

Д. Помарино¹, А. Трен¹, С. Мориго¹, Дж. Р. Трен¹, А.А. Емелина²¹ Praxis Pomarino, Гамбург, Германия² Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Генетические факторы, ассоциированные с ходьбой на носках у детей¹

Контактная информация:

Емелина Анна Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней СамГМУ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел.:** +7 (846) 959-45-11, **e-mail:** flo@inbox.ru**Статья поступила:** 13.08.2019 г., **принята к печати:** 27.04.2020 г.

В статье представлено описание генетических факторов, ассоциированных с ходьбой на носках у детей. Описана ассоциация патологической походки с вариантами генов PMP22 (peripheral myelin protein 22), EGR2 (early growth response protein 2), AIFM1 (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1), MORC2 (member of the Microorchidia family CW-type zinc finger 2), DHTKD1 (dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1), GDAP1 (ganglioside induced differentiation associated protein 1), KIF1B (kinesin family member 1B), FGD4 (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4), SBF2 (SET binding factor 2), SH3TC2 (SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2), NAGLU (N-acetyl-alpha-glucosaminidase), NEFL (neurofilament light) и PRX (periaxin). Генетическое тестирование пациентов с ходьбой на носках в дополнение к клиническому обследованию необходимо для более точной диагностики патологии.

Ключевые слова: идиопатическая ходьба на носках, нарушение походки, pes cavus, наследственность, гены**(Для цитирования:** Помарино Д., Трен А., Мориго С., Трен Дж. Р., Емелина А.А. Генетические факторы, ассоциированные с ходьбой на носках у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 146–149. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2108)**ВВЕДЕНИЕ**

Термин «ходьба на носках» описывает аномалию походки, при которой пациенты ходят, опираясь на переднюю часть стопы, не наступая на всю подошву [1]. Обычно специалисты ведут поиск неврологических или ортопедических причин нарушения походки, однако нередко он оказывается безрезультатным. Если медицинские причины аномальной походки у детей в возрасте до 2 лет [2, 3], а по некоторым данным — до 3 лет [4–6], не обнаруживаются, и они продолжают ходить на носках более 50% времени, устанавливается диагноз идиопатической или привычной ходьбы на носках. Таким образом, идиопатическая ходьба на носках является диагнозом исключения и ставится только в том случае, если все альтернативные причины патологической походки не находят подтверждения [7].

По разным данным, ходьба на носках обнаруживается у 2–5% детей [8, 9]. В России крупные эпидемиологиче-

ские исследования по данной проблеме не проводились. Патологический характер состояния обусловлен тем, что оно может стать причиной развития вторичной плоской стопы (pes planovalgus), недифференцированной боли в ногах, хромоты и усталости в подростковом и взрослом возрасте [10–12]. Также вероятно дальнейшее развитие патологических вариантов походки с возможными травмами в результате спотыкания и падения [12].

ЭТИОЛОГИЯ ХОДЬБЫ НА НОСКАХ

Этиология ходьбы на носках — по-прежнему дискуссионный вопрос. В 1967 г. J. Hall и соавт. сообщили о двух семьях, в которых было 2 и более ребенка, страдающих ходьбой на носках [13]. В 1973 г. M. Levin описал семью из 5 человек, все члены которой ходили на носках [14]. В 1984 г. M. Katz и S. Mubarak опубликовали сведения о 7 пациентах с отягощенным семейным анамнезом по ходьбе на носках, где высказывалось предположе-

David Pomarino¹, Anneke Thren¹, Stefaine Morigeau¹, Johanna R. Thren¹, Anna A. Emelina²¹ Praxis Pomarino, Hamburg, Germany² Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Genetic Factors Associated with Toe Walking in Children¹

The article describes genetic factors associated with toe walking in children. Association of gait abnormality with variants in genes listed below is shown: PMP22 (peripheral myelin protein 22), EGR2 (early growth response protein 2), AIFM1 (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1), MORC2 (member of the Microorchidia family CW-type zinc finger 2), DHTKD1 (dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1), GDAP1 (ganglioside induced differentiation associated protein 1), KIF1B (kinesin family member 1B), FGD4 (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4), SBF2 (SET binding factor 2), SH3TC2 (SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2), NAGLU (N-acetyl-alpha-glucosaminidase), NEFL (neurofilament light) и PRX (periaxin). Genetic testing of patients with toe walking is crucial for accurate diagnostics of this pathology as well as clinical examination.

Key words: idiopathic toe walking, gait abnormality, pes cavus, inheritance, genes**(For citation:** Pomarino David, Thren Anneke, Morigeau Stefaine, Thren Johanna R., Emelina Anna A. Genetic Factors Associated with Toe Walking in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 146–149. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2108)¹ Часть этой статьи была опубликована ранее на английском языке [1].¹ Part of this article has been published in English before [1].

ние аутосомно-доминантного типа наследования с вариабельной экспрессией признака [15]. По данным различных авторов, вклад наследственных факторов в развитие ходьбы на носках варьирует в диапазоне от 30 до 71% [16–18]. Однако, во всех описываемых исследованиях выборки пациентов были малочисленными.

Для уточнения этиологии ходьбы на носках может быть использован метод секвенирования экзома, который позволяет определять нуклеотидную последовательность 1–2% генома человека, содержащей около 85% всех генетических вариантов, ассоциированных с развитием болезней [19, 20]. Секвенирование экзома весьма полезно для выявления причин неспецифических симптомов даже при предшествующих многолетним безуспешных попытках поставить диагноз пациенту на основании клинических данных [21]. Кроме того, секвенирование

экзома позволяет обнаруживать впервые возникшие изменения нуклеотидной последовательности генов, так называемые мутации *de novo* [21]. Однако, на сегодняшний день метод секвенирования экзома у пациентов с ходьбой на носках еще не нашел широкого применения. Нам он представляется весьма перспективным, поскольку позволит проводить дифференциальную диагностику синдрома идиопатической ходьбы на носках и выявлять генетические аномалии и истинные причины предполагаемой патологии на ранних стадиях заболевания.

ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ АССОЦИИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОДЬБОЙ НА НОСКАХ

В результате поиска источников литературы² установлено (здесь и далее подробнее см. табл.), что у детей с ходьбой на носках по данным полноэкзомного сек-

Таблица. Генотип-фенотипические ассоциации у пациентов с ходьбой на носках
Table. Genotype-phenotype correlations in patients with toe walking

| Гены | Варианты | Фенотипические признаки |
|---|--|--|
| <i>AIFM1</i> (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1) | c.727G→T Val243Leu | Нарушение походки, развитие <i>pes cavus</i> , задержка и нарушение речевого развития [22–25] |
| <i>EGR2</i> (early growth response protein) | Arg359Trp c.1226G→A (p.R409Q) c.1160C→A Thr387Asn | Гипотрофия мускулатуры нижних конечностей, нарушение походки, развитие <i>pes cavus</i> , задержка и нарушение речевого развития, утрата рефлексов на нижних конечностях [22–24, 26, 27] |
| <i>PMP22</i> (peripheral myelin protein 22) | C→G Ala67Pro C→G Ser79Cys T→G Leu147Arg IVS3+1, splice site T→C Leu16Pro G→T Gly107Val G→C Gly93Arg C→T Thr118Met | Гипотрофия дистальной мускулатуры нижних конечностей, деформация стоп, нарушение походки, развитие <i>pes cavus</i> , задержка и нарушение речевого развития [22–24, 28] |
| <i>MORC2</i> (member of the Microorchidia family CW-type zinc finger 2) | p.S87L p.R252W | Свисание стопы, нарушение походки [22, 23, 29] |
| <i>DHTKD1</i> (dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1) | c.1455T→G (p.Tyr485) | Нарушение моторного развития, свисание стопы, нарушение походки [22, 24, 30] |
| <i>NAGLU</i> (N-acetyl-alpha-glucosaminidase) | p.I403T | Свисание стопы, нарушение походки [22, 23] |
| <i>SH3TC2</i> (SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2) | p.R954X p.E657K p.R1109 p.R954 p.Q892 c.805+2T→C p.K93K p.F491Lfs*32 | Нарушение моторного развития, деформация стоп, нарушение походки, задержка речи в семейном анамнезе, порок развития позвоночника и мышечная слабость [22, 23, 30] |
| <i>GDAP1</i> (ganglioside induced differentiation associated protein 1) | Ser194stop h mz c.445 G→T (p.D149Y) c.C625 C→G (p.Q218E) p.R120W | Нарушение моторного развития, деформация стоп, нарушение походки, мышечная слабость, отсутствие рефлексов и скелетные деформации [22–24, 31, 32] |
| <i>FGD4</i> (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4) | 1192–48_1233del 1304_1305delinsAA (Arg435Gln) p.Arg442His PMID 22734899 | Нарушение моторного развития, деформация стоп, нарушение походки, <i>pes calvus</i> [22, 33] |
| <i>SBF2</i> (SET binding factor 2) | Gln513Stop h mz Tyr1594Stop Leu1316PhefsX9 + Arg1433Ser | Нарушение моторного развития, деформация стоп, нарушение походки, мышечная слабость, отсутствие рефлексов и скелетные деформации [22, 34] |
| <i>NEFL</i> (neurofilament light) | c.628G→T (p.E210X) | Нарушение моторного развития, общая гипотония мышц, свисание стопы, нарушение походки [22, 35, 36] |
| <i>PRX</i> (periaxin) | c.3208-C→T (p.R1070X) | Нарушение моторного развития, общая гипотония мышц, свисание стопы, нарушение походки, отсутствие рефлексов и скелетные деформации [22, 23, 30] |

² Поиск проводился по базам Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru/>) и PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) с использованием следующих ключевых слов: «ходьба на носках», «идиопатическая ходьба на носках», «привычная ходьба на носках», «toe walking», «idiopathic toe walking», «habitual toe walking». Период поиска: с 1980 г. по настоящее время.

венирования обнаруживали изменения в генах *AIFM1* (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1), *EGR2* (early growth response protein 2) и *PMP22* (peripheral myelin protein 22). В частности, описана ассоциация гипотрофии мускулатуры и патологической походки с вариантами генов *PMP22* и *EGR2* [22], деформации стоп и слабости мышц дистальных отделов конечностей — с геном *PMP22* [28], поздние (с 6–9 лет) нарушения походки — с изменениями в генах *PMP22*, *EGR2* и *AIFM1* [23].

Опубликованы данные о пациентах с редкими вариантами этих генов, у которых наблюдалось развитие полой стопы (*pes cavus*), двусторонней аномалии стопы и нарушений походки [25, 26, 36]. М. Luigetti и соавт. наблюдали у одного из пациентов легкой тремор, ассоциированный с *pes cavus* и двусторонним свисанием стопы. У пациента была диагностирована болезнь Шарко–Мари–Тута — генетическая невропатия, вызываемая генетическими дефектами [36]. Утрата ахилловых рефлексов на ранних стадиях патологии и отсутствие коленных рефлексов, рефлексов с бицепса и трицепса при прогрессировании заболевания также могут быть связаны с изменением нуклеотидной последовательности гена *EGR2* [27]. Y. Parman и соавт. описали пациентов с *pes cavus*, скелетными деформациями и мышечной слабостью, у которых был диагностирован дефект гена *EGR2* [24]. J. Baets и соавт. связывают патологические варианты генов *NEFL* (neurofilament light) и *PRX* (periaxin) с общей гипотонией как симптомом наследственной невропатии [22]. Т. Loennqvist и Н. Pihko описали пациента с наследственной невропатией, у которого наблюдали гипертрофию икроножных мышц [30]. S. Yum и соавт. также выявили мутацию гена *NEFL* при исследовании семьи из двух поколений из Палестины, у которых болезнь Шарко–Мари–Тута затрагивала 4 из 5 детей кровных родителей (двоюродных брата и сестры). У всех 4 детей в младенчестве и раннем детстве наблюдались ходьба на носках, гипотония, умеренная задержка моторного развития, медленно прогрессирующая атрофия и слабость в дистальных мышцах стоп и кистей рук, а также двусторонний *pes cavus* [35].

P. Sancho и соавт. сообщают о 31 семействе, у которых причиной развития болезни Шарко–Мари–Тута были мутации в гене *MORC2* (member of the Microorchidia family CW-type zinc finger 2) [29].

J. Baets и соавт. с деформациями стоп, возникающими в раннем детстве, связывают патологические варианты генов *FGD4* (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4), *PRX*, *SBF2* (SET binding factor 2), *SH3TC2* (SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2) и *GDAP1* (ganglioside induced differentiation associated protein 1) [22].

В другом исследовании описан вариант гена *GDAP1* у женщины и ее восьмилетнего племянника, ассоциированный с нарушением походки у тети и задержкой в обучении ходьбе у мальчика [31]. Среди других симптомов нарушения походки в раннем детстве, в литературе описаны билатеральное свисание стопы и *pes cavus* легкой степени, связанные с патологическим вариантом гена *FGD4* [33], а также аномалии походки и деформации стоп, ассоциированные с вариантом гена *SBF2* [34].

T. Bird обнаружил изменения в генах *GDAP1*, *SH3TC2*, *DHTKD1* (dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1), *MORC2*, *NAGLU* (N-acetyl-alpha-glucosaminidase), *NEFL*, *PRX* и *SBF2*, ассоциированные с такими симптомами, как свисание стопы и нарушения походки, наблюдавшимися сразу у нескольких членов семьи [23]. Кроме того, в литературе описываются мышечная слабость, отсутствие рефлексов и скелетные

деформации, связанные с изменениями в генах *GDAP1*, *PRX* и *SBF2* [27].

M. Luigetti и соавт., описывая клиническую картину при патологическом варианте гена *NEFL*, упоминают такие симптомы, как билатеральное свисание стопы, медленно развивающийся *pes cavus*, мышечная слабость и снижение мышечных рефлексов [36].

R. Sivera и соавт. описали пациента с наследственной невропатией с характерной ходьбой на носках и ограничениями подвижности позвоночника. У больного обнаружен патологический вариант гена *GDAP1* [32].

Вышеприведенный анализ генотип-фенотипических ассоциаций у детей с ходьбой на носках показывает, что генетическое тестирование пациентов с ходьбой на носках может способствовать более точной диагностике патологии и, соответственно, более быстрому началу терапии. Особенно значимо это в связи с тем, что единый оптимальный алгоритм лечения пациентов с ходьбой на носках до сих пор не выработан [8]. Вместе с тем следует отметить, что в настоящее время невозможно однозначно утверждать, что знание этиологии ходьбы на носках повлияет на исходы этого состояния по причине недостатка данных о функциональных результатах лечения [37]. В ряде обсервационных исследований с участием детей с идиопатической ходьбой на носках показана возможность спонтанного разрешения проблемы [38], в других отмечается, что отсутствие раннего вмешательства приводит к прогрессирующей потере дорсифлексии [17]. Соответственно, генетическое тестирование актуально, в частности, для детей с предполагаемой идиопатической ходьбой на носках, в отношении которых клинического обследования для полноценной дифференциальной диагностики недостаточно. Проведение генетического теста может помочь своевременно выявить истинную причину нарушений походки и приступить к лечению, не теряя драгоценного времени в надежде на самоизлечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все чаще высказываются предположения о возможном генетически обусловленном характере ходьбы на носках у детей. Таким пациентам может быть рекомендовано генетическое тестирование, которое позволит установить природу ходьбы на носках и обеспечит возможность выработки обоснованной стратегии лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Д. Помарино, А. Трен, С. Мориго, Дж. Р. Трен являются сотрудниками коммерческой организации Praxis Pomarino (Гамбург, Германия), которая занимается диагностикой и лечением детей с идиопатической ходьбой на носках. Д. Помарино — директор Praxis Pomarino, А. Трен — врач Praxis Pomarino, С. Мериго и Дж. Р. Трен — ассистенты Praxis Pomarino.

А. А. Емелина подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

David Pomarino, Anneke Thren, Stefaine Morigeau, Johanna R. Thren are the employees of commercial organization Praxis Pomarino (Hamburg, Germany). This

organization is engaged in diagnostics and management of children with idiopathic toe walking. David Pomarino is the head of Praxis Pomarino, Anneke Thren is the doctor at Praxis Pomarino, Stefaine Morigeau and Johanna R. Thren are assistants at Praxis Pomarino.

Anna A. Emelina confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pomarino D, Thren A, Morigeau S, Thren J. *The genetic causes of toe walking in children. Genet Mol Biol Res.* 2018;2:2–9.
2. Williams CM, Michalitsis J, Murphy A, et al. Do external stimuli impact the gait of children with idiopathic toe walking? A study protocol for a within subject randomised control trial. *BMJ Open.* 2013;3(3): pii e002389. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002389.
3. Pomarino D, Klawonn M, Stock S, et al. Stufentherapie des habituellen Zehenspitwenganges. *Orthop Praxis.* 2010;46:4.
4. Schlough K, Andre K, Owen M, et al. Differentiating between idiopathic toe walking and cerebral palsy: a systematic review. *Pediatr Phys Ther.* 2020;32(1):2–10. doi: 10.1097/PEP.0000000000000659.
5. O'Sullivan R, Munir K, Keating L. Idiopathic toe walking-A follow-up survey of gait analysis assessment. *Gait Posture.* 2019;68: 300–304. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.12.011.
6. Alvarez C, De Vera M, Beauchamp R, et al. Classification of idiopathic toe walking based on gait analysis: development and application of the ITW severity classification. *Gait Posture.* 2007;26(3):428–435. doi: 10.1016/j.gaitpost.2006.10.011.
7. Radtke K, Karch N, Goede F, et al. Outcomes of noninvasive treated idiopathic toe walkers. *Foot Ankle Spec.* 2018;12(1):54–61. doi: 10.1177/1938640018766609.
8. Ruzbarsky JJ, Scher D, Dodwell E. Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1): 40–46. doi: 10.1097/MOP.0000000000000302.
9. Engstrom P, Tedroff K. Idiopathic toe-walking: prevalence and natural history from birth to ten years of age. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(8):640–647. doi: 10.2106/JBJS.17.00851.
10. Caselli MA, Rzonca EC, Lue BY. Habitual toe-walking: evaluation and approach to treatment. *Clinics in Pediatric Medicine and Surgery.* 1988;5(3):547–559.
11. Clark E, Sweeney JK, Yocum A, McCoy SW. Effects of motor control intervention for children with idiopathic toe walking. A 5-case series. *Pediatr Phys Ther.* 2010;22(4):417–426. doi: 10.1097/PEP.0b013e3181f9d5b8.
12. Hirsch G, Wagner B. The natural history of idiopathic toe-walking. A long-term follow-up of fourteen conservatively treated children. *Acta Paediatr.* 2004;93(2):196–199. doi: 10.1080/08035250310008177.
13. Hall JE, Salter RB, Bhalla SK. Congenital short tendo calcaneus. *J Bone Joint Surg Br.* 1967;49(4):695–697. doi: 10.1302/0301-620x.49b4.695.
14. Levine MS. Congenital short tendo calcaneus: report of a family. *Am J Dis Child.* 1973;125(6):858–859. doi: 10.1001/archpedi.1973.04160060062014.
15. Katz MM, Mubarak SJ. Hereditary tendo Achilles contractures. *J Pediatr Orthop.* 1984;4(6):711–714. doi: 10.1097/01241398-198411000-00011.
16. Stricker SJ, Angelo JC. Idiopathic toe walking: a comparison of treatment methods. *J Pediatr Orthop.* 1998;18(3):289–293. doi: 10.1097/01241398-199805000-00003.
17. Sobel E, Caselli MA, Velez Z. Effect of persistent toe walking on ankle equines. Analysis of 60 idiopathic toe walkers. *J Am Podiat Med Assoc.* 1997;87(1):17–22. doi: 10.7547/87507315-87-1-17.
18. Hirsch G, Wagner B. The natural history of idiopathic toe walking: a long-term follow up of fourteen conservatively treated children. *Acta Paediatr.* 2004;93(2):196–199. doi: 10.1080/08035250310008177.
19. Pomarino D, Veelken N, Martin S. *The habitual tiptoe: diagnosis, classification, therapy.* Stuttgart: Schattauer; 2016.
20. Fresard L, Montgomery SB. Diagnosing rare diseases after the exome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018;4(6): a003392. doi: 10.1101/mcs.a003392.

ORCID

Д. Помарино

<https://orcid.org/0000-0002-2592-9348>

Дж. Р. Трен

<https://orcid.org/0000-0001-6049-3511>

А. А. Емелина

<https://orcid.org/0000-0003-0108-486X>

21. Pomarino D, Ramirez Llamas J, Pomarino A. Idiopathic toe walking- family predisposition and gender distribution. *Foot Ankle Spec.* 2016;9(5):417–422. doi: 10.1177/1938640016656780.
22. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2664–2676. doi: 10.1093/brain/awr184.
23. Bird TD. *Charcot-Marie-Tooth (CMT) hereditary neuropathy overview.* Washington: University of Washington; 1998.
24. Parman Y, Battaloglu E, Bans I, et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain.* 2004;127(Pt 11):2540–2550. doi: 10.1093/brain/awh275.
25. Kettwig M, Schubach M, Zimmermann FA, et al. From ventriculomegaly to severe muscular atrophy: expansion of the clinical spectrum related to mutations in AIFM1. *Mitochondrien.* 2015;21: 12–18. doi: 10.1016/j.mito.2015.01.001.
26. Sevilla T, Sivera R, MartinezRubio D, et al. The EGR2 gene is involved in axonal charcot-marie-tooth disease. *Eur J Neurol.* 2015;22(12):1548–1555. doi: 10.1111/ene.12782.
27. Shiga K, Noto Y, Mizuta I, et al. A novel EGR2 mutation within a family with mild demyelinating form of Charcot- Marie- Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(2):206–209. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00403.x.
28. Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, et al. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet.* 1999;64(6):1580–1593. doi: 10.1086/302420.
29. Sancho P, Bartesaghi L, Miossec O, et al. Characterization of molecular mechanisms underlying the axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by MORC2 mutations. *Hum Mol Genet.* 2019;28(10):1629–1644. doi: 10.1093/hmg/ddz006.
30. Loennqvist T, Pihko H. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in a toddler presenting with toe-walking, pain and stiffness. *Neuromuscul Disord.* 2003;13(10):827–829. doi: 10.1016/s0960-8966(03)00134-2.
31. Pisciotto C, Manganelli F, Lodice F, et al. A novel GDAP1 mutation in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Neurophysiol.* 2015;122:74–75. doi: 10.1016/S1388-2457(11)60254-X.
32. Sivera R, Espinos C, Vilchez JJ, et al. Phenotypical features of the p.R120W mutation in the GDAP1 gene causing autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(4):334–344. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00286.x.
33. Zis P, Reilly MM, Rao DG, et al. A novel mutation in the FGD4 gene causing Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(3):224–225. doi: 10.1111/jns.12222.
34. Lassuthova P, Vill K, Erdem-Ozdamar S, et al. Novel SBF2 mutations and clinical spectrum of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2. *Clin Genet.* 2018;94(5):467–472. doi: 10.1111/cge.13417.
35. Yum SW, Zhang J, Katie MO, et al. A novel recessive NEFL mutation causes a severe, early-onset axonal neuropathy. *Ann Neurol.* 2009;66(6):759–770. doi: 10.1002/ana.21728.
36. Luigetti M, Padua L, Coraci D, et al. Nerve ultrasound in CMT2E/CMT1F due to NEFL Mutation: Confirmation of an axonal pathology. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(9):2990–2991. doi: 10.1016/j.clinph.2016.06.024.
37. Caserta A, Morgan P, Williams C. Identifying methods for quantifying lower limb changes in children with idiopathic toe walking: a systematic review. *Gait Posture.* 2019;67:181–186. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.10.007.
38. Davies K, Black A, Hunt M, Holsti L. Long-term gait outcomes following conservative management of idiopathic toe walking. *Gait Posture.* 2018;62:214–219. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.02.014.