрируясь в мембранах разных органелл, контролируют важные функции клеток, прежде всего мембранный гомеостаз и везикулярный транспорт [30]. В частности, ряд фосфоинозитидов являются неотъемлемой частью биологических мембран, а белки *MTMR2* и *MTMR13* ответственны за переход одних химических форм фосфоинозитидов в другие, что необходимо в первую очередь для правильного функционирования внутриклеточного транспорта [31]. Оба белка экспрессируются повсеместно. В цитоплазме шванновских клеток белки *MTMR2* обнаружены в перинуклеарных и паранодальных областях, в области насечек Шмидта–Лангермана. Сделано предположение, что нарушения формирования этих белков и их связей с другими субстратами, которые в период постнатального созревания регулируют сложение миелиновых пластинок и/или гомеостаз шванновских клеток, приводит к описанному утолщению миелиновой оболочки и образованию «складок» миелиновой оболочки [30]. Показано, что миелиновые «выпячивания» при *MTMR2*-НМСН образуются в паранодальных областях и области насечек уже на 3–4-й неделе жизни. Возможно, это обуславливает столь ранний дебют клинической симптоматики.

Клиническая картина. Раннее развитие ребенка проходит нормально. В возрасте 2–4 лет у ребенка развиваются атрофия и слабость дистальных мышц рук и ног [26, 29]. Достаточно быстро к описанным изменениям присоединяются слабость и атрофия проксимальных мышц ног, пациенты к 30–40 годам самостоятельно не передвигаются. Сухожильные рефлексы, как правило, отсутствуют. Деформации стоп по типу «полой», с «молоточковыми» изменениями пальцев. Нарушения чувствительности по полиневритическому типу [29]. В 2013 г. японскими учеными опубликовано клиническое наблюдение пациента с ШМТ4В1 с менее выраженной клинической картиной: с дебютом в возрасте 13 лет, медленным прогрессированием симптомов [32]. Как указано выше, *MTMR13*-НМСН протекает легче, обычно с дебютом в возрасте 5 лет, с сохранностью проксимальных мышц ног [33].

К дополняющим клиническую картину признакам относятся выраженная деформация грудной клетки и кистей по типу «когтистой лапы» [21]. Также описаны парез гололовых связок при *MTMR2*-НМСН [34] и врожденная глаукома, приводящая к ранней слепоте при *MTMR13*-НМСН [35]. Эти дополнительные признаки могут сузить дифференциально-диагностический поиск и уменьшить объем генетических исследований [21].

ЭНМГ. Снижение СРВ до 14–17 м/с по моторным волокнам срединного нерва с выраженной темпоральной дисперсией, моторные ответы с ног и сенсорные ответы с рук и ног, как правило, не вызываются [26].

Эпидемиология. *MTMR2*-НМСН описаны в семьях из Италии, Саудовской Аравии, Англии, Индии, Турции и Алжира [26, 27, 32], *MTMR13*-НМСН – в семьях из Турции, Туниса, Марокко и Португалии [33, 35, 36], в большинстве своем с кровнородственными браками.

SH3TC2-ассоциированная нейропатия

SH3TC2-ассоциированная нейропатия (ШМТ4С) характеризуется ранним дебютом, развитием деформаций позвоночника и частым вовлечением черепных нервов.

Таблица 1. Краткая характеристика АР-НППН
Table 1. A brief characteristic of recessively-transmitted IPN

Ген / Gene	Форма ШИМТ / Charcot-Marie-Tooth disease type	Возраст дебюта / Age of onset	Клинические особенности / Clinical features	ЗНМГ (СРВ по п. medianus), м/с / Nerve conduction study (p. medianus), m/sec	Биопсия / Biopsy	Эпидемиология / Epidemiology
<i>GDAP1</i>	4A	<2 лет / years	Тяжелое течение, гнусавость голоса, нарушения дыхания / Severe course, nasal speech, respiratory disturbances	25–35	Признаки демиелинизации; «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Страны бассейна Средиземного моря, Финляндия, Россия / Mediterranean countries, Finland, Russia
<i>MTMR2</i>	4B1	2–4 года / years	Тяжелое течение, кифосколиоз, бульбарные нарушения / Severe course, kyphoscoliosis, bulbar dysfunction	<20	«Складки» миелиновой оболочки / Focally folded myelin sheaths (myelin outfolding)	Страны Азии и Северной Африки, Англия, Португалия / Asia and North Africa countries, England, Portugal
<i>MTMR13/SBF2</i>	4B2	<20 лет / years	Тяжелое течение, кифосколиоз, глаукома / Severe course, kyphoscoliosis, glaucoma			
<i>SH3TC2</i>	4C	<20 лет / years	Тяжелое течение, дебют с деформации позвоночника, поражение черепных нервов, чаще VII и VIII пар / Severe course, onset with spinal deformity, cranial nerves involvement, most commonly VII and VIII	20–25	«Расширение» цитоплазмы шванновских клеток, формирование «цитоплазматических отростков», несколько слоев базальной мембраны / Cytoplasmic extensions of the Schwann cells, axons are surrounded by multiple basal membranes	Повсеместно; больше в странах бассейна Средиземного моря, популяции испанских цыган и в кластере франко-канадцев / Everywhere; more commonly in the Mediterranean countries, the population of Spanish Gypsies and in the cluster of French Canadians
<i>NDRG1</i>	4D	1–10 лет / years	Тяжелое течение, глухота / Severe course, deafness	10–20	Признаки демиелинизации; «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Цыгане; несколько случаев в Китае, Италии, Турции / Gypsies; several cases in China, Italy and Turkey
<i>EGR2</i>	4E	С рождения / Since birth	Врожденная гипотония, респираторные нарушения, поражение черепных нервов / Floppy baby, respiratory disturbances, cranial nerves involvement	<10	Признаки демиелинизации; «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Повсеместно, редко / Everywhere, occurs rarely
<i>PRX</i>	4F	С рождения / Since birth	Выраженные нарушения чувствительности, сколиоз / Loss of sensation, scoliosis	<5	Признаки демиелинизации; «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Повсеместно, редко / Everywhere, occurs rarely
<i>HK1</i>	4G	8–16 лет / years	Тяжелое течение, деформации стоп, вовлечение проксимальных мышц, черепных нервов / Severe course, feet deformities, involvement of proximal muscles, cranial nerves	30–35	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Цыгане / Gypsies
<i>FGD4</i>	4H	<2 лет / years	Задержка моторного развития, кифосколиоз / Motor development delay, kyphoscoliosis	< 15	Признаки демиелинизации, «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Повсеместно / Everywhere
<i>FIG4</i>	4J	С рождения до 60 лет / Since birth to 60 years	Тяжелое течение с типичными признаками НМСН или по типу болезни мотонейрона / Severe course with typical signs of HMSN or features motoneuron disease	2–50	Признаки демиелинизации, «луковичные головки» или значительное уменьшение числа аксонов / Signs of demyelination; onion bulbs or significant decrease in axon quantity	Повсеместно, редко / Everywhere, occurs rarely

<i>Lamin A/C</i>	2B1	10–20 лет/ years	Тяжелое течение с типичными признаками HMSN / Severe course with typical signs of HMSN	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Признаки дегенерации аксонов, изменение структуры аксонов – скопления нейрофиламентов / Signs of axonal degeneration, axon structure change – neurofilament accumulation	Северная Африка / North Africa
<i>MED25</i>	2B2	20–30 лет/ years	Умеренное течение с типичными признаками HMSN / Moderate course with typical signs of HMSN	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Признаки дегенерации аксонов, изменение структуры аксонов – скопления нейрофиламентов / Signs of axonal degeneration, axon structure change – neurofilament accumulation	Семья в Коста-Рике испанского происхождения / A family of Spanish origin in Costa-Rica
<i>GDAP1</i>	2K	1–7 лет/ years	Тяжелое течение, гнусавость голоса, нарушения дыхания / Severe course, nasal speech, respiratory disturbances	40–50; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Страны бассейна Средиземного моря, Финляндия, Россия / Mediterranean countries, Finland, Russia
<i>LRSAM1</i>	2P	10–50 лет/ years	Умеренное течение с типичными признаками HMSN, крампии / Moderate course with typical signs of HMSN, cramps	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Канада / Canada
<i>TRIM2</i>	2R	<1 года/ year	Врожденная гипотония, замедленный рост, дыхательные нарушения / Floppy baby, delayed growth, respiratory disturbances	20–30; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Признаки дегенерации аксонов, изменение структуры аксонов – скопления нейрофиламентов / Signs of axonal degeneration, axon structure change – neurofilament accumulation	Финляндия, Турция / Finland, Turkey
<i>IGHMBP2</i>	2S	1–20 лет / years	Тяжелое течение с типичными признаками HMSN, дыхательные нарушения в 3–9 лет / Severe course with typical signs of HMSN, respiratory disturbances at 3–9 years	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Повсеместно, редко / Everywhere, rarely
<i>MME</i>	2T	30–60 лет/ years	Умеренное течение с типичными признаками HMSN / Moderate course with typical signs of HMSN	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Япония / Japan
<i>SPG11</i>	2X	4–35 лет / years	Асимметричное начало, деформации стоп и кистей / Asymmetric onset, feet and hands deformities	N; снижение амплитуды М-ответов; сенсорные ответы с ног сохранены, но снижены / decrease of CMAP; SNAPs in legs are present, but decreased	Снижение плотности распределения аксонов, наличие внутриаксональных агрегатов / Axonal loss, axonal inclusion	Повсеместно, редко / Everywhere, rarely
С пирамидными знаками / With pyramidal signs		4–8 лет / years	Признаки симметричной дистальной нейропатии + пирамидные знаки / Signs of symmetric distal neuropathy + pyramidal tract signs	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Тунис (13 человек) / Tunisia (13 people)
С интеллектуальными нарушениями / With intellectual disorders		0,5–7 лет / years	Типичные признаки HMSN, интеллектуальные нарушения, задержка психоречевого развития / Typical signs of HMSN, mild to moderate intellectual disability	15–50; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Повсеместно, редко / Everywhere, rarely
<i>HINT1</i>		3–28 лет / years	Преобладание признаков моторной нейропатии, нейромимотония, деформации стоп и кистей, контрактуры суставов / Dominance of motor neuropathy signs, feet and hands deformities, joint contractures	N; снижение амплитуды М-ответов; сенсорные ответы с ног сохранены, но снижены / decrease of CMAP; SNAPs in legs are present, but decreased	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Повсеместно; больше в странах Центральной и Юго-Восточной Европы, России / Everywhere; mostly in Central and Southeast Europe countries, Russia

Примечание: М-ответ – моторный ответ; N – норма
Note: CMAP – compound muscle action potential; SNAPs, sensory nerve action potentials; N, norm

Эта нейропатия, как и предыдущая, имеет относительно специфические морфологические изменения [37]. Помимо гипомиелинизации, уменьшения числа МВ для нее характерны «расширение» цитоплазмы шванновских клеток, формирование множественных «цитоплазматических отростков», а также образование нескольких слоев базальной мембраны.

Молекулярные причины. Белок SH3TC2, как и MTMR-белки, ответственен за процессы внутриклеточного транспорта [31]. Он начинает функционировать не с самого начала формирования миелина, а подключается в процесс миелинизации позже и, вероятно, играет ключевую роль в поддержании структурной герметичности слоев миелина периферического нерва, опосредуя белок-белковые взаимодействия. В частности, установлена его связь с одним из интегринов – трансмембранных клеточных рецепторов, передающих межклеточные сигналы [38]. Процесс миелинизации периферических нервов зависит от правильного функционирования специфических изоформ рецепторов ламинина из семейства интегринов. Комплексы этих белков участвуют в поддержании структурной стабильности зрелых миелиновых оболочек [39].

Клиническая картина SH3TC2-нейропатии очень вариабельна [40]. Первые симптомы болезни обнаруживаются рано, чаще в возрасте до 10 лет, причем, как правило, болезнь дебютирует с деформации позвоночника, в то время как признаки нейропатии появляются в возрасте старше 30 лет [41]. В большинстве случаев нейропатия характеризуется медленным прогрессированием, вовлечением преимущественно дистальных отделов конечностей, проявляющихся деформациями стоп, ступняжем. Пациенты с ШМТ4С редко теряют способность к самостоятельному передвижению [40]. Характерным признаком SH3TC2-нейропатии является деформация позвоночника – формирование кифосколиоза, встречающееся в более чем 80% случаев [42]. При этом выраженность кифосколиоза не коррелирует с тяжестью нейропатии [43]. Для ШМТ4С также характерно вовлечение черепных нервов, чаще поражаются VIII и VII пары, однако описано вовлечение бульбарных и глазодвигательных нервов [41, 44].

ЭНМГ. Широкий диапазон изменения СРВ по моторным волокнам нервов рук и ног (в среднем 20–25 м/с по срединному нерву) в сочетании с выраженной темпоральной дисперсией. Сенсорные ответы снижены либо отсутствуют [41].

Эпидемиология. SH3TC2-нейропатия является довольно распространенной формой наследственной нейропатии для некоторых популяций. Эффект основателя обнаружен в популяции испанских цыган и в кластере франко-канадцев [45, 46]. Отдельные случаи описаны во многих странах Европы, некоторых странах Африки и в Австралии. Отмечено широкое распространение SH3TC2-нейропатии в странах бассейна Средиземного моря [47].

NDRG1-ассоциированная нейропатия

NDRG1-ассоциированная нейропатия – это одна из трех наследственных нейропатий, чаще встречающихся в цыганской популяции, а именно у цыган Рома. Другое не менее распространенное название – НМСН типа Лом, по названию города в Болгарии, где эта нейропатия была впервые описана в 1996 г. [48].

В биоптате икроножного нерва при *NDRG1-нейропатии* обнаруживаются типичные признаки демиелинизирующей нейропатии: значительное уменьшение количества МВ, снижение плотности распределения нервных волокон, феномен «луковичных головок» как у взрослых, так и у детей [49]. С возрастом нервные волокна с пролиферированными слоями миелина погибают, и в препарате можно увидеть волокна с истонченными слоями регрессирующих «луковичных головок» без осевого стержня. К 20 годам исчезает основная часть МВ [50].

Молекулярные причины. Белок NDRG1 экспрессируется в разных тканях организма, в нервной системе он обнаружен в ядрах и цитоплазме шванновских клеток и олигодендроцитов [31, 51]. Функции этого протеина в миелиновых клетках мало изучены. У мышей с нокаутом гена *NDRG1* седативный нерв до 2-й недели жизни оставался сохраненным, но к 5-й неделе была обнаружена его дегенерация в связи с процессом демиелинизации, что может указывать на необходимость продукта гена в поддержании стабильности структуры миелиновых оболочек [52]. Взаимодействуя с другими белками и участвуя в формировании гликопротеиновых комплексов, NDRG1 играет важную роль в эндосомальном транспорте [31, 50, 51].

Клиническая картина. *NDRG1-нейропатия* дебютирует, как и большинство НМСН, с развития дистального двигательного и сенсорного дефицита. Начало болезни приходится на возраст до 10 лет, к 10–20 годам присоединяется проксимальная слабость, развиваются деформации кистей и стоп. В некоторых случаях может наблюдаться задержка моторного развития, у части пациентов походка нарушена с момента приобретения навыков ходьбы. Большинство больных с ШМТ4D теряют способность к самостоятельному передвижению к 25–30 годам. Сухожильные рефлексы с ног отсутствуют, с рук – резко снижены или отсутствуют. Чувствительные нарушения распределяются по дистальному типу, более выражены в ногах. Часто отмечаются деформации позвоночника [49, 53]. Характерной особенностью является поражение VIII пары черепных нервов, развитие нейросенсорной тугоухости вплоть до полной потери слуха. Нарушения слуха имеют практически все пациенты старше 30 лет [49].

В нескольких публикациях уже в раннем возрасте у пациентов без клинических проявлений как случайная находка обнаруживаются патологические МРТ-изменения в виде субкортикальных очагов в белом веществе полушарий головного мозга, без патологических изменений в мозжечке и базальных ганглиях [53, 54].

ЭНМГ. Снижение СРВ по моторным волокнам нервов рук: по срединному нерву обычно около 15 м/с. У пациентов подросткового возраста и старше с ног моторные ответы получить не удается, как и сенсорные ответы с рук и ног [49].

Эпидемиология. Эффект основателя по мутации с.442С>Т в гене *NDRG1* обнаружен во многих странах Европы в семьях, имеющих происхождение из цыганского народа Рома [55]. Долгое время считалось, что ШМТ4D – это болезнь исключительно романского народа [53]. Однако появляются публикации с описанием случаев *NDRG1-нейропатии* в семьях нероманского происхождения с типичными клиническими и инструментальными признаками, в частности в Италии и Китае, но обусловленные другими мутациями в гене *NDRG1* [56, 57].

EGR2-ассоциированная нейропатия

Поражение гена *EGR2* (он же *Krox20*) приводит к развитию ряда наследственных нейропатий, не только рецессивных форм, таких как врожденная гипомиелинизирующая нейропатия и синдром Дежерина–Сотта, но и доминантной демиелинизирующей формы – ШМТ1D. Описана также аксональная форма *EGR2*-нейропатии с поздним дебютом и доминантным типом наследования [58].

Молекулярные причины. Белок *EGR2* необходим для правильной сборки миелина и поддержания его структуры. Для правильного формирования миелиновых оболочек необходима координированная работа ряда транскрипционных факторов (*SOX10*, *Nab1/Nab2*) [59]. Взаимодействуя с двумя транскрипционными корегуляторными белками *Nab1* и *Nab2*, *EGR2* участвует как в процессе миелинизации при формировании миелиновых оболочек, так и в процессе ремиелинизации после повреждения нерва [60, 61]. Инактивация гена *EGR2* приводит к дедифференцировке миелина и таким образом ускоряет процесс демиелинизации [60]. Кроме регуляции транскрипции, этот белок, обладая структурой «цинкового пальца», несет функцию связывания ДНК (поддержания её правильной структуры) [62].

Выраженность изменений при *гистологическом исследовании* биоптата икроножного нерва, как и тяжесть клинических проявлений, зависит от типа мутации гена *EGR2* [63]. При всех демиелинизирующих формах *EGR2*-нейропатий выявляются типичные признаки демиелинизации: значительное уменьшение количества тонких и толстых миелинизированных нервных волокон, образование «луковичных головок» [62]. Число сохранившихся волокон с тонкими миелиновыми оболочками коррелирует с тяжестью заболевания: при врожденной гипомиелинизирующей нейропатии они практически отсутствуют [63].

Клиническая картина. Врожденная гипомиелинизирующая нейропатия предполагает наличие врожденных клинических изменений, т.к. причиной их развития является нарушение процессов формирования миелина при внутриутробном развитии [62, 63]. У детей отмечаются врожденная гипотония, арефлексия, слабость дистальной мускулатуры, задержка моторного развития – пациенты приобретают навыки ходьбы в возрасте 18–24 мес. У 60% больных наблюдаются признаки поражения краниальных нервов (птоз, фасцикуляции языка, бульбарные и дыхательные нарушения) [63]. Все пациенты утрачивают способность к самостоятельному передвижению.

ЭНМГ. Снижение СРВ по срединному нерву – менее 10 м/с [63]. В некоторых случаях моторный ответ при стимуляции нервов рук и ног не регистрируется, что коррелирует с тяжестью заболевания. В 2012 г. описано клиническое наблюдение пациента с врожденной амиелинизирующей нейропатией, обусловленной гомозиготной делецией гена *EGR2* [64]. Гистологическое исследование икроножного нерва пациента показало полное отсутствие миелина нервных волокон, при электрической стимуляции нервов ответы не регистрировались, денervationная активность при игольчатой электромиографии отсутствовала.

Эпидемиология. Врожденная гипомиелинизирующая нейропатия, обусловленная мутацией гена *EGR2*, является крайне редким состоянием, и в литературе описаны лишь изолированные случаи [62–64].

PRX-ассоциированная нейропатия

PRX-нейропатия (ШМТ4F) отличается от других НМСН наличием грубых чувствительных нарушений, приводящих к развитию выраженной сенсорной атаксии.

Морфологические изменения при *PRX*-нейропатии икроножного нерва не отличаются от типичных изменений при демиелинизирующей нейропатии: в биоптате обнаруживается уменьшение числа МВ, а также появление описанных выше изменений миелина по типу «луковичных головок». У одного пациента были зафиксированы изменения паранодальной области: уменьшение количества петель миелина и отсутствие специфических контактов между паранодальным миелином и аксоном [65].

Молекулярные причины. *PRX* – периаксин впервые описан в 1994 г. как белок, отвечающий за аксоглиальные контакты [66]. Этот протеин обнаружен исключительно в шванновских клетках, имеет два домена: S-периаксин и L-периаксин, принимает участие в белок-белковых взаимодействиях. L-периаксин экспрессируется на абаксональной поверхности зрелых миелинизирующих шванновских клеток, т.е. на мембране, прилежащей не к аксону, а к базальной мембране. В стадии развития миелина или в регенерирующих нервах периаксин локализуется на адаксональной поверхности (направленной к аксону) [66, 67]. L-периаксин, взаимодействуя с дистрофинсвязанным белком-2 (*DRP2*), образует белковый комплекс периаксин–*DRP2* [68]. Этот комплекс является частью другого комплекса белков, подобного тому, что в скелетной мышце образован белками дистрофином, дистрогликаном и др., и связывает внеклеточную базальную мембрану с внутриклеточным цитоскелетом, стабилизирует мембрану шванновской клетки [67]. Поражение гена *PRX* вызывает нарушение формирования этого белкового комплекса, приводя к развитию демиелинизации. Вероятно, это не единственный механизм развития *PRX*-нейропатии [65]. Предполагают, что тяжесть клинических проявлений зависит от типа мутации: при полном отсутствии L-периаксина течение болезни тяжелее, чем при образовании его усеченной формы [65].

Клиническая картина. Течение и тяжесть клинических проявлений *PRX*-нейропатии варьибельны. Дебют может быть как в раннем детском возрасте по типу синдрома Дежерина–Сотта, так и в позднем – в 30–40 лет [69, 70]. Классическая клиническая картина включает развитие нейропатии в первые месяцы жизни, задержку моторного развития с дистальным распределением слабости и деформацией стоп, выраженные чувствительные нарушения, сенсорную атаксию [65, 69]. Также нередко при *PRX*-нейропатии отмечаются деформации позвоночника [69, 71].

ЭНМГ. Как правило, сенсорные ответы с рук и ног и моторные ответы с ног не регистрируются. При тестировании нервов рук моторные ответы также могут отсутствовать, в случае их наличия СРВ значительно снижена – ниже 5 м/с [65, 69].

Эпидемиология. Сегодня описано около 20 изолированных клинических наблюдений, большая часть в семьях с кровнородственными браками.

НК1-ассоциированная нейропатия

Другое более распространенное название НК1-нейропатии (ШМТ4G) – НМСН типа Русе, как и НМСН типа Лом,

названная по городу в Болгарии, в котором она описана впервые [72].

Молекулярные причины. НК1 — гексокиназа-1 относится к ферментам, катализирующим фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Однако патогенетическая связь между нарушением функционирования этого фермента в периферических нервах и развитием наследственной нейропатии не установлена [73]. Исходя из того, что при иммуногистохимическом анализе биоптата нерва пациента с ШМТ4G не выявлено снижения активности гексокиназы-1, можно предположить иную локализацию патологического процесса — тело нейронов.

Гистологическое исследование нервов не показывает явных признаков демиелинизации, в отличие от других демиелинизирующих наследственных нейропатий с ранним дебютом [72]. В биоптате нет гипертрофических изменений нервных волокон, отмечаются лишь снижение плотности толстых и скопления регенерирующих МВ, содержание неспецифического плеоморфного материала в некоторых аксонах.

Клиническая картина НК1-нейропатии похожа на таковую при *NDRG1*-нейропатии за исключением отсутствия нарушений слуха [72]. Обычно первые симптомы появляются в возрасте 8–16 лет. Признаки поражения рук присоединяются позже, вначале вовлекаются мелкие мышцы кистей, затем мышцы предплечий. Парез медленно прогрессирует до пlegии в дистальных отделах ног, значительно вовлекается проксимальная мускулатура нижних конечностей. Очень характерны деформации стоп, а деформации позвоночника встречаются редко [72, 74]. Сухожильные рефлексы с ног и рук не вызываются, страдают все виды чувствительности с распределением по полиневритическому типу. У части пациентов отмечается поражение черепных нервов, что может проявляться птозом, лицевой диплегией и дисфонией.

ЭНМГ. При тестировании срединного нерва отмечается снижение СРВ по моторным волокнам до 30–33 м/с с нормальной или сниженной амплитудой моторного ответа. Моторные ответы с ног и сенсорные ответы с рук и ног, как правило, получить не удается [72, 74].

Эпидемиология. НК1-нейропатия — одна из трех наследственных нейропатий цыганского народа [74]. В некоторых странах, например, в Чехии, эта нейропатия входит в десятку самых распространенных НМСН, а в популяции чешских цыган она встречается у 45% пациентов с НМСН, в 2 раза чаще, чем ШМТ4D [75].

FGD4-ассоциированная нейропатия

FGD4-нейропатия (ШМТ4H) характеризуется ранним дебютом, медленным течением и развитием трудно корригируемых деформаций позвоночника [76, 77].

Молекулярные причины. Белок фрабин, кодируемый геном *FGD4*, состоит из 5 доменов, каждый из которых несет определенную функцию, поэтому существует несколько патогенетических гипотез поражения миелина [76, 77]. Фрабин экспрессируется в шванновских клетках в раннем постнатальном периоде [76]. Как и любая высокоспециализированная структура, шванновская клетка обладает рядом важных особенностей: способностью к пролиферации, миграции, адгезии, поляризации, клеточному и везикулярному

транспорту. Эти функции не могут быть осуществлены без динамических систем клетки — актинового цитоскелета и сети микротрубочек, для правильной работы которых необходимы гуанозинтрифосфаты (ГТФ) семейства Rho и цикл их превращения из инактивированной формы ГДФ в активную ГТФ. Эти взаимопревращения регулируются несколькими механизмами. В частности, существуют нуклеотидные факторы, одним из которых является белок фрабин [76]. Он стимулирует переход ГДФ в ГТФ Cdc42, участвующий в клеточном цикле, необходимый для пролиферации миелिनных клеток и правильной миелинизации аксонов [76, 77].

Гистологическое исследование икроножного нерва выявляет типичные признаки демиелинизации: умеренное снижение плотности распределения нервных МВ, большинство из которых имеют истонченную оболочку, а меньшая часть волокон окружена толстыми неправильно сложенными слоями миелина («луковичные головки») [76, 78].

Клиническая картина. Возраст дебюта — в первые два года жизни с развития слабости и атрофии дистальных мышц ног [76, 78]. Отмечается задержка моторного развития: пациенты начинают ходить в возрасте от 15 мес до 3 лет. Походка неустойчивая. Отмечаются деформации стоп, чувствительные нарушения в дистальных отделах ног. Руки вовлекаются в меньшей степени, наблюдаются атрофии мышц кистей. Сухожильные рефлексы не вызываются. Практически все пациенты страдают выраженными деформациями позвоночника, трудно поддающимися хирургической коррективке. Болезнь прогрессирует очень медленно, пациенты способны самостоятельно передвигаться до средних лет [79]. Считается, что для *FGD4*-нейропатии не характерно вовлечение краниальных нервов, однако в 2017 г. опубликовано наблюдение с ранее не описанной гомозиготной мутацией в гене *FGD4*, с признаками НМСН и поражением черепных нервов — двусторонней офтальмоплегией, слабостью лицевой мускулатуры, нейросенсорной тугоухостью [80].

ЭНМГ. Признаки выраженной демиелинизации: СРВ по моторным волокнам срединного нерва ниже 15 м/с, моторные ответы с ног и все сенсорные ответы не регистрируются [76].

Эпидемиология. Первое клиническое наблюдение ШМТ4H описано у пациентов из алжирской и ливанской семей [78]. На сегодняшний день известны публикации с описанием пациентов из Туниса, Кореи, Японии и ряда других стран [80–82]. Практически все случаи связаны с наличием кровнородственных браков.

FIG4-ассоциированная нейропатия

FIG4-нейропатия (ШМТ4J) характеризуется широким диапазоном возраста дебюта заболевания и вариабельной клинической картиной [83]. Мутации в гене *FIG4* являются причиной не только НМСН, но и бокового амиотрофического склероза [83, 84].

Молекулярные причины. К определению гена, ответственного за развитие еще одной рецессивной НМСН, привело изучение на мышцах функций фосфолипида мембран PtdIns(3,5)P2 [83]. Было обнаружено, что поражение гена фосфатазы *FIG4*, катализирующей дефосфорилирование обсуждаемого фосфолипида, приводит к разным дегенеративным болезням нервной системы. Затем ген *FIG4* был исследован у пациентов, страдавших рецессивной формой НМСН, но у

которых не было обнаружено мутаций известных генов, ответственных за НМСН. У 4 пациентов из 95 выявлены гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации гена *FIG4*.

Белок *FIG4*, как и МТМР-фосфатазы (ответственные за ШМТ4В), располагается на мембране везикул, участвует в поддержании мембранного гомеостаза и во внутриклеточном транспорте шванновских клеток [31, 83]. На мышцах показано, что дегенерация тела нейрона и его аксона развивается при селективном выключении *FIG4* в нейронах [85]. Возможно, этот механизм обуславливает другой уровень поражения нервно-мышечного аппарата — болезнь мотонейрона с поздним дебютом и медленным течением у ряда пациентов.

Гистологическое исследование икроножного нерва пациентов с клинической картиной НМСН выявляет типичные признаки демиелинизирующего процесса: значительное уменьшение количества МВ, наличие изменений по типу «луковичных головок» [86].

Клиническая картина. Классическая *FIG4*-нейропатия характеризуется ранним дебютом, медленным прогрессированием и обычными для НМСН признаками: развитием дистального симметричного двигательного и чувствительного дефицита [87]. Однако описано большое число клинических наблюдений с поздним дебютом болезни до 70 лет, асимметричным развитием симптомов, значительным вовлечением проксимальной мускулатуры, в ряде случаев пораженной значительно дистальной [86, 88]. В таких случаях провести дифференциальный диагноз с болезнью мотонейрона, вызванной мутацией этого же гена *FIG4*, не всегда возможно, т.к. при обследовании пациентов обнаруживаются чувствительные нарушения.

ЭНМГ. Снижение СРВ по моторным волокнам нервов, но при этом не всегда возможно дифференцировать демиелинизирующее и аксональное поражение, т.к. изменение проведения сопровождается выраженным снижением амплитуды моторного ответа [86]. Сенсорные ответы с нервов ног обычно не регистрируются, с нервов рук — отмечается относительная их сохранность в сравнении с другими АР-НМСН. При исследовании атрофированных мышц игольчатым электродом отмечаются признаки выраженного текущего денервационного процесса с признаками реиннервации [86, 88].

Эпидемиология. Число описанных случаев *FIG4*-нейропатии не превышает 20, в большинстве своем случаи изолированные.

Аксональные формы НМН

Большая часть аксональных АР-НМСН идентифицирована сравнительно недавно, в связи с чем число публикаций ограничено. Некоторые из этих нейропатий описаны только в 1–2 изолятах, например, *LaminaA/C*-нейропатия — в двух странах Северной Африки, *MED25*-нейропатия — в Коста-Рике, *LRSAM1*-нейропатия — в канадской семье [89–91]. У ряда аксональных АР-НМСН существуют аллельные доминантные варианты НМСН. К ним относятся нейропатии, ассоциированные с генами *GDAP1*, *LRSAM1*, *MME* и *MFN2*.

Возраст дебюта аксональных нейропатий сильно варьирует. Ранний дебют, в возрасте до 1 года, описан при *TRIM2*- и *IGHMBP2*-нейропатиях. Как правило, эти АР-НМСН протекают очень тяжело, иногда с летальным исходом в ран-

нем детском возрасте, с дыхательными нарушениями [92, 93]. Поражение гена *IGHMBP2* впервые описано для СМА с респираторным дистресс-синдромом, при которой нарушения дыхания развиваются в течение первых месяцев жизни. В случае *IGHMBP2*-нейропатии, в отличие от его аллельного варианта, респираторные проблемы могут появиться в возрасте 3–9 лет или отсутствуют [92, 94]. Возможность развития дыхательных нарушений описана при рецессивной форме НМСН, ассоциированной с геном *MFN2*, ответственным также за доминантную НМСН 2А типа [95].

Для остальных описанных аксональных АР-НМСН возраст дебюта приходится на 10–60 лет [89–91]. Эти формы, за исключением *MED25*-нейропатии, прогрессируют медленно. В целом клиническая картина не отличается от таковой при демиелинизирующих формах. Характерно дистальное распределение слабости и чувствительных нарушений, более выраженных в ногах. Сухожильные рефлексы, как правило, не вызываются.

Описаны аксональные АР-НМСН с нехарактерными для нейропатии фенотипическими особенностями. Так, АР-НМСН с вовлечением пирамидных путей описана у 13 больных членом одной семьи из Туниса, на сегодня определен лишь локус для этой болезни 8q21.3, близкий к локусу гена *GDAP1* [96]. Аксональная АР-НМСН с интеллектуальными нарушениями обусловлена мутациями в гене *MCM3AP* [97]. Клинически у пациентов с *MCM3AP*-нейропатией преобладают типичные признаки сенсорной и моторной полинейропатии, а также отмечаются интеллектуальные нарушения, у некоторых пациентов — задержка психоречевого развития.

Электрофизиологические данные для всех форм практически не различаются. Отмечается резкое снижение амплитуды моторных ответов с нормальной или немного сниженной СРВ, отсутствие сенсорных ответов при тестировании нервов ног. При исследовании нервов рук выявлены моторные и сенсорные ответы нормальной или сниженной амплитуды при нормальных СРВ.

Гистологическое исследование икроножного нерва при аксональных формах АР-НМСН показывает уменьшение количества толстых МВ без признаков демиелинизации и ремиелинизации. При электронной микроскопии могут быть обнаружены изменения осевых стержней, особенно при формах НМСН, связанных с поражением цитоскелета аксона [89, 93].

Промежуточные формы НСН

Сегодня промежуточных форм АР-НМСН известно очень мало, и описания этих случаев очень редкие — в 1–2 семьях. Наиболее частая из этих НМСН — нейропатия, ассоциированная с геном *PLEKHG5*, описана в семьях из Кореи, Португалии и Марокко [98]. Ранее был идентифицирован аллельный вариант — болезнь нижнего мотонейрона.

Диапазон возраста дебюта заболевания широкий — до 60 лет. У пациентов развиваются выраженные симметричные двигательные и чувствительные нарушения в дистальных отделах конечностей.

ЭНМГ. СРВ по моторным волокнам срединного нерва находится в пределах 24–39 м/с, сенсорные ответы резко снижены или не регистрируются.

Аутосомно-рецессивные НМН

Дистальные СМА и НМН можно дифференцировать по сохранности чувствительности: в случае дистальных СМА – отсутствие любых сенсорных нарушений, при НМН могут отмечаться сенсорные нарушения, хотя и менее выраженные в сравнении с двигательным дефицитом. Однако эта граница очень условна, т.к. нарушения чувствительности могут развиваться только в возрасте 20–30 лет, а в рамках одной семьи могут наблюдаться разные фенотипы.

Аутосомно-рецессивных НМН описано очень мало, в основном это аллельные варианты других доминантных НМСН или СМА, например, *IGHMBP2*-нейропатия или нейропатии, обусловленные поражением белков теплового шока (HSPB). Однако одна из них – нейропатия, ассоциированная с геном *HINT1*, – в ряде стран претендует на 1-е место по распространенности среди всех АР-НПН [99].

Особенностью *HINT1*-нейропатии, кроме относительной сохранности сенсорных волокон, является так называемый феномен нейромиотонии, характеризующийся спонтанной мышечной активностью в покое (миокимией) и миотонической задержкой после активного напряжения мышцы («псевдомиотонией»), отличающейся от обычной миотонии отсутствием феномена «вработывания» [4, 100].

Гистологическое исследование икроножного нерва при *HINT1*-нейропатии выявляет типичные изменения, характерные для поражения осевых стержней нервных волокон, даже у пациентов без клинических признаков нарушения чувствительности [101]. При классическом течении болезнь дебютирует до 10 лет с жалоб на слабость в дистальных отделах ног, нарушения походки, мышечную скованность, мышечные подергивания в руках и ногах, ухудшающиеся на холоде [4, 100, 101]. Очень характерно развитие деформации стоп, и позже, когда в 10–20 лет присоединяется поражение рук, отмечается деформация кистей по типу «когтистой лапы» и контрактуры мелких суставов. Пациенты испытывают затруднения при разжимании кулаков после сильного их сжатия. Болезнь прогрессирует медленно, пациенты способны передвигаться самостоятельно до 80 лет. Нейромиотония наблюдается у 70–80% пациентов с *HINT1*-нейропатией.

ЭНМГ. Признаки выраженного аксонального поражения моторных волокон, с ног моторные ответы обычно не регистрируются при относительной сохранности сенсорных ответов, в том числе с нервов ног [101]. Исследование мышц игольчатым электродом выявляет спонтанные нейромиотонические разряды, серии потенциалов двигательных единиц из дуплетов, триплетов, мультиплетов. Спонтанную активность усиливает ишемия нерва. Параметры потенциалов двигательных единиц изменяются по нейрогенному типу. *HINT1*-нейропатия выявляется повсеместно, чаще диагностируется на территории Центральной и Юго-Восточной Европы. В России описано несколько больных, у всех обнаружена мутация с.110G>C – мажорная для популяции Юго-Восточной Европы и Турции [4, 99, 100].

Аутосомно-рецессивные НСН

Сегодня известно 12 генов, ответственных за развитие АР-НСН. Практически все они описаны лишь у нескольких пациентов или в отдельных семьях. Наиболее частыми сре-

ди этих нейропатий являются *WNK1*- и *NTRK1*-нейропатии [102]. *IKBKAP*-нейропатия, также известная как семейная дизавтономия, преимущественно встречается в популяции евреев Ашкенази [103].

Для рецессивных форм НСН характерен ранний дебют развития, часто эти нейропатии являются врожденными. Как правило, страдает болевая и температурная чувствительность, а проприоцептивное чувство сохранно. Многие пациенты с рождения нечувствительны к боли. При осмотре нарушение поверхностной чувствительности отмечается не только в конечностях, но и в туловище. Выраженный сенсорный дефицит приводит к постоянной травматизации кожи, развиваются некрозы, приводящие к ампутации конечностей. Сухожильные рефлексy часто снижены или не вызываются. При врожденных формах может отмечаться гипотония ребенка, иных признаков моторного дефицита не наблюдается. Кроме сенсорных волокон часто поражаются и вегетативные, что проявляется гипо-(ан-) или гипергидрозом, замедленной реакцией зрачков на свет, реже проблемами со стороны сердечно-сосудистой системы. НСН III и IV типов могут сопровождаться задержкой умственного развития.

Электрофизиологические исследования показывают нарушение проведения по сенсорным волокнам, часто сенсорные ответы не регистрируются.

Заключение

Нами рассмотрены основные публикации по АР-НПН. Хотя чаще понятие НПН ассоциируется с НМСН, необходимо всегда учитывать возможность изолированного поражения моторных или сенсорных волокон.

Для ряда АР-НПН можно выделить характерные клинические, электрофизиологические, гистологические признаки, однако последние публикации показывают, что часто НПН имеют не только выраженную клиническую, но и генетическую гетерогенность. Это затрудняет дифференциальную диагностику наследственных нейропатий.

Частота патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования велика в отдельных популяциях и изолятах, что обусловлено локальными эффектами основателя, приводящими к накоплению определенных мутаций. Таких примеров среди АР-НПН, как показал обзор литературы, немало. Обнаружение эффекта основателя и мажорных мутаций в популяции и построение алгоритмов обследования на основе этих данных может значительно повысить эффективность и снизить стоимость диагностики. Существуют положительные примеры разработанных медицинских технологий для детекции частых мутаций АР-НМСН в России [104].

Несмотря на значительные продвижения в изучении наследственных нейропатий, около половины случаев остается без молекулярно-генетического диагноза. В связи с этим необходимо продолжение исследования клинико-генетических корреляций НМСН и популяционно-ориентированного поиска ответственных генов для повышения качества диагностики и возможных разработок таргетного лечения в будущем.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Murphy S.M., Laura M., Fawcett K. et al. Charcot–Marie–Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 706–710. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302451. PMID: 22577229.
2. Fridman V., Bundy B., Reilly M.M., et al. on behalf of the Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 873–878. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308826. PMID: 25430934.
3. Saporta A.S., Sottile S.L., Miller L.J. et al. Charcot–Marie–Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33. DOI: 10.1002/ana.22166. PMID: 21280073.
4. Peeters K., Chamova T., Tournev I., Jordanova A. Axonal neuropathy with neuroomyotonia: there is a HINT. *Brain* 2017; 140: 868–877. DOI: 10.1093/brain/aww301. PMID: 28007994.
5. Higuchi Y., Hashiguchi A., Yuan J. et al. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot–Marie–Tooth disease type 2. *Ann Neurol* 2016; 79: 659–672. DOI: 10.1002/ana.24612. PMID: 26991897.
6. Navarro C., Teixeira S. Neuromuscular disorders in the Gypsy ethnic group. A short review. *Acta Myol* 2003; 22: 11–14. PMID: 12966699.
7. van Paassen B.W., Bronk M., Verhamme C. et al. Pseudodominant inheritance pattern in a family with CMT2 caused by GDAP1 mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 464–467. DOI: 10.1111/jns.12236. PMID: 28837237.
8. Dyck P.J., Lambert E.H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18: 603–618. PMID: 4297451.
9. Ramchandren S. Charcot–Marie–Tooth disease and other genetic polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders): 1360–1377. DOI: 10.1212/CON.0000000000000529. PMID: 28968366.
10. Mathis S., Goizet C., Tazir M., et al. Charcot–Marie–Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet* 2015; 52: 681–690. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103272. PMID: 26246519.
11. Baxter R.V., Ben Othmane K., Rochelle J.M. et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot–Marie–Tooth disease type 4A/8q21. *Nature Genet* 2002; 30: 21–22. DOI: 10.1038/ng796. PMID: 11743579.
12. Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot–Marie–Tooth type 4A disease. *Nature Genet* 2002; 30: 22–24. DOI: 10.1038/ng798. PMID: 11743580.
13. Claramunt R., Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet* 2005; 42: 358–365. DOI: 10.1136/jmg.2004.022178. PMID: 15805163.
14. Marco A., Cuesta A., Pedrola L. et al. Evolutionary and structural analyses of GDAP1, involved in Charcot–Marie–Tooth disease, characterize a novel class of glutathione transferase-related genes. *Mol Biol Evol* 2004; 21: 176–187. DOI: 10.1093/molbev/msh013. PMID: 14595091.
15. Pedrola L., Espert A., Wu X. et al. GDAP1, the protein causing Charcot–Marie–Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1087–1094. DOI: 10.1093/hmg/ddi121. PMID: 15772096.
16. Niemann A., Ruegg M., La Padula V. et al. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot–Marie–Tooth disease. *J Cell Biol* 2005; 170: 1067–1078. DOI: 10.1083/jcb.200507087. PMID: 16172208.
17. Pareyson D., Saveri P., Sagnelli A., Piscoquito G. Mitochondrial dynamics and inherited peripheral nerve diseases. *Neurosci Lett* 2015; 596: 66–77. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.04.001. PMID: 25847151.
18. Niemann A., Wagner K.M., Ruegg M., Suter U. GDAP1 mutations differ in their effects on mitochondrial dynamics and apoptosis depending on the mode of inheritance. *Neurobiol Dis* 2009; 36: 509–520. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.09.011. PMID: 19782751.
19. Курбатов С.А., Миловидова Т.Б., Федотов В.П. и др. Случай наследственной моторной сенсорной нейропатии IVA типа с необычной родословной. *Нервно-мышечные болезни* 2018; 8(2): 75–83. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-75-83.
20. Sivera R., Frasquet M., Lupo V. et al. Distribution and genotype-phenotype correlation of GDAP1 mutations in Spain. *Scientific Reports* 2017; 7: 6677. DOI: 10.1038/s41598-017-06894-6. PMID: 28751717.
21. Tazir M., Bellatache M., Nouioua S., Vallat J.M. Autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18: 113–129. DOI: 10.1111/jns5.12026. PMID: 23781959.
22. Di M., Gulli R., Balestra P. et al. A novel mutation of GDAP1 associated with Charcot–Marie–Tooth disease in three Italian families: evidence for a founder effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1495–1498. DOI: 10.1136/jnnp.2003.028100. PMID: 15377708.

References

1. Murphy S.M., Laura M., Fawcett K. et al. Charcot–Marie–Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 706–710. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302451. PMID: 22577229.
2. Fridman V., Bundy B., Reilly M.M., et al. on behalf of the Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 873–878. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308826. PMID: 25430934.
3. Saporta A.S., Sottile S.L., Miller L.J. et al. Charcot–Marie–Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33. DOI: 10.1002/ana.22166. PMID: 21280073.
4. Peeters K., Chamova T., Tournev I., Jordanova A. Axonal neuropathy with neuroomyotonia: there is a HINT. *Brain* 2017; 140: 868–877. DOI: 10.1093/brain/aww301. PMID: 28007994.
5. Higuchi Y., Hashiguchi A., Yuan J. et al. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot–Marie–Tooth disease type 2. *Ann Neurol* 2016; 79: 659–672. DOI: 10.1002/ana.24612. PMID: 26991897.
6. Navarro C., Teixeira S. Neuromuscular disorders in the Gypsy ethnic group. A short review. *Acta Myol* 2003; 22: 11–14. PMID: 12966699.
7. van Paassen B.W., Bronk M., Verhamme C. et al. Pseudodominant inheritance pattern in a family with CMT2 caused by GDAP1 mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 464–467. DOI: 10.1111/jns.12236. PMID: 28837237.
8. Dyck P.J., Lambert E.H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18: 603–618. PMID: 4297451.
9. Ramchandren S. Charcot–Marie–Tooth disease and other genetic polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders): 1360–1377. DOI: 10.1212/CON.0000000000000529. PMID: 28968366.
10. Mathis S., Goizet C., Tazir M., et al. Charcot–Marie–Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet* 2015; 52: 681–690. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103272. PMID: 26246519.
11. Baxter R.V., Ben Othmane K., Rochelle J.M. et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot–Marie–Tooth disease type 4A/8q21. *Nature Genet* 2002; 30: 21–22. DOI: 10.1038/ng796. PMID: 11743579.
12. Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot–Marie–Tooth type 4A disease. *Nature Genet* 2002; 30: 22–24. DOI: 10.1038/ng798. PMID: 11743580.
13. Claramunt R., Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet* 2005; 42: 358–365. DOI: 10.1136/jmg.2004.022178. PMID: 15805163.
14. Marco A., Cuesta A., Pedrola L. et al. Evolutionary and structural analyses of GDAP1, involved in Charcot–Marie–Tooth disease, characterize a novel class of glutathione transferase-related genes. *Mol Biol Evol* 2004; 21: 176–187. DOI: 10.1093/molbev/msh013. PMID: 14595091.
15. Pedrola L., Espert A., Wu X. et al. GDAP1, the protein causing Charcot–Marie–Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1087–1094. DOI: 10.1093/hmg/ddi121. PMID: 15772096.
16. Niemann A., Ruegg M., La Padula V. et al. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot–Marie–Tooth disease. *J Cell Biol* 2005; 170: 1067–1078. DOI: 10.1083/jcb.200507087. PMID: 16172208.
17. Pareyson D., Saveri P., Sagnelli A., Piscoquito G. Mitochondrial dynamics and inherited peripheral nerve diseases. *Neurosci Lett* 2015; 596: 66–77. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.04.001. PMID: 25847151.
18. Niemann A., Wagner K.M., Ruegg M., Suter U. GDAP1 mutations differ in their effects on mitochondrial dynamics and apoptosis depending on the mode of inheritance. *Neurobiol Dis* 2009; 36: 509–520. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.09.011. PMID: 19782751.
19. Kurbatov S.A., Milovidova T.B., Fedotov V.P. et al. [A case of hereditary motor and sensory neuropathy type IVA with unusual genealogy]. *Nervno-myshechnye bolezni* 2018; 8(2): 75–83. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-75-83. (In Russ.)
20. Sivera R., Frasquet M., Lupo V. et al. Distribution and genotype-phenotype correlation of GDAP1 mutations in Spain. *Scientific Reports* 2017; 7: 6677. DOI: 10.1038/s41598-017-06894-6. PMID: 28751717.
21. Tazir M., Bellatache M., Nouioua S., Vallat J.M. Autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18: 113–129. DOI: 10.1111/jns5.12026. PMID: 23781959.
22. Di M., Gulli R., Balestra P. et al. A novel mutation of GDAP1 associated with Charcot–Marie–Tooth disease in three Italian families: evidence for a founder effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1495–1498. DOI: 10.1136/jnnp.2003.028100. PMID: 15377708.

23. Marttila M., Kytövuori L., Helisalmi S. et al. Molecular epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2017; 49: 34–39. DOI: 10.1159/000478860. PMID: 28810241.
24. Kabzinska D., Drac H., Rowinska-Marcinska K. et al. Early onset Charcot–Marie–Tooth disease caused by a homozygous Leu239Phe mutation in the GDAP1 gene. *Acta Myol* 2006; 25: 1: 34–37. PMID: 17039978.
25. Арзуманов Ю.Л., Абакумова А.А., Борисова Е.В. и др. Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия типа 4А. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 110(5): 13–16.
26. Quattrone A., Gambardella A., Bono F. et al. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology* 1996; 46: 1318–1324. PMID: 8628474.
27. Bolino A., Muglia M., Conforti F.L. et al. Charcot–Marie–Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000; 25: 17–19. PMID: 10802647.
28. Ohnishi A., Murai Y., Ikeda M. et al. Autosomal recessive motor and sensory neuropathy with excessive myelin outfoldings. *Muscle Nerve* 1989; 12: 568–575. DOI: 10.1002/mus.880120707. PMID: 2779605.
29. Previtali S.C., Quattrini A., Bolino A. Charcot–Marie–Tooth type 4B demyelinating neuropathy: deciphering the role of MTMR phosphatases. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1–16. DOI: 10.1017/S1462399407000439. PMID: 17880751.
30. Bolino A., Bolis A., Previtali S.C. et al. Disruption of Mtmr2 produces CMT4B1-like neuropathy with myelin outfoldings and impaired spermatogenesis. *J Cell Biol* 2004; 167: 711–721. DOI: 10.1083/jcb.200407010. PMID: 15557122.
31. Bucci C., Bakke O., Progidia C. Charcot–Marie–Tooth disease and intracellular traffic. *Progr Neurobiol* 2012; 99: 191–225. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.03.003. PMID: 22465036.
32. Murakami T., Kutoku Y., Nishimura H. et al. Mild phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease type 4B1. *J Neurol Sci* 2013; 334: 176–179. DOI: 10.1016/j.jns.2013.08.001. PMID: 23962696.
33. Senderek J., Bergmann C., Weber S. et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 4B2/1p15. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 349–356. PMID: 12554688.
34. Zambon A.A., Natali Sora M.G., Cantarella G. et al. Vocal cord paralysis in Charcot–Marie–Tooth type 4b1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: A case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 487–491. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.01.006. PMID: 28190646.
35. Azzedine H., Bolino A., Taieb T. et al. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot–Marie–Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1141–1153. DOI: 10.1086/375034. PMID: 12687498.
36. Negrão L., Almendra L., Ribeiro J. et al. Charcot–Marie–Tooth 4B2 caused by a novel mutation in the MTMR13/SBF2 gene in two related Portuguese families. *Acta Myol* 2014; 33: 144–148. PMID: 25873783.
37. Gabreels-Festen A., van Beersum S., Eshuis L. et al. Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory neuropathy (Charcot–Marie–Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23–q33. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 569–574.
38. Vijay S., Chiu M., Dacks J.B., Roberts R.C. Exclusive expression of the Rab11 effector SH3TC2 in Schwann cells links integrin- $\alpha 6$ and myelin maintenance to Charcot–Marie–Tooth disease type 4C. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 1279–1290. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.04.003. PMID: 27068304.
39. Berti C., Nodari A., Wrabetz L., Feltri M.L. Role of integrins in peripheral nerves and hereditary neuropathies. *NeuroMolecular Med* 2006; 8: 191–204. PMID: 16775376.
40. Jerath N.U., Mankodi A., Crawford T.O. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 4C: novel mutations, clinical presentations, and diagnostic challenges. *Muscle Nerve* 2018; 57: 749–755. DOI: 10.1002/mus.25981. PMID: 28981955.
41. Yger M., Stojkovic T., Tardieu S. et al. Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot–Marie–Tooth 4C. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17: 112–122. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00382.x. PMID: 22462672.
42. Azzedine H., Ravisé N., Véry C. et al. Spine deformities in Charcot–Marie–Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology* 2006; 67: 602–606. PMID: 16924012.
43. Houlden H., Laura M., Ginsberg L. et al. The phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 264–269. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.01.006. PMID: 19272779.
44. Piscosquito G., Saveri P., Magri S. et al. Screening for SH3TC2 gene mutations in a series of demyelinating recessive Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4). *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 142–149. DOI: 10.1111/jns.12175. PMID: 27231023.
45. Gooding R., Colomer J., King R. et al. A novel Gypsy founder mutation, p.Arg1109X in the CMT4C gene, causes variable peripheral neuropathy phenotypes. *J Med Genet* 2005; 42: e69. DOI: 10.1136/jmg.2005.034132. PMID: 16326826.
46. Gosselin I., Thiffault I., Tétrault M. et al. Founder SH3TC2 mutations are responsible for a CMT4C French-Canadians cluster. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 483–492. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.04.001. PMID: 18511281.
23. Marttila M., Kytövuori L., Helisalmi S. et al. Molecular epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2017; 49: 34–39. DOI: 10.1159/000478860. PMID: 28810241.
24. Kabzinska D., Drac H., Rowinska-Marcinska K. et al. Early onset Charcot–Marie–Tooth disease caused by a homozygous Leu239Phe mutation in the GDAP1 gene. *Acta Myol* 2006; 25: 1: 34–37. PMID: 17039978.
25. Arzumano Yu.L., Abakumova A.A., Borisova E.V. et al. [Hereditary motor and sensory neuropathy type 4A]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2010; 110(5): 13–16. (In Russ.).
26. Quattrone A., Gambardella A., Bono F. et al. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology* 1996; 46: 1318–1324. PMID: 8628474.
27. Bolino A., Muglia M., Conforti F.L. et al. Charcot–Marie–Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000; 25: 17–19. PMID: 10802647.
28. Ohnishi A., Murai Y., Ikeda M. et al. Autosomal recessive motor and sensory neuropathy with excessive myelin outfoldings. *Muscle Nerve* 1989; 12: 568–575. DOI: 10.1002/mus.880120707. PMID: 2779605.
29. Previtali S.C., Quattrini A., Bolino A. Charcot–Marie–Tooth type 4B demyelinating neuropathy: deciphering the role of MTMR phosphatases. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1–16. DOI: 10.1017/S1462399407000439. PMID: 17880751.
30. Bolino A., Bolis A., Previtali S.C. et al. Disruption of Mtmr2 produces CMT4B1-like neuropathy with myelin outfoldings and impaired spermatogenesis. *J Cell Biol* 2004; 167: 711–721. DOI: 10.1083/jcb.200407010. PMID: 15557122.
31. Bucci C., Bakke O., Progidia C. Charcot–Marie–Tooth disease and intracellular traffic. *Progr Neurobiol* 2012; 99: 191–225. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.03.003. PMID: 22465036.
32. Murakami T., Kutoku Y., Nishimura H. et al. Mild phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease type 4B1. *J Neurol Sci* 2013; 334: 176–179. DOI: 10.1016/j.jns.2013.08.001. PMID: 23962696.
33. Senderek J., Bergmann C., Weber S. et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 4B2/1p15. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 349–356. PMID: 12554688.
34. Zambon A.A., Natali Sora M.G., Cantarella G. et al. Vocal cord paralysis in Charcot–Marie–Tooth type 4b1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: A case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 487–491. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.01.006. PMID: 28190646.
35. Azzedine H., Bolino A., Taieb T. et al. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot–Marie–Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1141–1153. DOI: 10.1086/375034. PMID: 12687498.
36. Negrão L., Almendra L., Ribeiro J. et al. Charcot–Marie–Tooth 4B2 caused by a novel mutation in the MTMR13/SBF2 gene in two related Portuguese families. *Acta Myol* 2014; 33: 144–148. PMID: 25873783.
37. Gabreels-Festen A., van Beersum S., Eshuis L. et al. Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory neuropathy (Charcot–Marie–Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23–q33. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 569–574.
38. Vijay S., Chiu M., Dacks J.B., Roberts R.C. Exclusive expression of the Rab11 effector SH3TC2 in Schwann cells links integrin- $\alpha 6$ and myelin maintenance to Charcot–Marie–Tooth disease type 4C. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 1279–1290. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.04.003. PMID: 27068304.
39. Berti C., Nodari A., Wrabetz L., Feltri M.L. Role of integrins in peripheral nerves and hereditary neuropathies. *NeuroMolecular Med* 2006; 8: 191–204. PMID: 16775376.
40. Jerath N.U., Mankodi A., Crawford T.O. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 4C: novel mutations, clinical presentations, and diagnostic challenges. *Muscle Nerve* 2018; 57: 749–755. DOI: 10.1002/mus.25981. PMID: 28981955.
41. Yger M., Stojkovic T., Tardieu S. et al. Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot–Marie–Tooth 4C. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17: 112–122. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00382.x. PMID: 22462672.
42. Azzedine H., Ravisé N., Véry C. et al. Spine deformities in Charcot–Marie–Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology* 2006; 67: 602–606. PMID: 16924012.
43. Houlden H., Laura M., Ginsberg L. et al. The phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 264–269. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.01.006. PMID: 19272779.
44. Piscosquito G., Saveri P., Magri S. et al. Screening for SH3TC2 gene mutations in a series of demyelinating recessive Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4). *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 142–149. DOI: 10.1111/jns.12175. PMID: 27231023.
45. Gooding R., Colomer J., King R. et al. A novel Gypsy founder mutation, p.Arg1109X in the CMT4C gene, causes variable peripheral neuropathy phenotypes. *J Med Genet* 2005; 42: e69. DOI: 10.1136/jmg.2005.034132. PMID: 16326826.
46. Gosselin I., Thiffault I., Tétrault M. et al. Founder SH3TC2 mutations are responsible for a CMT4C French-Canadians cluster. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 483–492. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.04.001. PMID: 18511281.

47. Azzedine H., Ravisé N., Tazir M. et al. Eight new mutations of the KIAA1985 gene associated with severe form of demyelinating autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4C) in 11 families and founder effects in families North African and European origin. *Eur J Neurol* 2005; 12: 26.
48. Kalaydjieva L., Hallmayer J., Chandler D. et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996; 14: 214–217. PMID: 8841199.
49. Kalaydjieva L., Nikolova A., Turnev I. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy–Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 1998; 121: 399–408. PMID: 9549516.
50. King R.H., Chandler D., Lopaticki S. et al. Ndr1 in development and maintenance of the myelin sheath. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 368–380. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.01.030. PMID: 21303696.
51. Askautrud H.A., Gjernes E., Gunnes G. et al. Global gene expression analysis reveals a link between NDRG1 and vesicle transport. *PLoS One* 2014; 9: e87268. DOI: 10.1371/journal.pone.0087268. PMID: 24498060.
52. Okuda T., Higashi Y., Kokame K. et al. Ndr1-deficient mice exhibit a progressive demyelinating disorder of peripheral nerves. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3949–3956. PMID: 15082788.
53. Echaniz-Laguna A., Degos B., Bonnet C. et al. NDRG1-linked Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 163–168. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.10.002. PMID: 17142040.
54. Luigetti M., Taroni F., Milani M. et al. Clinical, electrophysiological and pathological findings in a patient with Charcot–Marie–Tooth disease 4D caused by the NDRG1 Lom mutation. *J Neurol Sci* 2014; 345: 271–273. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.042. PMID: 25108819.
55. Chandler D., Angelicheva D., Heather L. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy–Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 584–591. PMID: 11053686.
56. Piscoquito G., Magri S., Saveri P. et al. A novel NDRG1 mutation in a nonRomani patient with CMT4D/HMSNL–Lom. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 1: 47–50. DOI: 10.1111/jns.12201. PMID: 27982524.
57. Chen B., Niu S., Chen N. et al. A novel homozygous NDRG1 mutation in a Chinese patient with Charcot–Marie–Tooth disease 4D. *J Clin Neurosci* 2018; 53: 231–234. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.04.024. PMID: 29724652.
58. Sevilla T., Sivera R., Martínez-Rubio D. et al. The EGR2 gene is involved in axonal Charcot–Marie–Tooth disease. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1548–1555. DOI: 10.1111/ene.12782. PMID: 26204789.
59. Svaren J., Meijer D. The molecular machinery of myelin gene transcription in Schwann cells. *Glia* 2008; 56: 1541–1551. DOI: 10.1002/glia.20767. PMID: 18803322.
60. Topilko P., Schneider-Maunoury S., Levi G. et al. Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature* 1994; 371: 796–769. PMID: 7935840.
61. Decker L., Desmarquet-Trin-Dinh C., Taillebourg E. et al. Peripheral myelin maintenance is a dynamic process requiring constant Krox20 expression. *J Neurosci* 2006; 26: 9771–9779. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0716-06.2006. PMID: 16988048.
62. Warner L.E., Mancias P., Butler I.J. et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998; 18: 382–384. PMID: 9537424.
63. Szigeti K., Wiszniewski W., Saifi G.M. et al. Functional, histopathologic and natural history study of neuropathy associated with EGR2 mutations. *Neurogenetics* 2007; 8: 257–262. DOI: 10.1007/s10048-007-0094-0. PMID: 17717711.
64. Funalot B., Topilko P., Arroyo M.A. et al. Homozygous deletion of an EGR2 enhancer in congenital amyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 719–723. DOI: 10.1002/ana.23527. PMID: 22522483.
65. Takashima H., Boerkoel C.F., De Jonghe P. et al. Periaxin mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 2002; 51: 709–715. PMID: 12112076.
66. Gillespie C.S., Sherman D.L., Blair G.E., Brophy P.J. Periaxin, a novel protein of myelinating Schwann cells with a possible role in axonal ensheathment. *Neuron* 1994; 12: 497–508. PMID: 8155317.
67. Scherer S.S., Xu Y.T., Bannerman P.G. et al. Periaxin expression in myelinating Schwann cells: modulation by axon–glial interactions and polarized localization during development. *Development* 1995; 121: 4265–4273. PMID: 8575326.
68. Sherman D.L., Fabrizi C., Gillespie C.S., Brophy P.J. Specific disruption of a Schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron* 2001; 30: 677–687. PMID: 11430802.
69. Delague V., Bareil C., Tuffery S. et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease to 19q13.1–13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 236–243. DOI: 10.1086/302980. PMID: 10848494.
70. Tokunaga S., Hashiguchi A., Yoshimura A. et al. Late-onset Charcot–Marie–Tooth disease 4F caused by periaxin gene mutation. *Neurogenetics* 2012; 13: 359–365. DOI: 10.1007/s10048-012-0338-5. PMID: 22847150.
71. Nouioua S., Hamadouche T., Funalot B. et al. Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot–Marie–Tooth disease phenotypes. *Neuromuscul Disord* 2010; 21: 543–550. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.013. PMID: 21741241.
47. Azzedine H., Ravisé N., Tazir M. et al. Eight new mutations of the KIAA1985 gene associated with severe form of demyelinating autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4C) in 11 families and founder effects in families North African and European origin. *Eur J Neurol* 2005; 12: 26.
48. Kalaydjieva L., Hallmayer J., Chandler D. et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996; 14: 214–217. PMID: 8841199.
49. Kalaydjieva L., Nikolova A., Turnev I. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy–Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 1998; 121: 399–408. PMID: 9549516.
50. King R.H., Chandler D., Lopaticki S. et al. Ndr1 in development and maintenance of the myelin sheath. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 368–380. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.01.030. PMID: 21303696.
51. Askautrud H.A., Gjernes E., Gunnes G. et al. Global gene expression analysis reveals a link between NDRG1 and vesicle transport. *PLoS One* 2014; 9: e87268. DOI: 10.1371/journal.pone.0087268. PMID: 24498060.
52. Okuda T., Higashi Y., Kokame K. et al. Ndr1-deficient mice exhibit a progressive demyelinating disorder of peripheral nerves. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3949–3956. PMID: 15082788.
53. Echaniz-Laguna A., Degos B., Bonnet C. et al. NDRG1-linked Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 163–168. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.10.002. PMID: 17142040.
54. Luigetti M., Taroni F., Milani M. et al. Clinical, electrophysiological and pathological findings in a patient with Charcot–Marie–Tooth disease 4D caused by the NDRG1 Lom mutation. *J Neurol Sci* 2014; 345: 271–273. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.042. PMID: 25108819.
55. Chandler D., Angelicheva D., Heather L. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy–Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 584–591. PMID: 11053686.
56. Piscoquito G., Magri S., Saveri P. et al. A novel NDRG1 mutation in a nonRomani patient with CMT4D/HMSNL–Lom. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 1: 47–50. DOI: 10.1111/jns.12201. PMID: 27982524.
57. Chen B., Niu S., Chen N. et al. A novel homozygous NDRG1 mutation in a Chinese patient with Charcot–Marie–Tooth disease 4D. *J Clin Neurosci* 2018; 53: 231–234. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.04.024. PMID: 29724652.
58. Sevilla T., Sivera R., Martínez-Rubio D. et al. The EGR2 gene is involved in axonal Charcot–Marie–Tooth disease. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1548–1555. DOI: 10.1111/ene.12782. PMID: 26204789.
59. Svaren J., Meijer D. The molecular machinery of myelin gene transcription in Schwann cells. *Glia* 2008; 56: 1541–1551. DOI: 10.1002/glia.20767. PMID: 18803322.
60. Topilko P., Schneider-Maunoury S., Levi G. et al. Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature* 1994; 371: 796–769. PMID: 7935840.
61. Decker L., Desmarquet-Trin-Dinh C., Taillebourg E. et al. Peripheral myelin maintenance is a dynamic process requiring constant Krox20 expression. *J Neurosci* 2006; 26: 9771–9779. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0716-06.2006. PMID: 16988048.
62. Warner L.E., Mancias P., Butler I.J. et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998; 18: 382–384. PMID: 9537424.
63. Szigeti K., Wiszniewski W., Saifi G.M. et al. Functional, histopathologic and natural history study of neuropathy associated with EGR2 mutations. *Neurogenetics* 2007; 8: 257–262. DOI: 10.1007/s10048-007-0094-0. PMID: 17717711.
64. Funalot B., Topilko P., Arroyo M.A. et al. Homozygous deletion of an EGR2 enhancer in congenital amyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 719–723. DOI: 10.1002/ana.23527. PMID: 22522483.
65. Takashima H., Boerkoel C.F., De Jonghe P. et al. Periaxin mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 2002; 51: 709–715. PMID: 12112076.
66. Gillespie C.S., Sherman D.L., Blair G.E., Brophy P.J. Periaxin, a novel protein of myelinating Schwann cells with a possible role in axonal ensheathment. *Neuron* 1994; 12: 497–508. PMID: 8155317.
67. Scherer S.S., Xu Y.T., Bannerman P.G. et al. Periaxin expression in myelinating Schwann cells: modulation by axon–glial interactions and polarized localization during development. *Development* 1995; 121: 4265–4273. PMID: 8575326.
68. Sherman D.L., Fabrizi C., Gillespie C.S., Brophy P.J. Specific disruption of a Schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron* 2001; 30: 677–687. PMID: 11430802.
69. Delague V., Bareil C., Tuffery S. et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease to 19q13.1–13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 236–243. DOI: 10.1086/302980. PMID: 10848494.
70. Tokunaga S., Hashiguchi A., Yoshimura A. et al. Late-onset Charcot–Marie–Tooth disease 4F caused by periaxin gene mutation. *Neurogenetics* 2012; 13: 359–365. DOI: 10.1007/s10048-012-0338-5. PMID: 22847150.
71. Nouioua S., Hamadouche T., Funalot B. et al. Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot–Marie–Tooth disease phenotypes. *Neuromuscul Disord* 2010; 21: 543–550. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.013. PMID: 21741241.

72. Thomas P.K., Kalaydjieva L., Youl B. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol* 2001; 50: 452–427. PMID: 11601496.
73. Hantke J., Chandler D., King R. et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy – Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1606–1614. DOI: 10.1038/ejhg.2009.99. PMID: 19536174.
74. Sevilla T., Martínez-Rubio D., Márquez C. et al. Genetics of the Charcot–Marie–Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet* 2013; 83: 565–570. DOI: 10.1111/cge.12015. PMID: 22978647.
75. Šafka Brožková D., Haberlová J., Mazanec R. et al. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet* 2016; 90: 161–165. DOI: 10.1111/cge.12745. PMID: 26822750.
76. Stendel C., Roos A., Deconinck T. et al. Peripheral nerve demyelination caused by a mutant Rho GTPase guanine nucleotide exchange factor, Frabin/FGD4. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 158–164. DOI: 10.1086/518770. PMID: 17564972.
77. Delague V., Jacquier A., Hamadouche T. et al. Mutations in FGD4 encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth type 4H. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 1–16. DOI: 10.1086/518428. PMID: 17564959.
78. Sandre-Giovannoli A., Delague V., Hamadouche T. et al. Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot–Marie–Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21–q13.11. *J Med Genet* 2005; 42: 260–265. DOI: 10.1136/jmg.2004.024364. PMID: 15744041.
79. Houlden H., Hammans S., Katifi H., Reilly M.M. A novel Frabin (FGD4) nonsense mutation p.R275X associated with phenotypic variability in CMT4H. *Neurology* 2009; 72: 617–620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000342463.35089.cc. PMID: 19221294.
80. Kondo D., Shinoda K., Yamashita K.I. et al. A novel mutation in FGD4 causes Charcot–Marie–Tooth disease type 4H with cranial nerve involvement. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 959–961. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.07.011. PMID: 28847448.
81. Hyun Y.S., Lee J., Kim H.J. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 4H resulting from compound heterozygous mutations in FGD4 from nonconsanguineous Korean families. *Ann Hum Genet* 2015; 79: 460–469. DOI: 10.1111/ahg.12134. PMID: 26400421.
82. Boubaker C., Hsairi-Guidara I., Castro C. et al. A novel mutation in FGD4/FRABIN causes Charcot–Marie–Tooth disease type 4H in patients from a consanguineous Tunisian family. *Ann Hum Genet* 2013; 77: 336–343. DOI: 10.1111/ahg.12017. PMID: 23550889.
83. Chow C.Y., Landers J.E., Bergren S.K. et al. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 85–88. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.12.010. PMID: 19118816.
84. Osmanovic A., Rangnau I., Kosfeld A. et al. FIG4 variants in central European patients with amyotrophic lateral sclerosis: a whole-exome and targeted sequencing study. *Eur J Hum Genet* 2017; 25: 324–331. DOI: 10.1038/ejhg.2016.186. PMID: 28051077.
85. Vaccari I., Carbone A., Previtali S.C. et al. Loss of Fig4 in both Schwann cells and motor neurons contributes to CMT4J neuropathy. *Human Mol Genet* 2015; 24: 383–396. DOI: 10.1093/hmg/ddu451. PMID: 25187576.
86. Nicholson G., Lenk G.M., Reddel S.W. et al. Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P2 phosphatase FIG4. *Brain* 2011; 134: 1959–1971. DOI: 10.1093/brain/awr148. PMID: 21705420.
87. Chow C.Y., Zhang Y., Dowling J.J. et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007; 448: 68–72. DOI: 10.1038/nature05876. PMID: 17572665.
88. Zhang X., Chow C.Y., Sahenk Z. et al. Mutation of FIG4 causes a rapidly progressive, asymmetric neuronal degeneration. *Brain* 2008; 131: 1990–2001. DOI: 10.1093/brain/awn114. PMID: 18556664.
89. Hamadouche T., Poitelon Y., Genin E. et al. Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot–Marie–Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa. *Ann Hum Genet* 2008; 72(Pt 5): 590–597. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2008.00456.x. PMID: 18549403.
90. Leal A., Morera B., Del Valle G. et al. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 269–274. PMID: 11112660.
91. Guernsey D.L., Jiang H., Bedard K. et al. Mutation in the gene encoding ubiquitin ligase LRSAM1 in patients with Charcot–Marie–Tooth disease. *PLoS Genet* 2010; 6: pii: e1001081. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001081. PMID: 20865121.
92. Schottmann G., Jungbluth H., Schara U. et al. Recessive truncating IGHMBP2 mutations presenting as axonal sensorimotor neuropathy. *Neurology* 2015; 84: 523–531. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001220. PMID: 25568292.
93. Ylikallio E., Pöyhönen R., Zimon M. et al. Deficiency of the E3 ubiquitin ligase TRIM2 in early-onset axonal neuropathy. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2975–2983. DOI: 10.1093/hmg/ddt149. PMID: 23562820.
94. Dadali E.L., Sharkova I.V., Nikitin S.S., Kononov F.A. Новый аллельный вариант наследственной аутосомно-рецессивной моторно-сенсор-
72. Thomas P.K., Kalaydjieva L., Youl B. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol* 2001; 50: 452–427. PMID: 11601496.
73. Hantke J., Chandler D., King R. et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy – Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1606–1614. DOI: 10.1038/ejhg.2009.99. PMID: 19536174.
74. Sevilla T., Martínez-Rubio D., Márquez C. et al. Genetics of the Charcot–Marie–Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet* 2013; 83: 565–570. DOI: 10.1111/cge.12015. PMID: 22978647.
75. Šafka Brožková D., Haberlová J., Mazanec R. et al. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet* 2016; 90: 161–165. DOI: 10.1111/cge.12745. PMID: 26822750.
76. Stendel C., Roos A., Deconinck T. et al. Peripheral nerve demyelination caused by a mutant Rho GTPase guanine nucleotide exchange factor, Frabin/FGD4. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 158–164. DOI: 10.1086/518770. PMID: 17564972.
77. Delague V., Jacquier A., Hamadouche T. et al. Mutations in FGD4 encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth type 4H. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 1–16. DOI: 10.1086/518428. PMID: 17564959.
78. Sandre-Giovannoli A., Delague V., Hamadouche T. et al. Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot–Marie–Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21–q13.11. *J Med Genet* 2005; 42: 260–265. DOI: 10.1136/jmg.2004.024364. PMID: 15744041.
79. Houlden H., Hammans S., Katifi H., Reilly M.M. A novel Frabin (FGD4) nonsense mutation p.R275X associated with phenotypic variability in CMT4H. *Neurology* 2009; 72: 617–620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000342463.35089.cc. PMID: 19221294.
80. Kondo D., Shinoda K., Yamashita K.I. et al. A novel mutation in FGD4 causes Charcot–Marie–Tooth disease type 4H with cranial nerve involvement. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 959–961. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.07.011. PMID: 28847448.
81. Hyun Y.S., Lee J., Kim H.J. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 4H resulting from compound heterozygous mutations in FGD4 from nonconsanguineous Korean families. *Ann Hum Genet* 2015; 79: 460–469. DOI: 10.1111/ahg.12134. PMID: 26400421.
82. Boubaker C., Hsairi-Guidara I., Castro C. et al. A novel mutation in FGD4/FRABIN causes Charcot–Marie–Tooth disease type 4H in patients from a consanguineous Tunisian family. *Ann Hum Genet* 2013; 77: 336–343. DOI: 10.1111/ahg.12017. PMID: 23550889.
83. Chow C.Y., Landers J.E., Bergren S.K. et al. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 85–88. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.12.010. PMID: 19118816.
84. Osmanovic A., Rangnau I., Kosfeld A. et al. FIG4 variants in central European patients with amyotrophic lateral sclerosis: a whole-exome and targeted sequencing study. *Eur J Hum Genet* 2017; 25: 324–331. DOI: 10.1038/ejhg.2016.186. PMID: 28051077.
85. Vaccari I., Carbone A., Previtali S.C. et al. Loss of Fig4 in both Schwann cells and motor neurons contributes to CMT4J neuropathy. *Human Mol Genet* 2015; 24: 383–396. DOI: 10.1093/hmg/ddu451. PMID: 25187576.
86. Nicholson G., Lenk G.M., Reddel S.W. et al. Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P2 phosphatase FIG4. *Brain* 2011; 134: 1959–1971. DOI: 10.1093/brain/awr148. PMID: 21705420.
87. Chow C.Y., Zhang Y., Dowling J.J. et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007; 448: 68–72. DOI: 10.1038/nature05876. PMID: 17572665.
88. Zhang X., Chow C.Y., Sahenk Z. et al. Mutation of FIG4 causes a rapidly progressive, asymmetric neuronal degeneration. *Brain* 2008; 131: 1990–2001. DOI: 10.1093/brain/awn114. PMID: 18556664.
89. Hamadouche T., Poitelon Y., Genin E. et al. Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot–Marie–Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa. *Ann Hum Genet* 2008; 72(Pt 5): 590–597. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2008.00456.x. PMID: 18549403.
90. Leal A., Morera B., Del Valle G. et al. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 269–274. PMID: 11112660.
91. Guernsey D.L., Jiang H., Bedard K. et al. Mutation in the gene encoding ubiquitin ligase LRSAM1 in patients with Charcot–Marie–Tooth disease. *PLoS Genet* 2010; 6: pii: e1001081. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001081. PMID: 20865121.
92. Schottmann G., Jungbluth H., Schara U. et al. Recessive truncating IGHMBP2 mutations presenting as axonal sensorimotor neuropathy. *Neurology* 2015; 84: 523–531. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001220. PMID: 25568292.
93. Ylikallio E., Pöyhönen R., Zimon M. et al. Deficiency of the E3 ubiquitin ligase TRIM2 in early-onset axonal neuropathy. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2975–2983. DOI: 10.1093/hmg/ddt149. PMID: 23562820.
94. Dadali E.L., Sharkova I.V., Nikitin S.S., Kononov F.A. [New allelic variant of autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy type 2S result-

- ной нейропатии 2S типа, обусловленный мутациями в гене *IGHMBP2*. *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6(2): 52–57. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-52-57.
95. Tan C.A., Rabideau M., Blevins A. et al. Autosomal recessive MFN2-related Charcot–Marie–Tooth disease with diaphragmatic weakness: Case report and literature review. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 1580–1584. DOI: 10.1002/ajmg.a.37611. PMID: 26955893.
96. Barhoumi C., Amouri R., Ben Hamida C. et al. Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot–Marie–Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 27–34. PMID: 11166163.
97. Ylikallio E., Woldegebriel R., Tumiati M. et al. MCM3AP in recessive Charcot–Marie–Tooth neuropathy and mild intellectual disability. *Brain* 2017; 140: 2093–2103. DOI: 10.1093/brain/awx138. PMID: 28633435.
98. Kim H.J., Hong Y.B., Park J.-M. et al. Mutations in the PLEKHG5 gene is relevant with autosomal recessive intermediate Charcot–Marie–Tooth disease. *Orph J Rare Dis* 2013; 8: 104. DOI: 10.1186/1750-1172-8-104. PMID: 23844677.
99. Lassuthova P., Brozkova D.S., Krutova M. et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics* 2015; 16: 43–54. DOI: 10.1007/s10048-014-0427-8. PMID: 25342199.
100. Дадали Е.Л., Никитин С.С., Курбатов С.А. и др. Клинико-генетические характеристики аутосомно-рецессивной аксональной нейропатии с нейромиотонией у больных из России. *Нервно-мышечные болезни* 2017; 7(3): 47–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-47-55.
101. Zimoň M., Baets J., Almeida-Souza L. et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–1083. DOI: 10.1038/ng.2406. PMID: 22961002.
102. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 893–906. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00050-3. PMID: 23931820.
103. Dietrich P., Dragatsis I. Familial dysautonomia: mechanisms and models. *Genet Mol Biol* 2016; 39: 497–514. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0335. PMID: 27561110.
104. Шагина О.А., Миловидова Т.Б., Булах М.В., Поляков А.В. Исследование рецессивных форм НМСН у российских больных с использованием новой медицинской технологии «Система детекции в одной пробирке частых мутаций при рецессивных наследственных моторно-сенсорных нейропатиях». *Медицинская генетика* 2016; 15(3): 35–39.
- ed from mutations in gene *IGHMBP2*. *Nervno-myshechnye bolezni* 2016; 6(2): 52–57. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-52-57. (In Russ.)
95. Tan C.A., Rabideau M., Blevins A. et al. Autosomal recessive MFN2-related Charcot–Marie–Tooth disease with diaphragmatic weakness: Case report and literature review. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 1580–1584. DOI: 10.1002/ajmg.a.37611. PMID: 26955893.
96. Barhoumi C., Amouri R., Ben Hamida C. et al. Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot–Marie–Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 27–34. PMID: 11166163.
97. Ylikallio E., Woldegebriel R., Tumiati M. et al. MCM3AP in recessive Charcot–Marie–Tooth neuropathy and mild intellectual disability. *Brain* 2017; 140: 2093–2103. DOI: 10.1093/brain/awx138. PMID: 28633435.
98. Kim H.J., Hong Y.B., Park J.-M. et al. Mutations in the PLEKHG5 gene is relevant with autosomal recessive intermediate Charcot–Marie–Tooth disease. *Orph J Rare Dis* 2013; 8: 104. DOI: 10.1186/1750-1172-8-104. PMID: 23844677.
99. Lassuthova P., Brozkova D.S., Krutova M. et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics* 2015; 16: 43–54. DOI: 10.1007/s10048-014-0427-8. PMID: 25342199.
100. Dadali E.L., Nikitin S.S., Kurbatov S.A. et al. [Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in Russian patients]. *Nervno-myshechnye bolezni* 2017; 7(3): 47–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-47-55. (In Russ.)
101. Zimoň M., Baets J., Almeida-Souza L. et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–1083. DOI: 10.1038/ng.2406. PMID: 22961002.
102. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 893–906. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00050-3. PMID: 23931820.
103. Dietrich P., Dragatsis I. Familial dysautonomia: mechanisms and models. *Genet Mol Biol* 2016; 39: 497–514. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0335. PMID: 27561110.
104. Shchagina O.A., Milovidova T.B., Bulakh M.V., Polyakov A.V. [The study of autosomal recessive CMT-disease with using a new medical technologies «One tube detection system for most common recessive CMT-mutation»]. *Meditsinskaya genetika* 2016; 15(3): 35–39. (In Russ.)

Поступила 10.08.2018

Принята в печать 13.12.2018

Received 10.08.2018

Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Муртазина Айсылу Фанзировна – РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология», Москва, Россия, ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-7023-7378;

Шагина Ольга Анатольевна – к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики, зав. лаб. молекулярно-генетической диагностики № 1, генетик ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;

Никитин Сергей Сергеевич – д.м.н., проф., председатель РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», ген. дир., невролог МЦ «Практическая неврология», Москва, Россия;

Дадали Елена Леонидовна – д.м.н, проф., зав. научно-консультативным отделом, генетик ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;

Поляков Александр Владимирович – д.б.н., проф. РАН, зав. лаб. ДНУК-диагностики, генетик ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия

Information about the authors: Aisylu F. Murtazina, Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center “Practical Neurology”, Moscow, Russia; orcid.org/0000-0001-7023-7378;

Olga A. Schagina, PhD (Med.), leading researcher of DNA-diagnostics laboratory, Head of molecular genetics diagnostics laboratory No. 1, genetics specialist, Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia;

Sergey S. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chairman, Association of Neuromuscular Disorders Specialists, General Director, neurologist, Medical Center “Practical Neurology”, Moscow, Russia;

Elena L. Dadali, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of scientific advisory department, genetics specialist, Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia;

Alexander V. Polyakov, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of DNA-diagnostics laboratory, genetics specialist, Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia