

17. Simoneau G.G., Ulbrecht J.S., Derr J.A., Becker M.B., Cavanagh P.R. Postural instability in patients with diabetic sensory neuropathy // *Diabet. Care.* — 1994. — Vol. 17, N 12. — P. 1411—1421.
18. Rigon R., Rossi A.G., Cóser P.L. Otoneurologic findings in Type 1 Diabetes mellitus patients // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* — 2007. — Vol. 73, N 1. — P. 100—105.
19. Sacco I.C., Amadio A.C. A study of biomechanical parameters in gait analysis and sensitive cronaxie of diabetic neuropathic patients // *Clin. Biomech.* (Bristol, Avon). — 2000. — Vol. 15. — P. 196—202.
20. Simmons R.W., Richardson C., Pozos R. Postural stability of diabetic patients with and without cutaneous sensory deficit in the foot // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 1997. — Vol. 36, N 3. — P. 153—160.
21. Simoneau G.G., Ulbrecht J.S., Derr J.A., Becker M.B., Cavanagh P.R. Postural instability in patients with diabetic sensory neuropathy // *Diabet. Care.* — 1994. — Vol. 17, N 12. — P. 1411—1421.
22. Toledo D.R., Barela J.A. Sensory and motor differences between young and older adults: somatosensory contribution to postural control // *Rev. Bras Fisioter.* — 2010. — Vol. 14, N 3. — P. 267—275.
23. Uccioli L., Giacomini P.G., Monticone G. et al. Body sway in diabetic neuropathy // *Diabet. Care.* — 1995. — Vol. 18, № 3. — P. 339—344.
24. Uccioli L., Giacomini P.G., Pasqualetti P. et al. Contribution of central neuropathy to postural instability in IDDM patients with peripheral neuropathy // *Diabet. Care.* — 1997. — Vol. 20, N 6. — P. 929—934.
25. Yavuzer G., Yetkin I., Toruner F.B., Koca N., Bolukbasi N. Gait deviations of patients with diabetes mellitus: looking beyond peripheral neuropathy // *Eura Medicophys.* — 2006. — Vol. 42, N 2. — P. 127—133.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.833-055.5/7-07:577.21.08

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ МОТОРНО-СЕНСОРНЫМИ НЕВРОПАТИЯМИ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *MFN2*

Е.В. Сайфуллина¹, Р.В. Магжанов¹, И.М. Хидиятова², И.А. Скачкова², Э.К. Хуснутдинова²

¹Башкирский государственный медицинский университет, кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, ²Учреждение Российской академии наук Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН

Наследственная моторно-сенсорная невропатия 2А типа, обусловленная мутациями в гене митофузина 2 типа (MFN2), является одной из частых аксональных форм НМСН. В статье представлены данные клинического обследования больных НМСН с мутациями в гене MFN2 с одной ранее описанной мутацией (с.2113G > A (p.Val705Ile)) и тремя новыми мутациями (с.775C > T(p.Arg259Cys), с.776G > A (p.Arg259His), с.2171T > C (p.Leu724Pro)). У большинства обследованных больных клинические и электрофизиологические данные соответствовали НМСН II типа и характеризовались отчетливым межсемейным полиморфизмом по возрасту манифестации, степени выраженности и спектру клинических проявлений. Возможным объяснением этому является различный характер мутационного повреждения и/или модифицирующее влияние других генов.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная невропатия 2А, болезнь Шарко—Мари—Тута, митофузин 2

The hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) 2A Type due to mitofuzin 2 gene mutation (MFN2) is one of the frequent axonal forms of HMSN. The article presents the results of clinical examination of HMSN patients with MFN2 gene mutation — one known mutation (c.2113G>A (p.Val705Ile) which was described earlier and three new mutations (c.775C>T(p.Arg259Cys), c.776G>A (p.Arg259His), c.2171T>C (p.Leu724Pro). In majority of cases clinical and electrophysiologic data matched the criteria of HMSN II type and characterized by definite interfamilial polymorphism in age of beginning, severity and spectrum of symptoms. The possible explanation of this phenomenon is the different character of mutation and/or modifying influence of other genes.

Key words: hereditary sensory motor neuropathy 2A, Charcot-Marie-Tooth disease, mitofuzin 2.

Наследственные моторно-сенсорные невропатии (НМСН) — гетерогенная и клинически поли-

*Республика Башкортостан, Уфа, 450000, ул. Ленина, 3
Bashkortostan, Ufa, 450000, ul. Lenina, 3

Сведения об авторах:

Сайфуллина Елена Владимировна — канд. мед. наук, доц. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Башкирского государственного медицинского университета, e-mail: tiledin@mail.ru

Магжанов Рим Валеевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Башкирского государственного медицинского университета

Хидиятова Ирина Михайловна — д-р биол. наук, проф. Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН

Скачкова Ирина Алексеевна — аспирант Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН

Хуснутдинова Эльза Камилевна — д-р биол. наук, проф. Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН

морфная группа заболеваний с преимущественным поражением периферической нервной системы. В настоящее время известно более 50 локусов и идентифицировано 30 генов, мутации в которых обуславливают развитие патологического процесса [17]. В связи с этим детальное исследование клинической картины разных генетических форм НМСН имеет не только важное фундаментальное, но и, безусловно, практическое значение, так как наряду с изучением особенностей патогенеза болезни позволяет оптимизировать подходы к диагностике заболевания.

Клинические проявления мутаций в гене митофузина 2-го типа (*MFN2*, 1p36.21) отличаются широким спектром симптомов, включающим, помимо умеренного/выраженного поражения периферических нервов, нарушение зрения, слуха, пирамидной

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные больных НМСН с мутациями в гене *MFN2*

Семья/ Пациент	Мутация	Пол	Возраст на момент осмотра, годы	Возраст начала заболевания, годы	Продолжительность болезни, годы	Мышечная слабость		Мышечные гипотрофии/ атрофии		Нарушение чувствительности		Деформации кистей, стоп	Дополнительные симптомы
						рук	ног	рук	ног	рук	ног		
(1) П ₁	c.2171 T > C	Ж	44	6	38	+++	+++	+++	+++	+Б	+Б, В	+/+	Сколиоз, тремор, акроцианоз
(1) П ₃	c.2171 T > C	Ж	41	5	36	+++	+++	+++	+++	+Б	+Б, В	+/+	Сколиоз, тремор, акроцианоз
(1) П ₅	c.2171 T > C	М	33	21	12	-	++	-	++	-	+Б	-/+	Тремор, акроцианоз
(1) Ш ₄	c.2171 T > C	М	15	14	1	-	+	-	+	-	-	-/-	Тремор
(1) Ш ₇	c.2171 T > C	Ж	9	7	2	-	+	-	+	-	-	-/+	Тремор
(2) П ₁	c.2113 G > A	Ж	54	19	35	++	+++	++	++	+Б, В	+Б, В	+/+	Тремор, сенситивная атаксия
(3) П ₃	c.776 G > A	Ж	67	14	53	++	+++	+	++	+Б	+Б, В	+/+	Дисфагия, дисфония
(4) П ₁	c.775 C > T	М	58	16	42	++	+++	++	+++	+Б	+Б, В	-/+	Тремор
(5) П ₄	c.775 C > T	Ж	55	12	43	++	+++	++	+++	+Б	+Б, В	+/+	-

Примечание. Б — болевая чувствительность, В — вибрационная чувствительность.

системы, а также когнитивных функций. Выявленные симптомы позволили выделить несколько клинических вариантов заболевания. В большинстве случаев наличие мутаций в гене *MFN2* приводит к развитию НМСН 2А, реже — НМСН V и VI типов болезни [18]. Всего в гене *MFN2* выявлено более 50 мутаций. Большинство из описанных мутаций являются миссенс-мутациями, приводящими к единичным заменам аминокислот в составе митофузина 2 и как следствие к нарушению функции данного белка, заключающейся в образовании и функционировании митохондриальных сетей (особенно в протяженных клетках, какими являются аксоны периферических нервов), а также в обеспечении аксонального транспорта митохондрий [14].

Детальное исследование клинической картины заболевания и структурных особенностей гена *MFN2* у больных НМСН, проживающих в Республике Башкортостан, проводится в рамках изучения распространенности и молекулярно-генетических основ болезни. По результатам проведенного ранее исследования у больных членов пяти неродственных семей выявлены 4 различные мутации в гене *MFN2*. Одна из них c.2113G > A (p.Val705Ile), — ранее описанная мутация, три другие (c.775C > T (p.Arg259Cys); c.776G > A (p.Arg259His); c.2171T > C (p.Leu724Pro) — новые мутации, не обнаруженные среди здоровых членов семей и в контрольных выборках здоровых индивидов. Целью настоящей работы является изучение особенностей клинической картины больных с выявленными мутациями в гене *MFN2*.

Материалы и методы

В регистре по НМСН [1] медико-генетической консультации (МГК) Республиканского перинатального центра [3] содержатся сведения о 9 больных (3 лицах мужского и 6 лицах женского пола) в возрасте от 8 до 74 лет из пяти неродственных семей различных этнических групп, у которых установлено наличие мутаций в гене *MFN2*. В одной семье имеются сведения еще о двух живых больных, постоянно проживающих в другом субъекте Российской Федерации и недоступных для обследования. Оценка клинико-неврологических данных всех пациентов проводилась в соответствии с критериями диагностики наследственных моторно-сенсорных невропатий 2-го типа (НМСН II), принятыми Европейским консорциумом по изучению нервно-мышечных заболеваний [10].

Результаты и обсуждение

В большинстве ранее описанных семей с НМСН с мутациями в гене *MFN2* отмечался аутосомно-доминантный тип передачи заболевания, также есть сведения о мутациях de novo, реже — об аутосомно-рецессивном типе передачи [5, 7, 8, 11]. В нашем исследовании только в семье (1) с мутацией c.2171T > C в гене *MFN2* отмечалась сегрегация заболевания в трех поколениях с передачей по аутосомно-доминантному типу (рис. 1). В четырех других семьях (2), (3), (4), (5) пробанды были единственными больными в своих семьях (рис. 2—4), но провести обследование всех родственников первой степени родства,

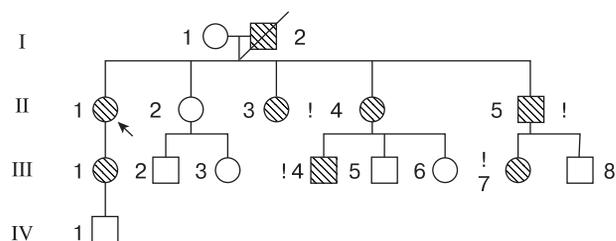


Рис. 1. Клинико-генеалогическая карта семьи (1) с мутацией с.2171T>C в гене *MFN2*.

чтобы убедиться в отсутствии клинических проявлений заболевания и соответствующей мутации в гене, не удалось.

Основные анамнестические и клинические данные обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Манифестация болезни у наблюдаемых нами пациентов приходилась на 1—2-е десятилетие жизни, что соответствовало принятому критерию НМСН 2-го типа [10]. По данным ряда исследователей, возраст начала заболевания у пациентов с мутациями в гене *MFN2* колебался от 1 года до 63 лет [7, 9, 15]. Этими же авторами показано, что возраст начала заболевания, как правило, был сопоставим у членов одной семьи, особенно в случаях с ранней манифестацией (до 10 лет). Среди наблюдаемых больных раннее начало заболевания (5—7 лет) отмечалось у лиц женского пола (II₁, II₃, III₇) из семьи (1), а у больных лиц мужского пола (I₂, II₅, III₄) из этой семьи болезнь начиналась несколько позже — на втором десятилетии жизни (14—21 год), как и у больных из других семей. Вероятно, пол может иметь модифицирующее влияние на возраст манифестации, а также другие характеристики болезни у лиц с мутациями в гене *MFN2*. Существенное влияние пола на клиническую картину другого типа НМСН — НМСН 1X показано в ряде проведенных исследований, в том числе и у больных из Республики Башкортостан [2, 4, 12].

По мнению некоторых авторов, возраст манифестации заболевания у пациентов с мутациями в гене *MFN2* является предиктором тяжести клинической картины. Раннее начало заболевания (до 10-летнего возраста) приводило за сопоставимый промежуток времени к развитию более тяжелой степени двигательных расстройств по сравнению с теми, кто заболел позже 10-летнего возраста [8, 9, 15]. В на-

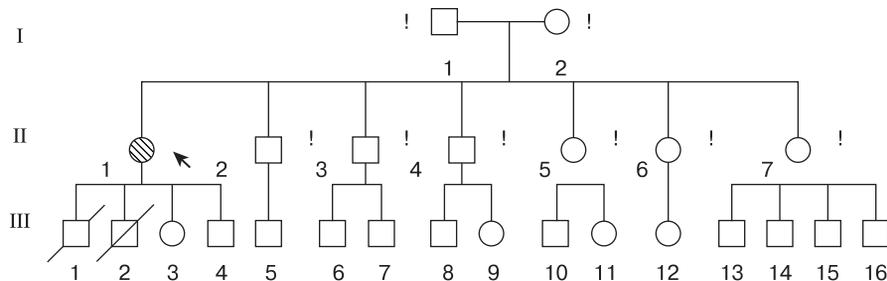


Рис. 2. Клинико-генеалогическая карта семьи (2) с мутацией с.2113G>A в гене *MFN2*.

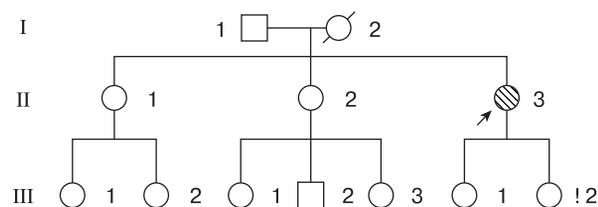


Рис. 3. Клинико-генеалогическая карта семьи (3) с мутацией с.776 G>A в гене *MFN2*.

шем исследовании у всех пациентов с длительным течением заболевания мышечная слабость достигла выраженной степени в ногах и выраженной/умеренной — в руках. Пробанд II₁ и ее сестра II₃ из семьи (1), у которых болезнь началась в 5—6-летнем возрасте и к моменту последнего осмотра продолжительность заболевания составляла 36—38 лет, не потеряли способности к самостоятельному передвижению. Но следует заметить, что именно у этих двух сестер из семьи (1) по сравнению с их братом II₅, а также больными из других семей отмечалась выраженная степень двигательных нарушений в руках.

Первыми симптомами болезни у наблюдаемых пациентов были нарушение походки, похудание мышц голени и стоп, деформация стоп, реже — чувствительные расстройства.

Деформация стоп отмечалась у большинства пациентов: у шести больных — по типу «фридрейховских», у двух — по типу «полых». На рис. 5 показана деформация стоп по типу «полых» у пациентки III₇ из семьи (1). Деформация кистей по типу «птичьей» лапы была у пяти пациентов. Чувствительные расстройства с преимущественным вовлечением волокон поверхностной чувствительности локализовались в дистальных отделах рук и ног у всех больных, кроме пациентки с мутацией с.2113G > A в гене *MFN2*, у которой чувствительные нарушения распространялись и на проксимальные отделы левых конечностей. Наиболее частым дополнительным симптомом у больных был постуральный тремор верхних конечностей, реже такие симптомы, как сколиоз, вегетативные нарушения в виде акроцианоза, похолодания стоп и кистей. Сенситивная атаксия выявлена у одной пациентки, еще у одной (пробанда из семьи (3)) — вялое сокращение небной занавески с дисфагией и дисфонией. Дополнительные симптомы НМСН, выявленные у наблюдаемых нами пациентов, отмечались и в других исследованиях [8, 9, 15].

Представляет интерес сравнение клинической картины заболевания у пробандов семей (4) и (5), у которых выявлена одинаковая новая мутация с.775 C > T в гене *MFN2*. У пробанда II₁ из семьи (4) татарской этнической принадлежности в возрасте 16 лет медицинской комиссией выявлено отсутствие ахилловых рефлексов; в

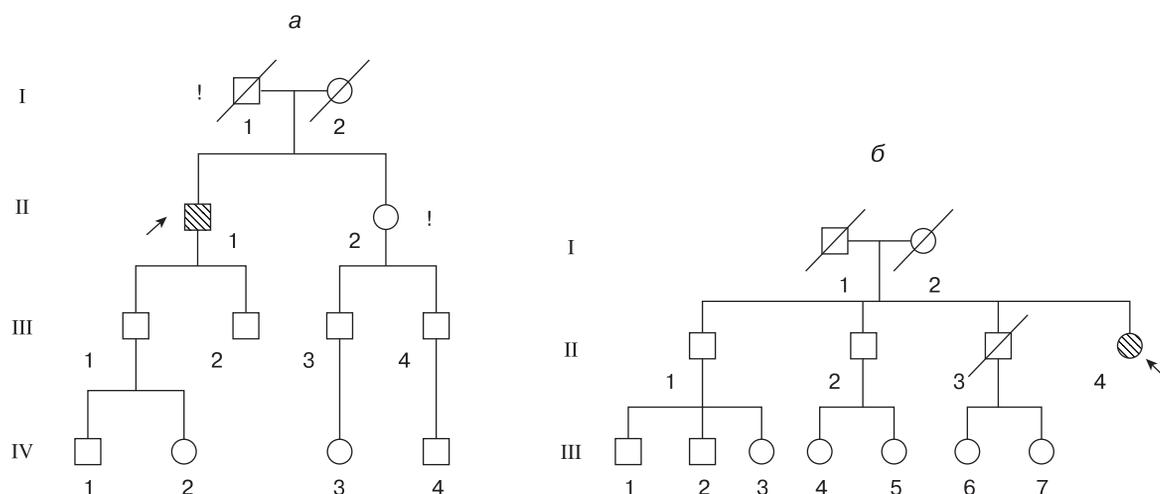


Рис. 4. Клинико-генеалогические карты семей: а — (4), б — (5) с мутацией с.775 С>Т в гене MFN2.

течение последующего года у него появились жалобы на слабость мышц стоп и нарушение походки. Несколько раньше, в 12-летнем возрасте, с нарушения походки началось заболевание у пробанда II_4 из семьи (5) украинской этнической принадлежности. У обоих больных за сопоставимый промежуток времени (продолжительность болезни 42—43 года) двигательные нарушения в руках достигли умеренной степени, а в ногах — глубокой. Пробанд из семьи (4) был вынужден вследствие частых падений из-за постуральной неустойчивости пользоваться тростью при ходьбе. У данного пациента в течение всего времени наблюдения глубокие рефлексы с рук, а также коленные рефлексы были не только сохранены, но и характеризовались повышением. У пробанда из семьи (5) сухожильная арефлексия зарегистрирована уже 20 лет назад. Постуральный тремор — наиболее частый дополнительный симптом НМСН — наблюдался у пробанда из семьи (4) и отсутствовал у пробанда из семьи (5). По данным электронейромиографического исследования, проведенного пробанду из семьи (5), выявлен аксональный характер поражения периферических нервов.

Особенностью клинической картины заболевания у пациентки из семьи с мутацией с.2113G > A в гене *MFN2* являлось отчетливое асимметричное поражение конечностей, сохраняющееся на протяжении всего времени наблюдения за больной. Подобную особенность фенотипа при НМСН II типа отмечали и другие исследователи [6, 8]. Отличался у наблюдаемой нами пациентки от остальных больных и характер начала заболевания: в возрасте 19 лет у нее появилось онемение левой кисти; через 4 года — онемение и слабость в левой стопе, еще через 5 лет — аналогичные симптомы в правых конечностях. Пациентка башкирской этнической принадлежности является единственной больной в своей семье. Родители и 6 ее сибсов осмотрены в медико-генетической консультации, клинических признаков заболевания ни у кого из них не выявлено, от проведения молекулярно-генетического исследования они отказались. При

осмотре пробанда в возрасте 54 лет отмечены деформация стоп по типу «фридрейховских», ограничение разгибания стоп, грубее слева, невозможность ходьбы на пятках, сгибательная контрактура V пальца левой кисти. Также выявлена гипотрофия мышц кистей рук, отчетливее слева, мышц правой голени, атрофия мышц левой голени. Сила снижена в кистях до 3 баллов справа, до 2 баллов слева, в стопах — до 3 баллов справа, до 1 балла слева, в проксимальных отделах левой ноги — до 4 баллов. Сухожильные рефлексы в руках и коленные рефлексы снижены больше слева, ахилловы — отсутствовали с обеих сторон. Снижение поверхностной чувствительности распространялось полностью на левые конечности, в правых конечностях — локализовано в дистальных отделах. Вибрационная чувствительность снижена в стопах; отмечались признаки сенситивной атаксии. Результаты электронейромиографического исследования (2003 г.) соответствовали сенсорно-моторной



Рис. 5. Деформация стоп у пациентки III, из семьи (1).

полиневропатии по аксональному типу. Данная мутация выявлена в двух неродственных норвежских семьях [7], а также в одной немецкой семье [11]. Во всех трех семьях отмечалась сегрегация заболевания по аутосомно-доминантному типу. Возраст манифестации болезни у пробандов из этих трех семей варьировал от 6 до 47 лет, и у одного из этих пациентов первые симптомы болезни также были представлены чувствительными расстройствами, но локализованными в ногах.

Пробанд Π_1 и ее сестра Π_3 из семьи (1) башкирской этнической принадлежности, в которой выявлена новая мутация $c.2171T > C$ в гене *MFN2*, наблюдаются в МГК более 30 лет. Кроме описанных выше клинических особенностей, следует отметить, что с самого начала заболевания у сестер наряду с отсутствием ахилловых рефлексов выявлялись гиперрефлексия остальных сухожильных рефлексов, клонус надколенников, кистевые гомологи патологических рефлексов, легкое повышение тонуса мышц-разгибателей голени, что могло соответствовать НМСН V типа (с пирамидной недостаточностью) [16]. Но стопных патологических знаков у пациенток выявлено не было. У их младшего брата Π_5 , его дочери Π_7 и племянника Π_4 признаков пирамидной недостаточности в клинической картине заболевания не выявлено. Результаты электронейромиографического исследования, проведенного трем больным членам семьи (Π_1 , Π_3 , Π_7), показывали аксональный характер поражения периферических нервных стволов.

В целом у большинства обследованных больных клинические и электрофизиологические данные соответствовали НМСН II типа и характеризовались отчетливым межсемейным полиморфизмом по возрасту манифестации, степени выраженности и спектру клинических проявлений. Одним из объяснений этому может быть различный тип мутационного повреждения. В то же время у больных из семей (4), (5) с одинаковой мутацией $c.775 C > T$ в гене *MFN2* возможным объяснением выявленных признаков межсемейного полиморфизма является модифицирующее влияние других генов. Вероятно, это же влияние имеет место и в случае внутрисемейного полиморфизма, описанного в семье (1).

Ранее исследователями было показано, что в семьях с НМСН 2А около четверти лиц, имеющих мутации в гене *MFN2*, могут быть либо полностью бессимптомными, либо иметь измененные показатели при нейрофизиологическом тестировании [13]. С учетом этих сведений именно молекулярно-генетическое исследование становится наиболее надежным методом диагностики в семьях наблюдаемых больных и залогом эффективности медико-генетического консультирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автоматизированный генетический регистр «Наследственные моторно-сенсорные невропатии (АГР НМСН)». Свидетельство РФ об официальной регистрации базы данных № 2006620036 / Крупина Н.Б., Магжанов Р.В., Сайфуллина

- на Е.В., Кудрявцев А.А. — № 2005620295; заявл. 16.11. 2005; зарегистр. 16.01.2006.
2. Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Федотов В.П. и др. Клинико-генетический анализ наследственной моторно-сенсорной невропатии IX типа (НМСН IX) // Мед. генетика. — 2004. — №5. — С. 235—241.
3. Магжанов Р.В., Марданова А.К., Мурзабаева С.С., Байрамгулов Ф.М. Организация медико-генетической помощи населению Республики Башкортостан // Мед. вестн. Башкортостана. — 2011. — № 3. — С.40—45.
4. Сайфуллина Е.В., Магжанов Р.В., Гайсина Е.В. и др. Клинико-генетическая характеристика больных наследственной моторно-сенсорной невропатией IX в Республике Башкортостан // Мед. генетика. — 2011. — №6. — С.35—39.
5. Щагина О.А., Дадали Е.Л., Федотов В.П., Поляков А.В. Спектр мутаций в гене *MFN2* у больных наследственной моторно-сенсорной невропатией IА типа // Мед. генетика. — 2006. — № 9. — С.21—26.
6. Bienfait H.M., Baas F., Koelman J.H. et al. Phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 // Neurology. — 2007. — Vol. 68. — P. 1658—1667.
7. Braathen G.J., Sand J.C., Lobato A. et al. *MFN2* point mutations occur in 3.4% of Charcot-Marie-Tooth families. An investigation of 232 Norwegian CMT families // BMC Med. Genet. — 2010. — Vol. 11. — P. 48.
8. Calvo J., Funalot B., Ouvrier R.A. et al. Genotype-phenotype correlations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2 caused by mitofusin 2 mutations // Arch Neurol. — 2009. — Vol. 66. — P. 1511—1516.
9. Chung K.W., Kim S.B., Park K.D. et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (*MFN2*) mutations // Brain. — 2006. — Vol. 129. — P. 2103—2118.
10. De Jonghe P., Timmerman V., Broekhoven C.V. Workshop Participants. 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (Distal HMSN spinal CMT): 26—28 September 1997, Naarden, The Netherlands // Neuromusc. Disord. — 1998. — Vol. 8. — P. 426—431.
11. Engelfried K., Vorgerd M., Hagedorn M. et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A: novel mutations in the mitofusin 2 gene (*MFN2*) // BMC Med. Genet. — 2006. — Vol. 8. — P. 7—53.
12. Ionasescu V., Ionasescu R., Searby C. Correlation between connexin 32 gene mutations and clinical phenotype in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy // Am. J. Med. Genet. — 1996. — Vol. 63. — P. 486—491.
13. Lawson V.N., Graham B.V., Flanigan K.M. Clinical and electrophysiological features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene // Neurology. — 2005. — Vol. 65. — P. 197—204.
14. Misk A., Jiang S., Wegorzewska I. Mitofusin 2 is necessary for transport of axonal mitochondria and interacts with the Miro/Milton complex // J. Neurosci. 2010. — Vol. 30, 12. — P. 4232—4240.
15. Verhoeven K., Claeys K.G., Züchner S. et al. *MFN2* mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2 // Brain. — 2006. — Vol. 129. — P. 2093—2102.
16. Zhu D., Kennerson M.L., Walizada G. et al. Charcot-Marie-Tooth with pyramidal signs is genetically heterogeneous: families with and without *MFN2* mutations // Neurology. — 2005. — Vol. 65. — P. 496—497.
17. www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations
18. www.neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html