

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-42-55



Фенотипическая вариабельность TRPV4-ассоциированных нейропатий и нейронопатий: серия клинических наблюдений

А.Ф. Муртазина, П.Н. Цабай, Г.Е. Руденская, Л.А. Бессонова, Ф.М. Бостанова, Д.М. Гусева, И.В. Шаркова, О.А. Щагина, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова, Т.В. Маркова, А.С. Кучина, С.С. Никитин, Е.Л. Дадали

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Айсылу Фанзирова Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

TRPV4-ассоциированные нервно-мышечные болезни представляют собой клинический спектр состояний, в котором выделяют 3 фенотипические формы: болезнь Шарко–Мари–Тута 2С, дистальную наследственную моторную нейропатию 8-го типа (ДНМН8), скапуло-перонеальную спинальную мышечную атрофию (СПСМА). В настоящей публикации приводится описание 3 семей с ДНМН8 и 1 семьи с СПСМА, у которых ДНК-диагностика выявила варианты нуклеотидной последовательности в гене *TRPV4*, ранее описанные как патогенные. У осмотренных нами 3 пробандов установление клинической формы заболевания вызвало затруднения в связи с сочетанием признаков как моторной, так и моторно-сенсорной нейропатии. У больных отмечались легкие чувствительные нарушения в стопах, но при этом ни в одном из этих случаев не выявлено признаков вовлечения сенсорных волокон нервов рук и ног при электромиографии. С учетом преобладающих признаков вовлечения моторной порции периферической нервной системы по клиническим и электрофизиологическим данным этим больным установлен диагноз ДНМН8. Клинические признаки нарушения чувствительности расценены как не противоречащие диагнозу, так как известно, что легкие сенсорные нарушения могут отмечаться при разных формах дистальных моторных нейропатий. Клинические признаки СПСМА одной больной соответствовали ранее описанным в литературе. Сочетание поражения мышц плечевого пояса и перонеальной группы при наличии нейрогенного процесса по данным игольчатой электромиографии позволяет заподозрить данную форму болезни на клиническом этапе. Отличительными особенностями TRPV4-ассоциированных нервно-мышечных болезней являются парез голосовых связок, нейросенсорная тугоухость и дыхательная недостаточность. Однако, как показали наши наблюдения, эти нарушения не являются облигатными.

Ключевые слова: дистальная наследственная моторная нейропатия 8-го типа, болезнь Шарко–Мари–Тута 2С, скапуло-перонеальная спинальная мышечная атрофия, врожденная дистальная спинальная мышечная атрофия, *TRPV4*

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Цабай П.Н., Руденская Г.Е. и др. Фенотипическая вариабельность TRPV4-ассоциированных нейропатий и нейронопатий: серия клинических наблюдений. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2): 42–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-42-55

Phenotypic variability in TRPV4-associated neuropathies and neuronopathies: a case series

A.F. Murtazina, P.N. Tsabay, G.E. Rudenskaya, L.A. Bessonova, F.M. Bostanova, D.M. Guseva, I.V. Sharkova, O.A. Shchagina, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova, T.V. Markova, A.S. Kuchina, S.S. Nikitin, E.L. Dadali

N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Aysylu Fanzirovna Murtazina aysylumurtazina@gmail.com

TRPV4-associated neuromuscular diseases represent a clinical spectrum of neuropathies and motor neuron disorders. To date, 3 phenotypic forms are distinguished. There are Charcot–Marie–Tooth disease type 2C, distal hereditary motor neuropathy type 8 (DHMN8), scapulo-peroneal spinal muscular atrophy (SPSMA). Here we report 3 families with DHMN8 and one family with SPSMA. In all cases, DNA-analysis revealed single nucleotide variants in the *TRPV4* gene previously reported as pathogenic. In 3 probands, a combination of signs of both motor and motor-sensory neuropathies led to difficulties in the establishment of the clinical diagnosis. Patients had mild sensory disturbances in the feet, but in all of these cases nerve conduction study revealed normal sensory nerve action potentials. Considering the prevailing signs of motor neuropathy, these patients were diagnosed with DHMN8. Clinical signs of sensory disturbances are regarded as not contradicting the diagnosis, since they can be observed in various forms of distal motor neuropathies.

The clinical features of SPSMA in one patient corresponded to those previously described in the literature. The involvement of the shoulder girdle muscles and the peroneal muscles and neurogenic changes in needle electromyography allow suspecting SPSMA clinically. A distinctive features of *TRPV4*-associated neuromuscular diseases are the vocal cords paresis, sensorineural hearingloss and respiratory failure, however they are not obligatory according to our clinical reports.

Keywords: distal hereditary motor neuropathy 8, Charcot–Marie–Tooth disease 2C, scapuloperoneal spinal muscular atrophy, congenital distal spinal muscular atrophy, TRPV4

For citation: Murtazina A.F., Tsabai P.N., Rudenskaya G.E. et al. Phenotypic variability in TRPV4-associated neuropathies and neuronopathies: a case series. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(2):42–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-42-55

Введение

Гетерозиготные варианты в гене *TRPV4* (transient receptor potential vanilloid 4 – ваниллоидный канал перемембранного рецепторного потенциала; OMIM: 605427) обуславливают спектр наследственных болезней скелета и периферической нервной системы с аутосомно-доминантным типом наследования. *TRPV4*-ассоциированные нервно-мышечные болезни включают 3 фенотипические формы: при поражении моторных и сенсорных волокон периферических нервов – болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2C (ШМТ2C; OMIM: 606071); при изолированном поражении моторных волокон – дистальную наследственную моторную нейропатию 8-го типа (ДНМН8; OMIM: 600175); при поражении мотонейронов спинного мозга – скапулоперонеальную спинальную мышечную атрофию (СПСМА; OMIM: 181405). ДНМН8 в ряде публикаций имеет другое название – «врожденная дистальная спинальная мышечная атрофия», что указывает на неоднозначность описанных фенотипических форм и затрудняет определение нозологической формы патологии [1–3]. Последнее, безусловно, связано с отсутствием однозначных клинических критериев диагностики нервно-мышечных болезней, особенно в случае *TRPV4*-ассоциированных нейропатий и нейронопатий, в связи с тем, что у одного и того же больного могут одновременно обнаруживаться клинические признаки поражения как периферических нервов, так и мотонейронов спинного мозга. Отмечена также выраженная межсемейная и внутрисемейная вариабельность возраста манифестации болезни и тяжести клинических проявлений [4–9]. К тому же в рамках одной семьи могут наблюдаться признаки поражения разных уровней нервно-мышечного аппарата, что приводит к диагностике разных нозологических форм у больных членов семьи [6, 8].

Белок TRPV4 является гомотетрамерным неселективным каналом, состоящим из 6 трансмембранных доменов и внутриклеточных N- и C-концов. Канал пропускает преимущественно катионы кальция и вовлечен во многие физиологические процессы, так как участвует в осмотической чувствительности и механо-чувствительности клеток. На активность TRPV4 влияют разные факторы. Канал становится активным при

снижении осмотического давления в пределах физиологического диапазона, тем самым участвуя в регуляции осмотического давления в клетке [10–12]. Также TRPV4 активируется при нагревании, снижении pH эфирами цитрата и форболом [10, 11, 13, 14]. Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} приводит к увеличению потенциала покоя. Активность канала, вероятно, также регулируется кальмодулинзависимым механизмом: кальмодулин связывается с TRPV4 и влияет на скорость кальциевого тока [10, 15].

В настоящее время в гене *TRPV4* описано более 50 вариантов, приводящих к развитию нервно-мышечных фенотипов, в большинстве своем являющихся миссенс-заменами [16]. Одним из описанных механизмов патогенного действия вариантов в гене *TRPV4* является гиперактивация канала, которая приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция и цитотоксическому поражению тел и отростков нейронов [17–22].

Несмотря на разобщенность клинических форм поражения скелетной и нервной ткани, описаны единичные случаи сочетания признаков обоих фенотипов. У больных *TRPV4*-ассоциированной нейро- или нейронопатией встречаются такие признаки поражения скелета, как низкорослость за счет укорочения длины тела, деформации позвоночника и крупных суставов, укорочение конечностей, брахидактилия, аномалии строения позвонков, метафизов и эпифизов костей [2–4, 22–27].

Цель настоящей работы – представить серию наблюдений, иллюстрирующих широкую вариабельность клинических проявлений нервно-мышечных болезней, вызванных патогенными вариантами в гене *TRPV4*, с обсуждением сложности их дифференциальной диагностики.

Материалы и методы

Изучены клинико-генетические характеристики 6 больных женского пола из 4 неродственных семей. Возраст пациентов на момент осмотра составил от 8 до 35 лет. Диагноз установлен на основании неврологического осмотра, генеалогического анализа, данных электромиографии (ЭМГ) и результатов молекулярно-генетического анализа.

Нейрофизиологическое обследование включало исследование проведения по периферическим нервам и игольчатую ЭМГ (оценка потенциалов двигательных единиц и спонтанной активности). Обследование проводили на электромиографах «Keypoint» (Дания) и «Нейрософт» (Россия).

ДНК-диагностика включала секвенирование клинического экзона у 3 пробандов, таргетный поиск вариантов в гене *TRPV4* методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру в 1 случае. В 3 семьях проведены валидация и анализ сегрегации выявленных вариантов методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

У больных или их законных представителей получено письменное информированное согласие на проведение вышеперечисленных исследований и разрешение на анонимную публикацию результатов.

Результаты

У 5 больных из 3 семей установлен диагноз ДНМН8 и у 1 пациентки (4.1) — СПСМА (табл. 1). Первые 3 больных являются родственниками: мать (1.1) и 2 дочери (1.2, 1.3; рис. 1). В 2 случаях (2.1 и 4.1) известно о минимальных клинических признаках у одного из родителей со слов родственников, однако для осмотра родители этих пробандов были недоступны. У 1 пациентки (3.1) нет родственников с признаками болезни.

В семейном случае (рис. 1, а; пациентки 1.1, 1.2, 1.3) отмечается выраженная вариабельность тяжести клинических проявлений. У матери (пациентка 1.1) заболевание манифестировало в более позднем возрасте и протекает легче, чем у ее дочерей. Первые ее жалобы появились в возрасте 10 лет, когда развилась деформация стоп по типу полых. Заболевание прогрессировало очень медленно: пациентка обратилась впервые к врачу в связи с состоянием дочерей. При неврологическом осмотре в 35 лет выявлены атрофия мышц стоп и асимметричная гипотрофия мышц кистей (рис. 2, а), снижение силы дистальных мышц конечностей до 4 баллов по шкале Medical Research Council (MRC), отсутствие сухожильных рефлексов (СХР) с ног, тремор пальцев вытянутых рук, невозможность стоять на пятках. В остальном неврологический статус без особенностей. При активном расспросе пациентка указала, что ранее были эпизоды потери голоса, при обследовании выявляли парез правой голосовой связки.

У обеих дочерей (пациентки 1.2 и 1.3) заболевание манифестировало также с деформации стоп, однако в более раннем возрасте: с 15 мес у старшей и с рождения у младшей. В связи с контрактурами голеностопных суставов обеим проводилось этапное гипсование с ахиллотомией. У старшей дочери (пациентка 1.2) с 12 лет стали замечать быстро прогрессирующую деформацию позвоночника, которая через 5 лет потребовала хирургической коррекции (рис. 2, б, в). При осмотре девочки в 17 лет выявлены сколиотическая деформация

позвоночника, эквиноварусная деформация стоп, атрофия мышц стоп и кистей, снижение силы разгибателей стоп и пальцев стоп слева до 2–3 баллов, справа до 0 баллов, мышц кистей рук — до 3 баллов, невозможность ходьбы на носках и пятках, неустойчивость в позе Ромберга, ступаж при ходьбе, снижение СХР с рук, отсутствие СХР с ног, снижение вибрационной чувствительности в ногах.

Наиболее тяжело заболевание протекало у младшей дочери (пациентка 1.3) в виде врожденной косолапости и задержки моторного развития, самостоятельно девочка пошла в возрасте 2 лет 5 мес (рис. 2, г). В 8 лет у нее выявлены атрофия и фасцикуляции мышц языка, кифосколиоз грудного отдела позвоночника, эквиноварусная деформация стоп, атрофия мышц стоп

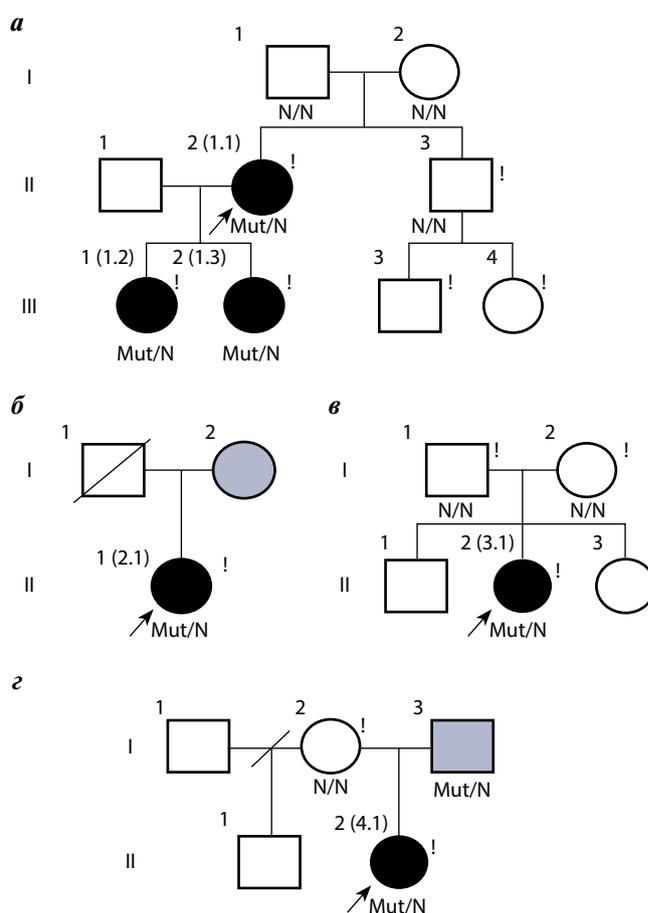


Рис. 1. Родословные семей с вариантами в гене *TRPV4*: а — семья 1 (*p.Arg316His*); б — семья 2 (*p.Arg316His*); в — семья 3 (*p.Arg232Cys*); г — семья 4 (*p.Arg269Cys*). Пробанды указаны стрелкой. Номера пациенток, представленные в тексте, указаны в скобках рядом с порядковыми номерами на родословной. Генотипы подписаны у членов семей с проведенной ДНК-диагностикой. Восклицательным знаком обозначены лично осмотренные пациентки и их родственники

Fig. 1. Pedigrees of families with variants in the *TRPV4* gene: а — family 1 (*p.Arg316His*); б — family 2 (*p.Arg316His*); в — family 3 (*p.Arg232Cys*); г — family 4 (*p.Arg269Cys*). Proband is indicated by arrow. Numbers of patients are indicated in brackets next to the order numbers in pedigree. Genotypes are signed for family members tested. Exclamation mark indicates examined patients and their relatives

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с TRPV4-ассоциированной нейро- или невропатией
Table 1. Clinical features of patients with TRPV4-associated neuro- or neuropathies

| Семья Family | 1 | | 2 | 3 | 4 |
|---|---|--|---|---|---|
| Пациентка Patient | 1.1 | 1.2 | 1.3 | 3.1 | 4.1 |
| Вариант в гене TRPV4 (NM_021625.5) Variant in the TRPV4 gene (NM_021625.5) | c.947G>A, p.Arg316His | c.947G>A, p.Arg316His | c.947G>A, p.Arg316His | c.947G>A, p.Arg316His | c.805C>T, p.Arg269Cys |
| Диагноз Diagnosis | ДНМН8 dHNMN8 | ДНМН8 dHNMN8 | ДНМН8 dHNMN8 | ДНМН8 dHNMN8 | СПСМА SPSMA |
| Возраст на момент осмотра, лет Age at the time of examination, years | 35 | 17 | 8 | 18 | 10 |
| Возраст дебюта (первый симптом) Age of onset (first symptom) | 10 лет (деформация стоп) 10 years (foot deformity) | 1 год 3 мес (деформация стоп) 1 year 3 months (foot deformity) | С рождения (деформация стоп) From birth (foot deformity) | 5 лет (деформация стоп) 5 years (foot deformity) | С рождения (мышеч- ная гипотония) From birth (muscular hypotonia) |
| Моторное развитие Motor development | По возрасту According to the age | По возрасту According to the age | Задержка моторного развития (ходит с 2 лет 5 мес) Delayed motor development(walks from 2 years 5 months) | По возрасту According to the age | По возрасту According to the age |
| Рост, см (SD) Height, cm (SD) | 160 (-0,51) | 162 (-0,13) | 130 (+0,59) | 157 (-0,92) | 129 (+0,2) |
| Атрофия мышц Muscle atrophy | Асимметричная мышц кистей, стоп Bilateral asymmetric atrophy of hand and foot muscles | Асимметричная, мышц кистей, голе- ней и стоп Bilateral asymmetric atrophy of hand, lower leg and foot muscles | Мышц голеней и стоп Bilateral atrophy of lower leg and foot muscles | Мышц кистей, стоп, голеней Bilateral atrophy of hand, lower leg and foot muscles | Мышц ног и плече- вого пояса, избира- тельная Selective atrophy of shoulder girdle and leg muscles |
| Атрофия и фасцикуляции мышц языка Atrophy and fasciculations of the tongue muscles | - | + | + | + | + |
| Сила мышц шеи Strength of the neck muscles | Не снижена Not reduced | Не снижена Not reduced | Не снижена Not reduced | Не снижена Not reduced | Слабость сгибателей шеи Weakness of neck flexors |

Продолжение таблицы
Continuation of table

| | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|
| Сила мышц рук (шкала MRC) Strength of upper limb muscles | Плечевого пояса, предплечий и левой кисти — 5, правой кисти — 4 The shoulder girdle, forearms and left hand — 5, the right hand — 4 | Плечевого пояса, предплечий — 5, кисти — 4 The shoulder girdle, forearms — 5 and hands — 4 | Плечевого пояса, кистей и предплечий — 4 The shoulder girdle, forearms and hands — 4 | Плечевого пояса, предплечий и кистей — 5 The shoulder girdle, forearms and hands — 5 | Плечевого пояса избирательно — 4, предплечий и кистей — 5 Shoulder girdle selectively — 4, forearms and hands — 5 |
| Сила мышц ног (шкала MRC) Strength of lower limb muscles | Бедер — 5, голеней и стоп — 3–4 Thighs — 5, lower legs and feet — 3–4 | Бедер — 5, голеней — 4, стоп — 0 Thighs — 5, lower legs — 4, feet — 0 | Бедер и голеней — 3, стоп — 1 Thighs and lower legs — 3, feet — 1 | Бедер — 5, голеней и стоп — 3 Thighs — 5, lower legs — 3, feet — 3 | Бедер — 4, голеней и стоп — 0–1 Thighs — 4, lower legs and feet — 0–1 |
| Приемы Говерса Gowers sign | — | — | + | — | + |
| Стептаж Steppage | — | + | + | — | — |
| Постуральный тремор пальцев рук Postural tremor of hand fingers | + | + | — | — | — |
| Сухожильные рефлексы с рук Arm tendon reflexes | Сохранены Normal | Снижены Reduced | Отсутствуют Absent | Сохранены Normal | Сохранены Normal |
| Сухожильные рефлексы с ног Leg tendon reflexes | Отсутствуют Absent | Отсутствуют Absent | Отсутствуют Absent | Отсутствуют Absent | Отсутствуют Absent |
| Деформация стоп Foot deformity | Эквиноварусная Talipes equinovarus | Эквиноварусная Talipes equinovarus | Эквиноварусная Talipes equinovarus | Полая стопа Pes cavus | Эквиноварусная Talipes equinovarus |
| Контрактуры Contractures | — | Ахилловых сухожилий Ankle tendon | Ахилловых сухожилий Ankle tendon | — | — |
| | | | Ахилловых сухожилий, молоткообразная деформация пальцев стоп Ankle tendon contracture, hammer toe deformity | | |

Продолжение таблицы
Continuation of table

| | | | | | | |
|---|--|--|---|--|---|---|
| Деформация позвоночника Spinal deformity | — | С-образный сколиоз IV степени с торсионными изменениями C-shaped scoliosis grade 4 with torsion changes | Кифосколиоз I степени, поясничный гиперлордоз Kyphoscoliosis grade 1, lumbar hyperlordosis | — | С-образный сколиоз I степени, кифоз грудного отдела позвоночника I степени C-shaped scoliosis grade 1, kyphosis of the thoracic spine grade I | Поясничный гиперлордоз, кифоз грудного отдела позвоночника Lumbar hyperlordosis, thoracic spine kyphoscoliosis |
| Другие признаки поражения опорно-двигательного аппарата Other musculoskeletal changes | — | — | — | Неоднократные переломы 3–5 пальцев стоп и ключицы Repeated fractures of 3–5 toes and collarbone | Брахидактилия пальцев кистей; клинодактилия мизинцев кистей; гипоплазия II, IV, V пальцев стоп Hand brachydactyly; the 5 th finger clinodactyly; hypoplasia of the 2 nd , 4 th , 5 th toes | Вальгусная деформация тазобедренных суставов Valgus deformity of the hip joints with instability |
| Сенсорные нарушения Sensory disturbances | Отсутствуют Absent | Снижение вибрационного чувства в стопах Decreased vibrational sensation in the feet | Отсутствуют Absent | Гиперестезия стоп Foot hyperesthesia | Гиперестезия стоп Foot hyperesthesia | Отсутствуют Absent |
| Парез голосовых связок в анамнезе History of vocal cord paresis | Парез правой связки Paresis of the right vocal cord | — | — | — | — | — |
| Дополнительные изменения Additional changes | — | Нефроптоз Nephroptosis | Нефроптоз Nephroptosis | — | Высокое нёбо, монголидный разрез глаз, сандалевидная щель High palate, mongoloid incision of the eyes, sandal gap | — |
| Уровень КФК CK level | Нет данных No data | <200 Ед/л <200 U/l | <200 Ед/л <200 U/l | Нет данных No data | <200 Ед/л <200 U/l | 340 Ед/л 340 U/l |
| ЭКГ ECG | Нет данных No data | Синдром ранней реполяризации Early repolarization syndrome | Синдром ранней реполяризации Early repolarization syndrome | Нет данных No data | Нет данных No data | Синдром ранней реполяризации Early repolarization syndrome |

Окончание таблицы
End of table

| | | | | | | | |
|---|-----------------------|---|--|---|---|---|---|
| Спирометрия Spirometry | Нет данных No data | Умеренные нарушения легочной функции на уровне центральных бронхов Moderate respiratory dysfunction, moderate restrictive disorders | Умеренные нарушения легочной функции на уровне центральных бронхов Moderate respiratory dysfunction | Нет данных No data | Нет данных No data | Нет данных No data | Легкие нарушения легочной функции на уровне центральных бронхов Mild respiratory dysfunction |
| Проведение по нервам Nerve conduction study | Нет данных No data | Снижение М-волн с ног; нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs | Снижение М-волн с ног; нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs | Снижение М-волн с ног; нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs | Снижение М-волн с ног; нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs | Снижение М-волн с ног; нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs | Снижение М-волн с ног; нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs |
| Игольчатая ЭМГ Needle EMG | Нет данных No data | Нейрогенные изменения в дистальных мышцах рук и ног; единичная спонтанная активность Neurogenic changes in upper and lower limb muscles, mild spontaneous activity | Нет данных No data | Нейрогенное поражение в дистальных мышцах рук и ног; спонтанной активности нет Neurogenic changes in upper and lower limb muscles, no spontaneous activity | Нейрогенное поражение в дистальных мышцах рук и ног; спонтанной активности нет Neurogenic changes in upper and lower limb muscles, no spontaneous activity | Нейрогенное поражение в дистальных мышцах рук и ног; спонтанной активности нет Neurogenic changes in upper and lower limb muscles, no spontaneous activity | Нейрогенное поражение в проксимальных и дистальных мышцах рук и ног Neurogenic changes in upper and lower limb muscles |

Примечание. SD – коэффициент стандартного отклонения; MRC – шкала Medical Research Council; ЭКГ – электрокардиография; КФК – креатинфосфокиназа; ЭМГ – электромиография; СПСМА – скапуло-перонеальная спинальная мышечная атрофия; ДНМН8 – дистальная наследственная моторная нейропатия 8-го типа.

Note. SD – standard deviation; MRC – Research Council scale; ECG – electrocardiography; СК – creatine kinase; ЭМГ – electromyography; СПСМА – scapulo-peroneal spinal muscular atrophy; dHNMN8 – distal hereditary motor neuropathy type 8; CMAPs – compound muscle action potentials; SNAPs – sensory nerve action potentials.



Рис. 2. Фенотипические особенности больных из семьи 1: а – пробанд (1.1): атрофия мышц стоп и асимметричная гипотрофия мышц кистей, деформация стоп, неспособность стоять на пятках; б – старшая дочь пробанда (1.2): деформация стоп, асимметричная атрофия мышц голени, стоп и кистей, неспособность стоять на носках и на пятках; в – рентгенограммы позвоночника в прямой и боковой проекциях до и после коррекции деформации позвоночника у старшей дочери; г – младшая дочь пробанда (1.3): поясничный гиперлордоз, деформация стоп и атрофия мышц стоп и голени

Fig. 2. Clinical features of patients from the family 1: а – proband (1.1): atrophy of feet muscles and asymmetric hypotrophy of hands muscles, feet deformities, inability to stand on the heels; б – elder daughter of the proband (1.2): feet deformities, asymmetric atrophy of the legs, feet and hands muscles, inability to stand on tiptoe and heels; в – elder daughter's X-rays of the spine in frontal and lateral projections before and after correction of spine deformity; г – younger daughter of the proband (1.3): lumbar hyperlordosis, feet deformity, atrophy of legs and feet muscles

мизинцев, высокого свода стоп, гипоплазии пальцев стоп, сандалевидной щели. В неврологическом статусе отмечены атрофия и фасцикуляции мышц языка, атрофия мышц стоп и голени, снижение силы разгибателей пальцев стоп, отсутствие коленных и ахилловых рефлексов, гиперестезия стоп, неустойчивая походка с наклоном корпуса вперед (рис. 3). По данным стимуляционной ЭМГ снижены амплитуды моторных ответов ног при сохранной скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам, сенсорные ответы интактны. Игольчатая ЭМГ выявила нейрогенный уровень поражения в проксимальных и дистальных мышцах рук и ног. При пересмотре рентгенограмм данных, указывающих на патологические изменения позвонков

и эпифизов, не получено. В результате ДНК-анализа выявлен вариант р.Arg232Cys в гене *TRPV4*, многократно описанный у больных с болезнью ШМТ2С. Анализ сегрегации установил возникновение варианта *de novo*.

У пациентки 4.1 в возрасте 8 лет установлен диагноз СПСМА в связи со скапуло-перонеальным распределением мышечной слабости. Девочка с рождения наблюдалась у невролога по поводу синдрома вялого ребенка. Раннее моторное развитие протекало без темповой задержки, однако, несмотря на проводимую реабилитацию, мышечная гипотония сохранялась. Девочка самостоятельно пошла в 1 год 1 мес. Родителями и окружающими сразу были отмечены



Рис. 3. Фенотипические особенности пациентки 1.3: кифосколиоз, атрофия мышц стоп и голеней (а), брахидактилия, клинодактилия мизинцев (б), гипоплазия II, IV, V пальцев стоп, сандалевидные щели на стопах (в)

Fig. 3. Clinical features of the patient 1.3: kyphoscoliosis, atrophy of the muscles of the feet and legs (a), brachydactyly, clinodactyly of the 5th fingers (б), hypoplasia of the 2nd, 4th, 5th toes, sandal gaps on the feet (в)

переваливающаяся походка, частые падения, трудности при подъеме по лестнице, невозможность присесть и подпрыгивать. До 3 лет девочка не могла поднять руки выше горизонтального уровня, с 5 лет начала развиваться деформация стоп. При осмотре в 8 лет обращали на себя внимание покатые плечи за счет приподнятых крыловидных лопаток, подмышечные кожные складки (рис. 4), избирательная атрофия отдельных мышц плечевого пояса: трапециевидной, подостной, надостной, двуглавой и трехглавой мышц при сохранной дельтовидной мышце с 2 сторон. Также отмечены атрофия мышц стоп, голеней, бедер, эквиноварусная деформация стоп, поясничный гиперлордоз, снижение силы сгибателей шеи, мышц плечевого пояса до 4 баллов по шкале MRC, проксимальных мышц ног до 3–4 баллов, дистальных — до 0–1 баллов, приемы Говерса при вставании с пола. Сухожильные рефлексy с рук живые, с ног не вызывались. Уровень креатинфосфокиназы максимально повышался до 340 Ед/л (в норме до 200 Ед/л). По результатам стимуляционной ЭМГ отмечено снижение амплитуды моторных ответов ног при нормальной СРВ по нервам, сенсорные ответы сохранены. Игольчатая ЭМГ выявила признаки нейрогенного поражения исследованных мышц. По данным рентгенографии тазобедренных суставов отмечается их вальгусная деформация с нестабильностью. При электрокардиографии выявлены признаки синдрома ранней реполяризации желудочков. При эхокардиографии

патологических изменений не обнаружено. Методом полноэкзомного секвенирования выявлен ранее описанный как патогенный вариант р.Arg269Cys в гетерозиготном состоянии. Анализ сегрегации показал

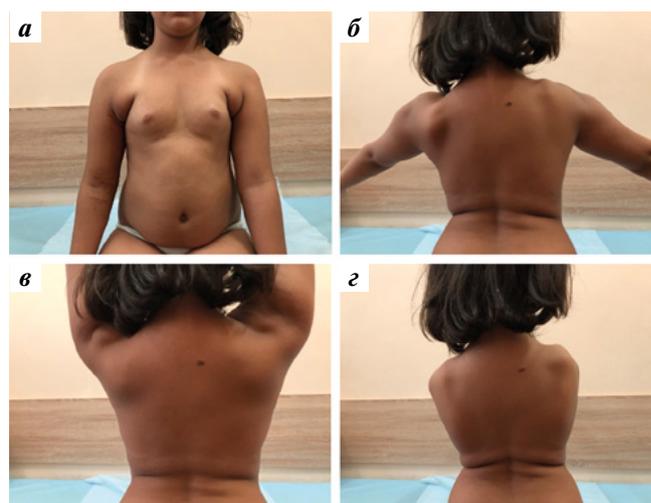


Рис. 4. Фенотипические особенности пациентки 4.1: покатые плечи, подмышечные кожные складки (а), поясничный гиперлордоз (б–г); асимметричное приподнятое положение крыловидных лопаток при разведении рук в стороны (б), поднятии вверх (в) и вытягивании рук вперед (г)

Fig. 4. Clinical features of the patient 4.1. Sloping shoulders, axillary skin folds (a), lumbar hyperlordosis (б–г); asymmetric elevation of the winged scapulae when spreading the arms to the sides (б), raising them up (в) and stretching the arms forward (г)

наличие этого же варианта у отца пробанда, который у врачей не наблюдается, жалоб не предъявляет. Кровь отца для анализа была прислана, отец для осмотра недоступен. Родственники при активном расспросе отметили наличие у него крыловидных лопаток.

Обсуждение

Нервно-мышечные болезни и скелетные дисплазии, обусловленные патогенными вариантами в гене *TRPV4*, характеризуются большим фенотипическим разнообразием [1, 17, 18, 28]. Недавно описана группа российских больных с наиболее распространенными формами скелетных дисплазий, ассоциированных с геном *TRPV4*: метатропной дисплазией и спондилоэпиметафизарной дисплазией типа Козловского [29]. В настоящей публикации мы приводим описание больных с разными формами *TRPV4*-ассоциированной нервно-мышечной патологии.

У всех больных в нашей выборке обнаружены миссенс-варианты, которые приводят к замене высококонсервативных аминокислотных остатков аргинина Arg232, Arg269 и Arg316, локализованных на выпуклых участках домена анкириновых повторов (ДАП) *TRPV4* [30] (рис. 5). ДАП состоит из 6 анкириновых повторов, расположен в цитозольном N-конце белка и участвует в олигомеризации канала, встраивании его в цитоплазматическую мембрану, взаимодействии

с регуляторными белками и цитоскелетом [30]. Показано, что поражение нервно-мышечного аппарата чаще связано с патогенными вариантами, затрагивающими высококонсервативные остатки аргинина, тогда как скелетные дисплазии развиваются при патогенных вариантах на вогнутых участках ДАП или в других белковых доменах [2]. Предполагается, что избирательное вовлечение костной или нервной ткани обусловлено дифференцированным нарушением межбелкового взаимодействия *TRPV4*, так как вогнутые и выпуклые участки ДАП связываются с разными белками и сигнальными молекулами [31].

Согласно данным литературы, ШМТ2С является самой распространенной формой *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных состояний. Впервые она была описана P.J. Dusk и соавт. в 1994 г. [32] как аутосомно-доминантная аксональная нейропатия, проявляющаяся атрофией и слабостью дистальных мышц конечностей, утратой чувствительности по типу перчаток и носков, нередко сопровождающаяся парезом голосовых связок и нейросенсорной тугоухостью [18]. В разных исследованиях по изучению структуры наследственных аксональных нейропатий показано, что варианты в гене *TRPV4* обуславливают от менее 1 % до 7 % случаев [24, 26, 27, 33]. Электрофизиологически ШМТ2С характеризуется снижением амплитуды как моторных, так и сенсорных ответов при нормальной

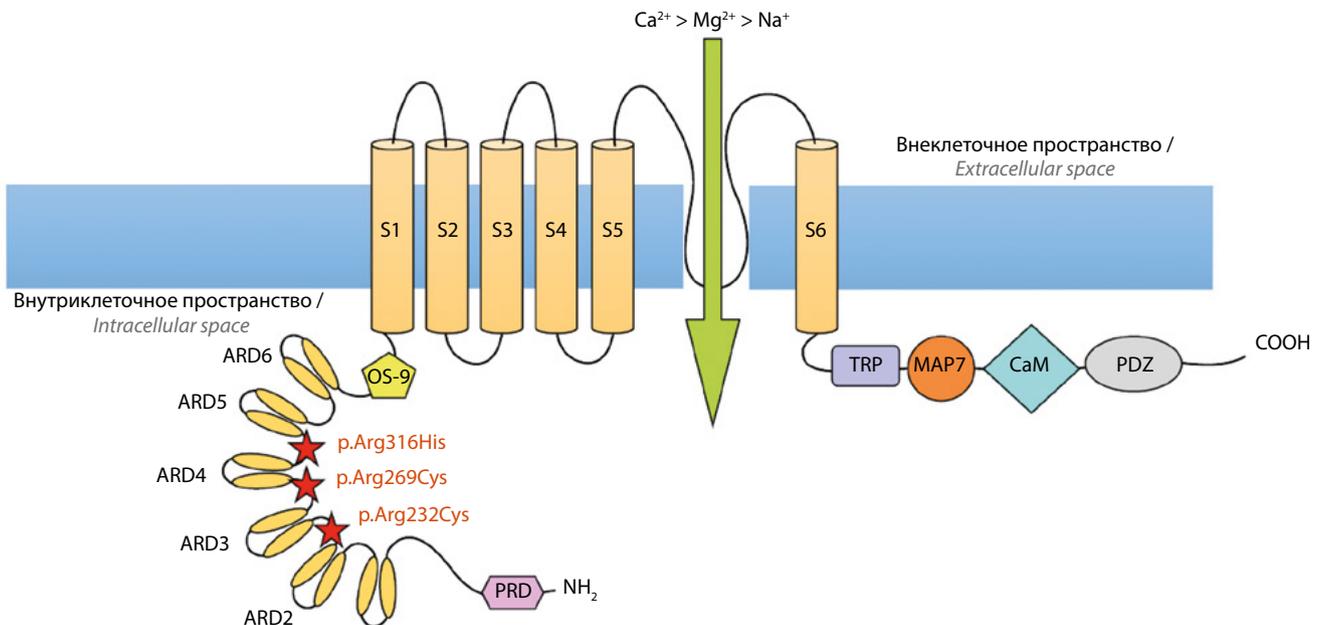


Рис. 5. Схематическое изображение строения белка *TRPV4* с указанием выявленных у больных мутаций. Зеленая стрелка указывает направление катионного тока через проницаемую пору. Красными звездочками обозначены локализации обнаруженных у больных патогенных вариантов в ДАП. PRD – пролин-богатый домен; ARD1–6 – домены анкириновых повторов 1–6; OS-9 – домен связывания лектина OS-9; S1–6 – трансмембранные сегменты 1–6; TRP – домен каналов семейства транзитного рецепторного потенциала; MAP7 – домен связывания ассоциированного с микротрубочками белка 7; CaM – домен связывания кальмодулина; PDZ – домен PDZ

Fig. 5. Schematic representation of the structure of the *TRPV4* protein, variants identified in patients are indicated. The green arrow shows the direction of the cation current through the permeable pore. Red asterisks indicate the locations of pathogenic variants in DAP found in patients. PRD – proline-rich domain; ARD1–6 – domains of ankyrin repeats 1–6; OS-9 – lectin binding domain OS-9; S1–6 – transmembrane segments 1–6; TRP – transient receptor potential family channels domain; MAP7 – microtubule-associated protein 7 binding domain; CaM – calmodulin binding domain; PDZ – PDZ domain

или несколько сниженной СРВ по периферическим нервам [33].

Другая более редкая форма *TRPV4*-ассоциированной нейропатии – ДНМН8 – во многих публикациях носит название врожденной дистальной спинальной мышечной атрофии. Первые клинические описания этой формы действительно характеризовались врожденным проявлением симптомов [34, 35], но в настоящее время известны случаи дебюта ДНМН8 после периода нормального моторного развития [3, 6]. При антенатальной манифестации ДНМН8 приводит к акинезии плода и врожденному множественному артрогрипозу со слабостью мышц нижних конечностей, тазового пояса и туловища. В более легких случаях ДНМН8 проявляется слабостью и асимметричной атрофией исключительно дистальных мышц ног и рук. Как и при других *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных болезнях, у больных ДНМН8 описаны парезы голосовых связок, нейросенсорная тугоухость и признаки скелетной дисплазии [36].

У осмотренных нами 3 пробандов установление формы заболевания вызвало затруднения в связи с сочетанием клинических признаков как моторной, так и моторно-сенсорной нейропатии. Так, у пациенток 1.2, 2.1 и 3.1 отмечались легкие чувствительные нарушения в стопах (снижение вибрационной чувствительности в пальцах стоп или гиперестезия стоп), но при этом ни в одном из этих случаев не выявлено признаков поражения сенсорных волокон нервов рук и ног при проведении стимуляционной ЭМГ. Также у этих больных наблюдались атрофия и фасцикуляции мышц языка, что в большей степени характерно для изолированной моторной патологии, а именно спинальной мышечной атрофии или дистальной моторной нейропатии. С учетом преобладающих признаков вовлечения моторной порции периферической нервной системы по клиническим и электрофизиологическим данным этим пациенткам установлен диагноз ДНМН8, а не ШМТ2С. Клинические признаки нарушения чувствительности расценены как не противоречащие диагнозу, так как, согласно данным литературы, легкие сенсорные нарушения могут отмечаться при разных формах дистальных моторных нейропатий [37].

Представленный семейный случай ДНМН8 (семья 1) служит ярким примером внутрисемейной вариативности *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных заболеваний [6, 9]. Наиболее легкое течение болезни отмечено у матери пробанда (1.1), у которой заболевание манифестировало в возрасте 10 лет и на момент осмотра в возрасте 35 лет проявлялось лишь легким поражением мышц стоп и кистей. Однако у ее дочерей, унаследовавших патогенный вариант, наблюдалась более тяжелая клиническая картина в виде дебюта в младенческом возрасте, а также рано развившегося сколиоза IV степени у старшей

и задержки моторного развития с врожденной деформацией стоп у младшей дочери.

Третья форма *TRPV4*-ассоциированного нервно-мышечного фенотипа – СПСМА – впервые была описана еще в 1992 г. в большой семье из Канады как аутосомно-доминантная нейрогенная амиотрофия с преимущественным вовлечением мышц плечевого пояса и перонеальной группы [38]. Заболевание манифестирует с рождения или в раннем детском возрасте и характеризуется медленно прогрессирующим течением. Клинически СПСМА напоминает мышечную дистрофию Ландузи–Дежерина без вовлечения лицевой мускулатуры. Общими признаками этих 2 состояний являются асимметричные крыловидные лопатки, поясничный гиперлордоз, покатые плечи, атрофия грудных мышц с формированием кожных складок в области подмышечных впадин и степпаж, что наблюдалось у нашего пробанда 4.1. Одновременное вовлечение плечевой и перонеальной мускулатуры в сочетании с нейрогенными изменениями при проведении игольчатой ЭМГ могут навести на верный диагноз у этой группы больных. По данным литературы, у некоторых больных СПСМА также описаны врожденная аплазия большой грудной мышцы, асимметричное укорочение конечностей, парез голосовых связок, эвентрация диафрагмы, сколиоз и врожденный артрогрипоз [2, 38, 39].

У пациентки 4.1 с СПСМА и ее отца с минимальными клиническими проявлениями обнаружен патогенный вариант *p.Arg269Cys*, который ранее был описан в семьях с неполной пенетрантностью и разными фенотипическими признаками [6, 8]. Так, в одном из ранее опубликованных случаев пробанда 44 лет имела умеренную клинику СПСМА с парезом голосовых связок, ее старшая дочь страдала от врожденного артрогрипоза, ларингомалации, недержания мочи и дыхательных нарушений, а 3 взрослых носителя данного варианта были асимптомны [6]. В другом семейном случае с данным патогенным вариантом болезнь протекала тяжелее у сына пробанда: у пробанда заболевание манифестировало в 12 лет со слабости мышц плечевого пояса, а у его сына – антенатально с врожденным артрогрипозом и нарушениями дыхания в неонатальном периоде [8].

Во всех наблюдавшихся нами семейных случаях (семьи 1, 2, 4) отмечено утяжеление симптоматики из поколения в поколение. Несмотря на то, что родителей 2 пробандов 2.1 и 4.1 не удалось осмотреть клинически, со слов родственников известно о минимальных проявлениях болезни в виде деформации стоп у матери больной 2.1 и крыловидных лопаток у отца пробанда 4.1. Ранее предполагалось, что особенностью *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных заболеваний является антиципация клинических проявлений и более тяжелое течение заболевания у пациентов мужского пола [38, 40], однако недавние исследования опровергли это утверждение [4–6, 9, 41].

Как уже отмечено, сочетание конкретной формы скелетной дисплазии и нервно-мышечного поражения у одного и того же больного с патогенным вариантом в гене *TRPV4* встречается в единичных случаях [23, 42, 43]. Тем не менее довольно часто при *TRPV4*-ассоциированных нейро- или нейронопатиях отмечаются отдельные признаки поражения скелета. Иногда симптомы скелетного поражения в связи с их выраженностью выходят на первый план, что затрудняет дифференциальную диагностику. Так, пациентка 3.1 изначально наблюдалась у ортопедов, поскольку признаки скелетной патологии у нее были настолько же выражены, как и нервно-мышечные проявления, однако они не соответствовали ни одной из форм *TRPV4*-ассоциированной скелетной дисплазии. В результате исследования у пробанда была выявлена замена р.Arg232Cys, многократно описанная у больных нейро- или нейронопатиями [2, 7, 27, 36] и 1 раз — у больного с выраженной скелетной патологией [3]. У мальчика с врожденной косолапостью, переломами ключицы и бедра, кифозом, дисфонией и параличом ног при обследовании выявлены платиспондилия, брахидактилия, дисплазия головок бедренных костей — характерные признаки *TRPV4*-ассоциированных скелетных дисплазий. Примером сочетания нервно-мышечной и скелетной патологии в нашей выборке можно считать и пациентку 1.2, у которой рано развилась тяжелая форма кифосколиотической деформации позвоночника, потребовавшая хирургического вмешательства. Ранний сколиоз при болезни Шарко—Мари—Тута встречается редко и служит отличительным признаком также для ШМТ4С, обусловленной патогенными вариантами в гене *SH3TC2* [44].

В ряде работ показано, что при *TRPV4*-ассоциированных нейро- и нейронопатиях часто развиваются парез голосовых связок, нейросенсорная тугоухость и дыхательная недостаточность. Учет в предварительной диагностике таких признаков, как парез голосовых связок, диафрагмы и/или признаков скелетной дисплазии, повышает долю подтвержденных *TRPV4*-ассоциированных форм у больных моторно-сенсорной нейропатией до 9–16 % [24, 36]. Эпизодический парез голосовых связок, проявлявшийся афонией при стрессе, был обнаружен только у 1 пациентки из нашей выборки. Остальных вышеперечисленных особенностей у наших пациенток не отмечалось, что затрудняло предположение *TRPV4*-ассоциированной нейро- или нейронопатии у пробандов на клиническом этапе.

Заключение

Таким образом, несмотря на выделение 3 разных клинических фенотипов *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных заболеваний (ШМТ2С, ДНМН8 и СПСМА), многие больные имеют сочетание признаков разных форм. Выраженная внутри- и межсемейная вариабельность клинической картины затрудняет не только установление диагноза, но и определение уровня поражения нервно-мышечного аппарата на клиническом этапе обследования больного. Известно, что нередкими отличительными особенностями *TRPV4*-ассоциированных нейро- и нейронопатий служат парез голосовых связок, нейросенсорная тугоухость и дыхательная недостаточность. Однако, как показали наши наблюдения, эти нарушения не являются облигатными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Auer-Grumbach M., Olschewski A., Papic L. et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet* 2010;42(2): 160–4. DOI: 10.1038/ng.508
2. Zimon M., Baets J., Auer-Grumbach M. et al. Dominant mutations in the cation channel gene transient receptor potential vanilloid 4 cause an unusual spectrum of neuropathies. *Brain* 2010;133(Pt 6):1798–809. DOI: 10.1093/brain/awq109
3. Fiorillo C., Moro F., Brisca G. et al. TRPV4 mutations in children with congenital distal spinal muscular atrophy. *Neurogenetics* 2012;13(3):195–203. DOI: 10.1007/s10048-012-0328-7
4. Chen D.H., Sul Y., Weiss M. et al. CMT2C with vocal cord paresis associated with short stature and mutations in the *TRPV4* gene. *Neurology* 2010;75(22):1968–75. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4bb
5. Aharoni S., Harlalka G., Offiah A. et al. Striking phenotypic variability in familial TRPV4-axonal neuropathy spectrum disorder. *Am J Med Genet A* 2011;155A(12):3153–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.34327
6. Berciano J., Baets J., Gallardo E. et al. Reduced penetrance in hereditary motor neuropathy caused by TRPV4 Arg269Cys mutation. *J Neurol* 2011;258(8):1413–21. DOI: 10.1007/s00415-011-5947-7
7. Koutsis G., Lynch D., Manole A. et al. Charco—Marie—Tooth disease type 2C and scapuloperoneal muscular atrophy overlap syndrome in a patient with the R232C TRPV4 mutation. *J Neurol* 2015;262(8):1972–5. DOI: 10.1007/s00415-015-7800-x
8. Vill K., Kuhn M., Glaser D. et al. Long-term observations in an affected family with neurogenic scapuloperoneal syndrome caused by mutation R269C in the TRPV4 gene. *Neuropediatrics* 2015;46(4):282–6. DOI: 10.1055/s-0035-1554100
9. Jedrzejowska M., Debek E., Kowalczyk B. et al. The remarkable phenotypic variability of the p.Arg269His variant in the *TRPV4* gene. *Muscle Nerve* 2019;59(1):129–33. DOI: 10.1002/mus.26346
10. Garcia-Elias A., Lorenzo I.M., Vicente R. et al. IP3 receptor binds to and sensitizes TRPV4 channel to osmotic stimuli via calmodulin-binding site. *J Biol Chem* 2008;283(46):31284–8. DOI: 10.1074/jbc.C800184200
11. Kottgen M., Buchholz B., Garcia-Gonzalez M.A. et al. TRPP2 and TRPV4 form a polymodal sensory channel complex. *J Cell Biol* 2008;182(3):437–47. DOI: 10.1083/jcb.200805124
12. Donate-Macian P., Jungfleisch J., Perez-Vilaro G. et al. The TRPV4 channel links calcium influx to DDX3X activity and viral infectivity. *Nat Commun* 2018;9(1):2307. DOI: 10.1038/s41467-018-04776-7

13. Arniges M., Fernandez-Fernandez J.M., Albrecht N. et al. Human TRPV4 channel splice variants revealed a key role of ankyrin domains in multimerization and trafficking. *J Biol Chem* 2006;281(3):1580–6. DOI: 10.1074/jbc.M511456200
14. Takahashi N., Hamada-Nakahara S., Itoh Y. et al. TRPV4 channel activity is modulated by direct interaction of the ankyrin domain to PI(4,5)P(2). *Nat Commun* 2014;5:4994. DOI: 10.1038/ncomms5994
15. Strotmann R., Schultz G., Plant T.D. Ca²⁺-dependent potentiation of the nonselective cation channel TRPV4 is mediated by a C-terminal calmodulin binding site. *J Biol Chem* 2003;278(29):26541–9. DOI: 10.1074/jbc.M302590200
16. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M. et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat* 2003;21(6):577–81. DOI: 10.1002/humu.10212
17. Deng H.X., Klein C.J., Yan J. et al. Scapuloperoneal spinal muscular atrophy and CMT2C are allelic disorders caused by alterations in TRPV4. *Nat Genet* 2010;42(2):165–9. DOI: 10.1038/ng.509
18. Landoure G., Zdebek A.A., Martinez T.L. et al. Mutations in TRPV4 cause Charcot–Marie–Tooth disease type 2C. *Nat Genet* 2010;42(2):170–4. DOI: 10.1038/ng.512
19. Fecto F., Shi Y., Huda R. et al. Mutant TRPV4-mediated toxicity is linked to increased constitutive function in axonal neuropathies. *J Biol Chem* 2011;286(19):17281–91. DOI: 10.1074/jbc.M111.237685
20. Klein C.J., Shi Y., Fecto F. et al. TRPV4 mutations and cytotoxic hypercalcemia in axonal Charcot–Marie–Tooth neuropathies. *Neurology* 2011;76(10):887–94. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2de3
21. Sullivan J.M., Zimanyi C.M., Aisenberg W. et al. Novel mutations highlight the key role of the ankyrin repeat domain in TRPV4-mediated neuropathy. *Neurol Genet* 2015;1(4):e29. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000029
22. Taga A., Peyton M.A., Goretzki B. et al. TRPV4 mutations causing mixed neuropathy and skeletal phenotypes result in severe gain of function. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(3):375–91. DOI: 10.1002/acn3.51523
23. Cho T.J., Matsumoto K., Fano V. et al. TRPV4-pathology manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: a report of three patients. *Am J Med Genet A* 2012;158A(4):795–802. DOI: 10.1002/ajmg.a.35268
24. Fawcett K.A., Murphy S.M., Polke J.M. et al. Comprehensive analysis of the TRPV4 gene in a large series of inherited neuropathies and controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(12):1204–9. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303055
25. Drew A.P., Zhu D., Kidambi A. et al. Improved inherited peripheral neuropathy genetic diagnosis by whole-exome sequencing. *Mol Genet Genomic Med* 2015;3(2):143–54. DOI: 10.1002/mgg3.126
26. Uchoa Cavalcanti E.B., Santos S.C.L., Martins C.E.S. et al. Charcot–Marie–Tooth disease: Genetic profile of patients from a large Brazilian neuromuscular reference center. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(3):290–7. DOI: 10.1111/jns.12458
27. Volodarsky M., Kerkhof J., Stuart A. et al. Comprehensive genetic sequence and copy number analysis for Charcot–Marie–Tooth disease in a Canadian cohort of 2517 patients. *J Med Genet* 2021;58(4):284–8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106641
28. Dai J., Kim O.H., Cho T.J. et al. Novel and recurrent TRPV4 mutations and their association with distinct phenotypes within the TRPV4 dysplasia family. *J Med Genet* 2010;47(10):704–9. DOI: 10.1136/jmg.2009.075358
29. Маркова Т.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В. и др. Клинико-генетические характеристики TRPV4-ассоциированных скелетных дисплазий у российских пациентов. *Медицинская генетика* 2022;21(4):25–37. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.04.25-37
Markova T.V., Kenis V.M., Melchenko E.V. et al. Clinical and genetic characteristics of TRPV4-associated skeletal dysplasias in Russian patients. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2022;21(4):25–37. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2022.04.25-37
30. Inada H., Procko E., Sotomayor M. et al. Structural and biochemical consequences of disease-causing mutations in the ankyrin repeat domain of the human TRPV4 channel. *Biochemistry* 2012;51(31):6195–206. DOI: 10.1021/bi300279b
31. McCray B.A., Diehl E., Sullivan J.M. et al. Neuropathy-causing TRPV4 mutations disrupt TRPV4–RhoA interactions and impair neurite extension. *Nat Commun* 2021;12(1):1444. DOI: 10.1038/s41467-021-21699-y
32. Dyck P.J., Litchy W.J., Minnerath S. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol* 1994;35(5):608–15. DOI: 10.1002/ana.410350515
33. Deng S., Feely S.M.E., Shi Y. et al. Incidence and clinical features of TRPV4-linked axonal neuropathies in a USA cohort of Charcot–Marie–Tooth disease type 2. *Neuromolecular Med* 2020;22(1):68–72. DOI: 10.1007/s12017-019-08564-4
34. Fleury P., Hageman G. A dominantly inherited lower motor neuron disorder presenting at birth with associated arthrogryposis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(10):1037–48. DOI: 10.1136/jnnp.48.10.1037
35. Van der Vleuten A.J., van Ravenswaaij-Arts C.M., Frijns C.J. et al. Localisation of the gene for a dominant congenital spinal muscular atrophy predominantly affecting the lower limbs to chromosome 12q23–q24. *Eur J Hum Genet* 1998;6(4):376–82. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200229
36. Echaniz-Laguna A., Dubourg O., Carlier P. et al. Phenotypic spectrum and incidence of TRPV4 mutations in patients with inherited axonal neuropathy. *Neurology* 2014;82(21):1919–26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000450
37. Rossor A.M., Kalmr B., Greensmith L. et al. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(1):6–14. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300952
38. DeLong R., Siddique T. A large New England kindred with autosomal dominant neurogenic scapuloperoneal amyotrophy with unique features. *Arch Neurol* 1992;49(9):905–8. DOI: 10.1001/archneur.1992.00530330027010
39. McEntagart M. TRPV4 axonal neuropathy spectrum disorder. *J Clin Neurosci* 2012;19(7):927–33. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.12.003
40. Biasini F., Portaro S., Mazzeo A. et al. TRPV4 related scapuloperoneal spinal muscular atrophy: Report of an Italian family and review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2016;26(4–5):312–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.02.010
41. Landoure G., Sullivan J.M., Johnson J.O. et al. Exome sequencing identifies a novel TRPV4 mutation in a CMT2C family. *Neurology* 2012;79(2):192–4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825f04b2
42. Unger S., Lausch E., Stanzial F. et al. Fetal akinesia in metatropic dysplasia: The combined phenotype of chondrodysplasia and neuropathy? *Am J Med Genet A* 2011;155A(11):2860–4. DOI: 10.1002/ajmg.a.34268
43. Faye E., Modaff P., Pauli R. et al. Combined phenotypes of spondylometaphyseal dysplasia–Kozłowski type and Charcot–Marie–Tooth disease type 2C secondary to a TRPV4 pathogenic variant. *Mol Syndromol* 2019;10(3):154–60. DOI: 10.1159/000495778
44. Муртазина А.Ф., Шагина О.А., Никитин С.С. и др. 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
Murtazina A.F., Shchagina O.A., Nikitin S.S. et al. Current view on phenotypic and genetic features of autosomal recessive inherited peripheral neuropathies. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019;13(1):55–69. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.7

Вклад авторов

А.Ф. Муртазина: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
П.Н. Цабай: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Е.Л. Дадали, Г.Е. Руденская: получение и анализ данных, написание статьи;
Л.А. Бессонова, Ф.М. Бостанова, Д.М. Гусева, И.В. Шаркова, О.А. Шагина, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова, Т.В. Маркова, А.С. Кучина, С.С. Никитин: получение и анализ данных.

Authors' contributions

A.F. Murtazina: research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;
P.N. Tsabay: obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;
E.L. Dadali, G.E. Rudenskaya: obtaining and analyzing data, writing the article;
L.A. Bessonova, F.M. Bostanov, D.M. Guseva, I.V. Sharkova, O.A. Shchagina, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova, T.V. Markova, A.S. Kuchina, S.S. Nikitin: obtaining and analyzing data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
П.Н. Цабай / P.N. Tsabay: <https://orcid.org/0000-0001-5110-0827>
Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>
Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>
Ф.М. Бостанова / F.M. Bostanova: <https://orcid.org/0000-0002-5337-1775>
Д.М. Гусева / D.M. Guseva: <https://orcid.org/0000-0003-3761-8595>
И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
А.А. Орлова / A.A. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
А.С. Кучина / A.S. Kuchina: <https://orcid.org/0000-0002-3153-7041>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты и родители пациентов младше 18 лет подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients and parents of patients under 18 years of age signed informed consent for the publication of their data.