

## Новый аллельный вариант наследственной аутосомно-рецессивной моторно-сенсорной нейропатии 2S типа, обусловленный мутациями в гене *IGHMBP2*

Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, И.В. Шаркова<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>2</sup>, Ф.А. Коновалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258, Москва, ул. Кржижановского, 17/2

**Контакты:** Елена Леонидовна Дадали [genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН, болезнь Шарко–Мари–Тута) – группа генетически гетерогенных состояний, для которых описаны мутации в более чем 80 генах, включая ген *IGHMBP2*, ответственный за развитие НМСН типа 2S (OMIM: 616155). До настоящего времени мутации в гене *IGHMBP2* связывали исключительно с неонатальной дистальной спинальной амиотрофией с дыхательной недостаточностью (*spinal muscular atrophy with respiratory distress, SMARD1*, OMIM: 604320). Представлен клинический случай мальчика 7 лет с развитием в младенчестве сниженного мышечного тонуса и атрофии мышц дистальных отделов конечностей, деформацией кистей и стоп, арефлексией и чувствительными нарушениями по полиневритическому типу без признаков дыхательной недостаточности за все время наблюдения, а также с выраженным фиксированным кифосколиозом. При электромиографии в раннем возрасте была выявлена дистальная аксональная нейропатия. При экзомном секвенировании обнаружены 2 мутации в гене *IGHMBP2* в компаунд-гетерозиготном состоянии: описанная ранее миссенс-мутация *c.1616C>T* (p. Ser539Leu) в экзоне 11 и выявленная впервые делеция со сдвигом рамки считывания *c.2601\_2602delGA* в экзоне 13. Молекулярно-генетическое исследование подтвердило диагноз врожденной аксональной полинейропатии с мутацией в гене *IGHMBP2*. Обсуждаются фенотип НМСН типа 2S, сложности его ранней диагностики и проведение дифференциального диагноза со *SMARD1*.

**Ключевые слова:** инфантильная моторно-сенсорная нейропатия 2S типа, инфантильная дыхательная недостаточность, экзомное секвенирование, дистальная спинальная амиотрофия, спинальная мышечная атрофия с параличом диафрагмы тип 1, *SMARD1*, *DSMA1*, *IGHMBP2*

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-52-57

### New allelic variant of autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy type 2S resulted from mutations in gene *IGHMBP2*

E.L. Dadali<sup>1</sup>, I.V. Sharkova<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>2</sup>, F.A. Konovalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Medical Center "Practical Neurology", Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow, 117258, Russia

Hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN, Charcot–Marie–Tooth disease) is a group of genetically heterogeneous disorders with more than 80 genes linked to different phenotypes, including *IGHMBP2* gene responsible for HMSN type 2S (OMIM 616155). Until recently, mutations in *IGHMBP2* were exclusively associated with neonatal distal spinal muscular atrophy with respiratory distress (*SMARD1*, OMIM 604320). A case report presents a boy with infant onset decreased distal muscle tone and weakness, distal wasting and deformation in legs and hands, areflexia and decreased sensation without respiratory involvement; at age seven he had severe fixed kypho-scoliosis. EMG revealed signs distal axonal neuropathy. The exome sequencing confirmed the allelic variant of two compound heterozygous mutations in gene *IGHMBP2*: known missens mutation *c.1616C>T* (p.Ser539Leu) in exon 11 and a novel deletion *c.2601\_2602delGA* in exon 13. The diagnosis of infant HMSN type 2S was confirmed. The phenotype of HMSN type 2S and its diagnostics differences between *SMARD1* are discussed.

**Key words:** infantile motor and sensory neuropathy 2S type, infant respiratory insufficiency, exome sequencing, distal spinal muscular atrophy, spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1, *SMARD1*, *DSMA1*, *IGHMBP2*

### Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) — обширная группа генетически гетерогенных болезней периферических нервов, которые характеризуются вялым, преимущественно дистальным парезом конечностей, сопровождающимся нарушениями разных видов чувствительности по полиневритическому типу, часто сочетающимися с координаторными расстройками в виде заднестолбовой атаксии, и невральным уровнем поражения по данным электромиографии (ЭМГ) [1, 2]. В зависимости от скорости распространения возбуждения (СРВ) по срединному нерву выделяют 2 основных типа НМСН: 1-й тип — демиелинизирующий (СРВ < 38 м/с) и 2-й — аксональный (СРВ > 38 м/с) [1–6]. По мере накопления данных были описаны семьи, в которых отмечен разброс значений СРВ по срединному нерву от 25 до 45 м/с, что дало основание выделять промежуточный вариант НМСН. Развитие НМСН может быть обусловлено мутациями более чем в 80 генах, локализованных на аутосомах или X-хромосоме [7] и приводящих к дефекту белков, которые обеспечивают широкий спектр функций периферических нервов. Так, демиелинизирующие варианты НМСН возникают при нарушении экспрессии белков, формирующих миелиновую оболочку, тогда как при аксональных вариантах страдают белки теплового шока, мембранного транспорта, энергетического обмена, а также белки, отвечающие за синтез РНК и факторы транскрипции [8, 9]. Общая распространенность НМСН колеблется от 1:3000 до 1:10 000 человек в различных популяциях [10, 11].

В настоящее время идентифицированы 15 генов, мутации в которых приводят к возникновению НМСН 2-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования. При этом очевидно, что их существенно больше, так как мутации в известных сегодня генах обнаружены только в 25–30 % случаев [2, 4–6, 8, 12, 13]. Не исключено, что некоторые случаи аутосомно-рецессивной НМСН 2-го типа обусловлены мутациями в уже известных генах и, следовательно, являются аллельными вариантами других нервно-мышечных заболеваний. Подобный генетический вариант был описан при анализе мутаций в гене *IGHMBP2* [14], локализованном на хромосоме 11q13.2-q13.4, которые приводят не только к возникновению дистальной спинальной мышечной атрофии с параличом диафрагмы (ОМIM: 604320), как считалось ранее, но и к развитию НМСН 2S типа (ОМIM: 616155). В 2014 г. впервые описаны клинико-генетические характеристики 15 больных с НМСН 2S типа из Англии, Америки, Сербии, Польши, Италии, Кореи, Пакистана и Вьетнама [15].

Представляем первое в России описание случая НМСН 2S типа, обусловленного мутациями в компанд-гетерозиготном состоянии в гене *IGHMBP2*.

### Клинический случай

**Пробанд П.**, мальчик, 7 лет, с жалобами на выраженную мышечную слабость, нарушение походки, гипермобильность суставов. Из анамнеза известно, что ребенок от молодых и здоровых родителей, не связанных кровным родством. Беременность протекала на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания на 7-й и 27-й неделях. Роды на 41-й неделе беременности самостоятельные, стремительные. При рождении масса тела 3100 г, длина 50 см, закричал сразу, оценка новорожденного по шкале Апгар 8/9 баллов, выписан домой через 5 дней. С рождения отмечали мышечную гипотонию, которой не придавали должного значения. Голову держит с 2 мес; в 4 мес при плановом осмотре педиатр обратил внимание на задержку темпов приобретения моторных навыков, низкий мышечный тонус, патологическую установку кистей и стоп. Участковый невролог поставил диагноз: гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, пирамидная недостаточность, гипертензионно-гидроцефальный синдром, угроза развития детского церебрального паралича, вялый нижний парапарез. В 8 мес ребенок начал самостоятельно садиться; мышечная гипотония с преимущественной локализацией в дистальных отделах конечностей сохранялась, сухожильные рефлексы с рук и колен сохранялись, ахилловы вызывались не постоянно. При ЭМГ-исследовании в 2 различных лабораториях получены противоречивые данные. В одном заключении предположено первично-мышечное поражение, в другом — полинейропатия аксонально-демиелинизирующего типа. Выявлено повышение уровня креатинкиназы (КК) в сыворотке крови (312 Ед/л при норме до 174 Ед/л). Установлен диагноз врожденной мышечной дистрофии с преимущественным поражением дистальных отделов конечностей. В возрасте 9 мес обратили внимание на начинающуюся варусную деформацию стоп, гибательную установку II и III пальцев кистей, гипермобильность лучезапястных, межфаланговых и голеностопных суставов. В вертикальном положении ребенок опирался на наружный край стопы, при переступании отмечался стелпаж. В 11 мес сухожильные рефлексы с рук и колен симметричные, средней живости, ахилловых нет; сила мышц в дистальных отделах конечностей снижена до 3 баллов. В 13 мес ребенок самостоятельно садился, ползал на четвереньках и передвигался вдоль опоры и с поддержкой за обе руки. Самостоятельно ходит с 2 лет 2 мес. В 2 года 9 мес при проведении ультразвукового исследования поясничного отдела позвоночника обнаружена *spina bifida occulta* на уровне L5 и киста копчика. В 4 года в биохимическом анализе крови отмечено однократно умеренное повышение показателей аминотрансфераз: аланинаминотрансфераза 115 Ед/л (норма до 29 Ед/л), аспаратаминотрансфераза 87 Ед/л (норма до 36 Ед/л), мышечная фракция КК 97,04 Ед/л (норма до 24 Ед/л) при показателе общей КК 155 Ед/л (норма до 149 Ед/л). При проведении ЭМГ в 2 года 9 мес выявлены изменения,

Результаты электромиографического исследования пациента П.

Нерв	Латентность М-ответа, мс	Амплитуда М-ответа, мВ	Скорость распространения возбуждения, м/с
<b>Возраст 8 мес</b>			
<b>Моторные волокна</b>			
<i>n. medianus</i>	4,3 (2,13 ± 0,19)	0,16* (7,67 ± 4,45)	38,5 (43,57 ± 4,78)
<i>n. ulnaris</i>	2,65 (2,12 ± 0,34)	1,32* (5,6 ± 2,0)	32,7 (49,9 ± 6,8)
<i>n. peroneus</i>	3,5 (2,31 ± 0,62)	2,42* (6,41 ± 3,01)	Не определяется
<i>n. tibialis</i>	3,9 (2,46 ± 0,34)	0,18* мВ (4,5 ± 2,0)	Не определяется
<b>Сенсорные волокна (интенсивность стимула 12–16 мА)</b>			
<i>nn. medianus, ulnaris, suralis</i>	Не определяется		
<b>Возраст 2 года 9 мес</b>			
<i>n. medianus</i>	4,9 (2,18 ± 0,43)	0,04* (9,55 ± 4,34)	38,7 (53,59 ± 5,29)
<i>n. ulnaris</i>	2,25 (2,17 ± 0,14)	1,86* (7,9 ± 2,9)	39,0 (59,8 ± 8,1)
<i>nn. peroneus, tibialis</i>	Не определяется		
<b>Сенсорные волокна</b>			
<i>nn. medianus, ulnaris, suralis</i>	Не определяется		

**Примечание.** Значения, данные в скобках, соответствуют норме [по 16–18].

\*Нет дисперсии М-ответа.



Фотографии пациента П., 7 лет, с диагнозом НМСН 2S с мутацией в гене IGHMBP2: а – атрофия мышц кистей и предплечий, изменение формы запястья, вынужденное положение пальцев, деформация кистей по типу «когтистой лапы»; б – выраженный кифоз грудного отдела, гиперлордоз поясничного отдела, вынужденное положение головы из-за ригидности мышц шеи, атрофия мышц передней и задней групп голени, уменьшение объема мышц бедра, рекурвация коленных суставов; пациент может стоять только с поддержкой; в – сколиоз грудного и поясничного отделов, перекоп таза, вынужденное положение головы с напряжением мышц шеи; может стоять только с внешней опорой; г – атрофия мышц голени, отсутствие тыльного сгибания в голеностопном суставе

которые были расценены как аксонально-демиелинизирующая полинейропатия (см. таблицу).

В возрасте 7 лет пациент был осмотрен в Медико-генетическом научном центре (см. рисунок). Выявлены диффузная мышечная гипотония, большие в дистальных отделах конечностей, деформации кистей по типу «когтистой лапы» и стоп по типу «полых». Обращают на себя внимание выраженный фиксированный кифоз грудного отдела, сколиоз грудного и поясничного отделов, гиперлордоз поясничного отдела, ригидность мышц шеи, рекурвация коленных суставов, атрофия мышц голени и стоп, отсутствие тыльного сгибания стопы. Передви-

гается с трудом, чаще с поддержкой, походка ступающая. С корточек встает с использованием приемов Говерса, гипотрофия мышц бедер. Выявлены расстройства поверхностной чувствительности по полиневритическому типу, отсутствие сухожильных рефлексов с рук и ног. Бульбарных и дыхательных нарушений нет, язык обычной формы.

ЭМГ-исследование (см. таблицу) проведено за период наблюдения неоднократно, но только 2 из них оказались информативными. По результатам обследования в возрасте 8 мес сделано заключение: генерализованная демиелинизирующая моторно-сенсорная полинейропатия



на основании увеличения дистальной латентности для моторных нервов рук и ног, снижения амплитуды М-ответов и моторной СРВ, а также отсутствия ответов для сенсорных волокон нервов рук и ног. По данным игольчатой ЭМГ в *m. tibialis anterior* не выявлено спонтанной активности (потенциалов фибрилляций (ПФ) и положительных острых волн (ПОВ)), число активизируемых потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) уменьшено, регистрировались ПДЕ уменьшенной, нормальной и увеличенной длительности (по выпадающим 6 ПДЕ имели длительность больше нормы), амплитуда ПДЕ колебалась в пределах 200–500 мкВ; в *m. vastus lateralis* также не обнаружено спонтанной активности, рекрутирование ПДЕ методически затруднено, все зарегистрированные потенциалы имели нормальную или незначительно уменьшенную длительность (не более 12 %).

При проведении нейрофизиологического исследования в возрасте 2 года 9 мес были выявлены ухудшение проводящей функции нервов ног с отсутствием М-ответов, снижение СРВ по моторным волокнам нервов рук, прогрессирующее снижение М-ответов без дисперсии, отсутствие потенциала действия чувствительных нервов рук и ног и развитие денервационных изменений в дистальных мышцах ног. По данным игольчатой ЭМГ в *m. tibialis anterior* обнаружены ПФ и ПОВ, уреженный интерференционный паттерн рекрутирования, отдельные ПДЕ до 0,6–1,2 мВ, полифазия 25 %; в *m. vastus lateralis* спонтанной активности нет, по-прежнему регистрировались ПДЕ незначительно сниженной (на 5–11 %) и увеличенной (на 8–22 %) длительности, амплитуда большинства потенциалов колебалась от 200 до 930 мкВ.

### Результаты и обсуждение

С учетом преимущественного поражения мышц дистальных отделов рук и ног с деформацией кистей и стоп, наличия выраженных полинейритических чувствительных нарушений, а также данных ЭМГ (СРВ по срединному нерву 32–38 м/с) было принято решение начать диагностический поиск этиологического фактора с наиболее распространенных генетических вариантов демиелинизирующих полинейропатий — НМСН 1А и 1Х типов. Поиск мутаций в генах *PMP22* и *Sx32* дал отрицательный результат. Поиск частых мутаций в генах *FIG4*, *GDAP1*, *FGD4* и *SH3TC2*, ответственных за развитие распространенных вариантов НМСН с аутосомно-рецессивным типом наследования, также не увенчался успехом.

Отсутствие у пациента подтвержденного генетического диагноза, имеющего фенотипическое сходство с одной из форм НМСН, требовало уточнения ранее полученных данных ЭМГ для проведения прицельного поиска возможной мутации. Результаты нейрофизиологического исследования были пересмотрены, и в связи с рядом особенностей была поставлена под сомнение однозначность вывода о демиелинизирующем типе полинейропатии (см. таблицу). Оказа-

лось, что в 1-м исследовании были использованы нормативные параметры без учета возрастных особенностей (СРВ для нервов рук  $\geq 50$  м/с и ног  $\geq 40$  м/с), обнаружено значительное снижение амплитуды М-ответов для исследованных мышц кисти и стопы при отсутствии характерной для демиелинизации дисперсии ответов. Отсутствие спонтанной активности могло быть связано как с методическими сложностями обследования ребенка в возрасте до 1 года, так и с ранней стадией болезни, при которой денервация обнаруживается в самых дистальных мышцах, в данном случае — в пораженных мышцах стопы, которые не были тестированы. Кроме того, при столь выраженных изменениях функционального состояния периферических нервов терминальная латентность была увеличена значительно меньше, чем это отмечается обычно при демиелинизирующих формах НМСН. Таким образом, моторные и сенсорные нарушения в большей степени соответствовали аксональному типу нейропатии у данного пациента уже на самых ранних этапах развития болезни.

ЭМГ-исследование через 2 года (в возрасте 2 лет 9 мес) подтвердило аксональный тип нарушения с прогрессирующим падением амплитуды М-ответов. СРВ по сравнению с предыдущим исследованием остались практически на том же уровне (хотя относительно возрастных норм можно было обсуждать наличие демиелинизации нервов), исчезли ответы с атрофированных мышц стоп. Предполагаемому аксональному типу соответствовала спонтанная активность мышечных волокон. Было высказано предположение о НМСН аксонального типа с поражением моторных и сенсорных нервных волокон.

Особенности данных игольчатой ЭМГ и повышение уровня КК, в определенный момент направившие диагностический поиск в сторону первично-мышечной патологии с дистальным распределением мышечных симптомов, были рассмотрены без учета того, что изменения с наличием ПДЕ уменьшенной длительности и малой амплитуды при врожденных нервных и нейрональных изменениях часто отражают малоэффективную реиннервацию [19–21], а спонтанная активность в виде ПФ и ПОВ у детей при подобных состояниях регистрируется в 35 % случаев и часто отличается меньшей выраженностью. Перечисленные особенности следует всегда учитывать и рассматривать в совокупности с данными анализа СРВ, что и было сделано в последующем с пересмотром диагноза в пользу аксональной моторно-сенсорной нейропатии. В случаях, когда возникают сложности в интерпретации данных ЭМГ, особенно если у младенца при наличии симптомов нейропатии и дыхательных нарушений в первых исследованиях не выявляются изменения проведения по моторным и сенсорным волокнам конечностей, повторное исследование помогает выявить нейропатические изменения.

Для расширенного поиска мутаций в генах, ответственных за возникновение НМСН, проведено экзомное секвенирование на платформе Illumina Next-Seq 500 с применением метода таргетного обогащения ДНК TruSightOne V1.1. Обработку полученных данных и анализ мутаций проводили с использованием собственной биоинформатической платформы, разработанной в клинике.

В результате были выявлены 2 мутации в гене *IGHMBP2* в компаунд-гетерозиготном состоянии: описанная ранее миссенс-мутация с.1616C>T (р. Ser539Leu) в экзоне 11 и обнаруженная делеция со сдвигом рамки считывания с.2601\_2602delGA в экзоне 13 впервые. Поставлен диагноз врожденной аксональной полинейропатии, обусловленной мутациями в гене *IGHMBP2*.

Исследования последних лет показали, что кодируемый геном *IGHMBP2* белок относится к семейству аденозинтрифосфатзависимых хеликаз [22, 23], играющих важную роль в процессе репликации ДНК и трансляции белковой молекулы. Белок состоит из 993 аминокислот, формирующих 3 домена [24]. Большинство мутаций, обнаруженных в гене *IGHMBP2*, нарушают аминокислотную последовательность хеликазного белкового домена, однако не обнаружено четкой корреляции локализации и типа мутации с фенотипом заболевания.

До недавнего времени мутации в гене *IGHMBP2* рассматривали исключительно как приводящие к развитию спинальной амиотрофии с респираторным дистрессом — параличом диафрагмы (spinal muscular atrophy with respiratory distress, SMARD1). В последующем появились сообщения о мутациях в гене *IGHMBP2* у пациентов, у которых с младенчества имеются слабость и атрофия мышц дистальных отделов рук и ног, арефлексия и нарушение чувствительности при отсутствии нарушения дыхания и функций диафрагмы. Описаны 2 sibca от гетерозиготных родителей с новой гомозиготной мутацией в гене *IGHMBP2* [25], 5 больных из 3 семей с ранней аксональной моторно-сенсорной полинейропатией, выраженной дистальной атрофией мышц рук и ног, у которых генетическое исследование выявило мутации в гене *IGHMBP2* [26]. Авторы подчеркивают, что в отличие от фенотипа при SMARD1, у 4 пациентов не выявлены нарушения дыхательной функции ни в дебюте, ни в возрасте установления диагноза (14, 18, 22 и 37 лет соответственно); только у 1 пациента был отмечен дыхательный дистресс. В 2013 г. представлено детальное описание ребенка с прогрессирующей аксональной нейропатией с мутациями в гене *IGHMBP2* [27].

При рассмотрении 8 генетически доказанных случаев спинальной амиотрофии с параличом диафрагмы в гене *IGHMBP2* было предложено переключить диагноз врожденной полинейропатии с параличом диафрагмы [28]. В качестве основного аргумента

приведены данные гистологического исследования икроножного нерва, выявившие значительные изменения миелинизированных волокон и стержней аксонов у всех обследованных больных, а также отсутствие изменений клеток передних рогов спинного мозга и макроглии в 2 исследованных случаях. Следует отметить, что имеется сообщение об обратном пересмотре диагноза у пациентки 12 лет 8 мес с дыхательной недостаточностью, требующей круглосуточной поддержки, с врожденной нейропатии на спинальную амиотрофию в результате выявления мутации в гене *IGHMBP2* [29]. При обсуждении причины изменения диагноза указывали на то, что дыхательные нарушения со слабостью диафрагмы были отмечены уже на 7-й день после рождения и в конечном итоге привели к наложению трахеостомы в возрасте 4 мес.

Сегодня в литературе описаны 22 пациента из 15 семей с НМСН 2S типа с мутациями в гене *IGHMBP2* [15, 25–27] без учета больных с пересмотренным диагнозом [28].

Это позволило сформировать основные представления об особенностях клинических проявлений обсуждаемого генетического варианта НМСН с мутацией в гене *IGHMBP2*: в большинстве случаев заболевание манифестирует в 1-ю декаду жизни (в возрасте 1–10 лет) с гипотонии, задержки темпов моторного развития и появления степпажной походки. По мере прогрессирования заболевания у части больных формировались эквиноварусная деформация стоп и слабость мышц верхних конечностей. У ряда пациентов присутствовали сколиоз и незначительная слабость проксимальных мышц конечностей. У всех больных отсутствовали сухожильные рефлексы и были нарушения чувствительности в дистальных отделах конечностей. Аномальную форму языка по типу «тромбоподобного» имели 3 пациента [15]. У 21 из 22 обследованных отмечали изолированную моторно-сенсорную нейропатию. Только у 1 больного обнаружена дыхательная недостаточность I степени, обусловленная умеренно выраженным парезом диафрагмы. У большинства описанных в литературе пациентов прогрессирование заболевания было умеренным. Лишь 6 (27 %) из 22 больных утратили способность к самостоятельной ходьбе во 2-м десятилетии жизни. При развитии в раннем возрасте дыхательной недостаточности степень ее выраженности была существенно меньше по сравнению с пациентами с SMARD1. Большинство больных SMARD1 погибают на первом году жизни именно из-за дыхательной недостаточности вследствие врожденной атрофии диафрагмы.

### Заключение

Таким образом, симптомы представленного случая, как и у большинства описанных в литературе больных с НМСН 2S типа, манифестировали на первом году жизни с мышечной гипотонии дистальных

отделов конечностей и задержки темпов моторного развития. По мере развития патологического процесса сформировались деформации кистей и стоп, гипермобильность лучезапястных, межфаланговых и голеностопных суставов, стали очевидными чувствительные нарушения по полиневритическому типу. Клинических признаков нарушения дыхания и слабости диафрагмы к моменту осмотра и генетического обследования пациента не обнаружено.

Клинико-электронейромиографические данные больного, а также наличие мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *IGHMBP2*, выявленных в результате проведения экзомного секвенирования, позволили установить окончательный диагноз НМСН 2S типа.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dyck P.J., Chance P., Lebo R., Carney J.A. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: *Peripheral Neuropathy*. By eds.: P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin, P.A. Low, J.F. Poduslo. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. Pp. 1094–1136.
- Reilly M.M., Shy M.E. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:304–14. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158295. PMID: 19917815.
- Klein C.J., Duan X., Shy M.E. Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle Nerve*. 2013;48(4):604–22. DOI: 10.1002/mus.23775. PMID: 23801417.
- Saporta M.A., Shy M.E. Inherited peripheral neuropathies. *Neurol Clin* 2013;31(2):597–619. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.01.009. PMID: 23642725.
- Shy M.E., Patzko A. Axonal Charcot–Marie–Tooth disease. *Curr Opin Neuro*. 2011;24:475–83. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834aa331. PMID: 21892080.
- Harel T., Lupski J.R. Charcot–Marie–Tooth disease and pathways to molecular based therapies. *Clin Genet* 2014;86(5):422–31. DOI: 10.1111/cge.12393. PMID: 24697164.
- <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>.
- Timmerman V., Strickland A.V., Züchner S. Genetics of Charcot–Marie–Tooth (CMT) disease within the frame of the human genome project success. *Genes (Basel)* 2014;5(1):13–32. DOI: 10.3390/genes5010013. PMID: 24705285.
- Bird T.D. Charcot–Marie–Tooth hereditary neuropathy overview. In book: *Gene Reviews*. By eds.: R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger et al. Seattle: University of Washington, 1993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>.
- Braathen G.J. Genetic epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;(193):iv–22. DOI: 10.1111/ane.12013. PMID: 23106488.
- Tazir M., Hamadouche T., Nouioua S. et al. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot–Marie–Tooth diseases: an update. *J Neurol Sci* 2014;347(1–2):14–22. DOI: 10.1016/j.jns.2014.10.013. PMID: 25454638.
- Rossor A.M., Polke J.M., Houlden H., Reilly M.M. Clinical implications of genetic advances in Charcot–Marie–Tooth disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9(10):562–71. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.179. PMID: 24018473.
- Bombelli F., Stojkovic T., Dubourg O. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol* 2014;71(8):1036–42. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.629. PMID: 24957169.
- Maystadt I., Zarhrate M., Landrieu P. et al. Allelic heterogeneity of SMARD1 at the IGHMBP2 locus. *Hum Mutat* 2004;23(5):525–526. PMID: 15108294.
- Cottenie E., Kochanski A., Jordanova A., et al. Truncating and missense mutations in IGHMBP2 cause Charcot–Marie–Tooth disease type 2. *Am J Hum Genet* 2014;95(5):590–601. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.10.002. PMID: 25439726.
- Martinez A.C., Perez Conde M.C., del Campo F. et al. Sensory and mixed conduction velocity in infancy and childhood. I. Normal parameters in median, ulnar and sural nerves. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1978;18(6):487–504. PMID: 743936.
- Gamstorp I. Normal conduction velocity of ulnar, median and peroneal nerves in infancy, childhood, and adolescence. *Acta Paediatr Scand* 1965;146:68–76. PMID: 14043521.
- Parano E., Uncini A., De Vivo D.C., Lovelace R.E. Electrophysiologic correlates of peripheral nervous system maturation in infancy and childhood. *J Child Neurol* 1993;8(4):336–8. PMID: 8228028.
- Gardner-Medwin D., Hudgson P., Walton J.H. Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence. *J Neurol Sci* 1967;5(1):121–58. PMID: 60617456.
- Carleton M., Brown W.F. Changes in motor unit populations in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42(1):42–51. PMID: 216781.
- Kuntz N.L., Gomez M.R., Daube J.R. EMG in spinal muscular atrophy. *Neurology* 1980;20:1002–8.
- de Planell-Saguer M., Schroeder D.G., Rodicio M.C. et al. Biochemical and genetic evidence for a role of IGHMBP2 in the translational machinery. *Hum Mol Genet* 2009;18(12):2115–26. DOI: 10.1093/hmg/ddp134. PMID: 19299493.
- Guenther U.P., Handoko L., Lagerbauer B. et al. IGHMBP2 is a ribosome-associated helicase inactive in the neuromuscular disorder distal SMA type 1 (DSMA1). *Hum Mol Genet* 2009;18(7):1288–300. DOI: 10.1093/hmg/ddp028. PMID: 19158098.
- Lim S.C., Bowler M.W., Lai T.F., Song H. The IGHMBP2 helicase structure reveals the molecular basis for disease causing mutations in DMSA1. *Nucleic Acids Res* 2012;40(21):11009–22. DOI: 10.1093/nar/gks792. PMID: 22965130.
- Wagner J.D., Huang L., Tetreault M. et al. Autosomal recessive axonal polyneuropathy in a sibling pair due to a novel homozygous mutation in IGHMBP2. *Neuromuscul Disord* 2015;(10):794–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.017. PMID: 26298607.
- Schottmann G., Jungbluth H., Schara U. et al. Recessive truncating IGHMBP2 mutations presenting as axonal sensorimotor neuropathy. *Neurology* 2015;84(5):523–31. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001220. PMID: 25568292.
- Gitiaux C., Bergounioux J., Magen M. et al. Diaphragmatic weakness with progressive sensory and motor polyneuropathy: case report of a neonatal IGHMBP2-related neuropathy. *J Child Neurol* 2013;28(6):787–90. DOI: 10.1177/0883073812450209. PMID: 22791546.
- Pitt M., Houlden H., Jacobs J. et al. Severe infantile neuropathy with diaphragmatic weakness and relationship to SMARD1. *Brain* 2003;126(12):2682–92. DOI: 10.1093/brain/awg278. PMID: 14506069.
- Appleton R.E., Hubner C., Grodman K., Varon R. Congenital peripheral neuropathy presenting as apnoea and respiratory insufficiency: spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Dev Med Child Neurol* 2004;46(8):576. DOI: 10.10117/S0012162204000970. PMID: 15287252.