

GNE-миопатия (миопатия Нонаки)

Г.Е. Руденская, А.Л. Чухрова, О.П. Рыжкова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

GNE-миопатия (миопатия Нонаки) — редкая рецессивная мышечная дистрофия, связанная с участвующим в синтезе сиаловой кислоты геном GNE. Типичны начало на 3-м десятилетии с дистальной слабости ног и рук, постепенное распространение на проксимальные мышцы, развитие тяжелой генерализованной миопатии с утратой ходьбы через 10–20 лет после начала. Методы экзомного секвенирования принципиально расширили возможности диагностики этой и других редких наследственных болезней. Описан случай GNE-миопатии с началом в 26 лет, длительным диагностическим поиском и диагнозом, установленным через 12 лет. Полноэкзомное секвенирование с последующей верификацией секвенированием по Сэнгеру выявило компаунд-гетерозиготность по ранее не описанным мутациям GNE: c.787delA (p.Met263CysfsTer4) и c.2005G>T (p.Ala669Ser). Обсуждается дифференциальная диагностика, представлен обзор литературы.

Ключевые слова: GNE-миопатия, миопатия Нонаки, ген GNE, новые мутации, полноэкзомное секвенирование.

Адрес для корреспонденции: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1, ФГБНУ МГНЦ. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Руденская Г.Е.

Для цитирования: Руденская Г.Е., Чухрова А.Л., Рыжкова О.П. GNE-миопатия (миопатия Нонаки). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 85–90.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.11

GNE myopathy (Nonaka myopathy)

Galina E. Rudenskaya, Alena L. Chukhrova, Oksana P. Ryzhkova

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

GNE myopathy (Nonaka myopathy) is a rare recessive muscular dystrophy associated with the GNE gene, which is involved in sialic acid synthesis. Typical onset is in the third decade of life with distal weakness of the arms and legs, gradually progressing to the proximal muscles, along with severe generalized myopathy and loss of ambulation usually occurring 10–20 years after disease onset. Exome sequencing methods have greatly increased the possibility of diagnosis of this and other rare hereditary diseases. A case of GNE myopathy with onset at 26 years of age and a prolonged search for a diagnosis, which was finally made after 12 years, is presented. Whole exome sequencing with subsequent Sanger sequencing verification found compound heterozygosity of the GNE mutations not previously described: c.787delA (p.Met263CysfsTer4) and c.2005G>T (p.Ala669Ser). Differential diagnosis and a literature review are presented.

Keywords: GNE myopathy, Nonaka myopathy, GNE gene, new mutations, whole exome sequencing.

For correspondence: 115522, Russia, Moscow, Moskvorechye str., 1. Research Centre for Medical Genetics. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Rudenskaya G.E.

For citation: Rudenskaya G.E., Chukhrova A.L., Ryzhkova O.P. [GNE myopathy (Nonaka myopathy)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 85–90. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.11

Введение

GNE-миопатия (GNE-M; OMIM #605820) — редкая ауто-сомно-рецессивная дистальная мышечная дистрофия (МД), вызываемая мутациями гена *GNE*. Болезнь, выделенная в начале 1980-х гг., имела разные названия, отражающие историю ее описания, патоморфологическую картину, клинические особенности: миопатия Нонаки (по имени японского невролога I. Nonaka), дистальная миопатия с обранными вакуолями, наследственная миопатия с мышечными включениями 2-го типа, миопатия без поражения четырехглавых мышц [1–3]. После идентификации в 2001 г. гена *GNE* [4] была установлена генетическая общность этих форм [5]. В OMIM¹ основным остается

название «миопатия Нонаки», но в 2014 г. международный консорциум исследователей принял решение об использовании единого термина «GNE-M» [5–7]. Это отражает общую тенденцию в номенклатуре наследственных болезней: переход от описательных названий и эпонимов к обозначениям по причинному гену.

Ген *GNE* участвует в синтезе сиаловой кислоты (СК). Попытки лечения GNE-M препаратами СК повысили интерес к этой форме.

Болезнь чаще начинается на 3-м десятилетии с дистальной слабости ног и рук, обычно процесс имеет восходящее течение с развитием тяжелой генерализованной миопатии. На разных стадиях клиническая картина качественно различается, что затрудняет диагностику. Методы высоко-

¹ OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

производительного секвенирования (MPS: Massive Parallel Sequencing), в частности, полноэкзомное секвенирование (WES: Whole Exome Sequencing) принципиально изменили возможности диагностики редких наследственных болезней, включая GNE-M. Новые наблюдения расширили представления о клинической картине болезни. В данной статье представлен случай GNE-M, диагностированной методом WES, с предшествующим долгим диагностическим поиском.

Клинический случай

Больной Р., житель Твери, впервые обратился в консультативный отдел МГНЦ в 27 лет (2007 г.) с жалобой на изменение походки, подозрением на наследственную моторно-сенсорную нейропатию (НМСН). Семейный анамнез не отягощен, родители — русские, уроженцы Твери, не состоят в кровном родстве; sibсов нет; дочь 3 лет здорова. В детстве и юности развивался обычно, занимался спортом. Около 8 мес назад заметил похудание голеней S>D, при ходьбе стал спотыкаться, в последнее время начали худеть кисти. При электронноймиографии (ЭНМГ) выявлены признаки аксональной полинейропатии.

Первый осмотр: черепно-мозговая иннервация без патологии; форма стоп обычная, нетяжелый периферический тетрапарез: легкая гипотрофия голеней S>D и кистей S=D, рефлексы с рук снижены, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют; умеренная дистальная гипестезия («перчатки» и «высокие носки»); негрубо паретическая походка; координация не нарушена. Клиническая картина соответствовала аксональной НМСН (НМСН 2 типа), причины негенетической полинейропатии отсутствовали. Возможности ДНК-диагностики НМСН 2 типа в МГНЦ были ограниченными; исключив частую мутацию в гене *MFN2*, ответственном за НМСН 2А типа, мы подтвердили диагноз НМСН 2 типа клинически. Активность креатинфосфокиназы (КФК) мы и другие врачи не исследовали (что оказалось ошибкой).

Больной повторно обратился в наш отдел лишь через 7 лет, в 33 года (2014 г.). За прошедшее время болезнь не только значительно прогрессировала, но симптоматика качественно изменилась: наряду с нарастанием дистальной слабости, с 29–30 лет развивалась выраженная проксимальная слабость ног и рук. Был инвалидизирован, не работал, вне помещения ходил с опорой, при падении не мог встать. Обследован в ряде неврологических учреждений Москвы, неоднократно выявлен высокий уровень КФК: 900–1775 Ед/л. Данные ЭНМГ были разноречивы: выявляли нейрональный, невальный (аксональный), мышечный уровни поражения. Кроме НМСН предполагали спинальную амиотрофию III типа и конечностно-поясную (КП) МД. В тот период в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ исключили делеции гена *SMN*, ответственного за спинальную амиотрофию I–IV типов, и частые мутации генов *CPN3* и *FKRP*, вызывающих КП МД типов 2А и 2I соответственно.

Второй осмотр: раннее облысение (семейная черта); в неврологическом статусе: глазодвигательные, мимические и бульбарные мышцы по-прежнему не поражены; на фоне общей гипотрофии локальные участки мышечной атрофии на плечах и латеральной поверхности бедер, атрофия мышц тенара; грубый диффузный миопатический синдром: гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, одновременный подъем рук — до 30°, порознь — до 50°, сила

в кистях резко снижена; в положении лежа не может приподнять ноги, в стопах сохранены только движения пальцев; арефлексия рук и ног; дистальная гипестезия, отмеченная ранее (не только нами; указана в выписке) отсутствует; из положения лежа садится с поворотом на бок, походка грубо паретико-миопатическая.

На этом этапе не вызывала сомнений мышечная природа болезни (высокий уровень КФК исключал редкие НМСН с вовлечением проксимальных мышц), но течение — начальное дистальное поражение с быстрым развитием тяжелой проксимальной миопатии — было нетипичным как для КП МД, так и для ряда дистальных МД. Определением α -глюкозидазы в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ исключили позднюю болезнь Помпе, сходную с КП МД. Учитывая редкие случаи ламинопатий с сочетанием миопатии и аксональной полинейропатии, провели поиск мутаций гена *LMNA*, которые не были найдены. Диагноз остался неустановленным.

При третьем обращении в 37 лет отмечено дальнейшее прогрессирование: в течение 6 мес больной не ходил, передвигался в коляске; качественно симптоматика не изменилась. Семья была настроена на проведение WES. Предварительно анализом ДНК исключили миотоническую дистрофию I-го типа, не выявляемую этим методом.

При WES в гене *GNE* были найдены две ранее не описанные мутации в гетерозиготном состоянии: делеция одной пары нуклеотидов с.787delA (p.Met263CysfsTer4) в экзоне 4, приводящая к сдвигу рамки считывания и появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 267 кодоне, и миссенс-мутация с.2005G>T (p.Ala669Ser) в экзоне 11. По совокупным данным алгоритмов предсказания патогенности мутации расценены как вероятно патогенные. При семейном секвенировании по Сэнгеру обе мутации найдены у больного, мутация с.787delA в гетерозиготном состоянии — у отца, с.2005G>T — у матери. Клиническая картина соответствовала GNE-M, таким образом, диагноз был установлен через 12 лет после начала болезни. Семье разъяснили низкий риск болезни для дочери.

Узнав о разработке терапии GNE-M, больной активно выяснял возможности лечения. В то время появились публикации о неэффективности препаратов СК [8]. Мы связались с руководителем клинических испытаний компании «Ultragenyx Pharmaceutical Inc.» проф. Z. Argov, подтвердившим эту информацию, и передали ее больному. Он не оставил планов начать лечение и установил контакты с врачами в США, где испытания (II фаза) продолжаются и где действует фонд поддержки больных GNE-M². В начале 2019 г. больной просил нас прокомментировать свой анализ: содержание СК в крови, исследованное по рекомендации американских врачей для подбора дозы препарата, оказалось, вопреки его ожиданиям, не сниженным, а немного повышенным: 3,3 мМоль/л (N 1,6–2,7). Мы повторно ответили, что содержание СК в крови и моче не считают биохимическим маркером GNE-M, а эффект препаратов СК не доказан.

Это наблюдение GNE-M было первым в нашей клинической практике, но лаборатория ДНК-диагностики уже располагала двумя случаями, позже был диагностирован еще один.

² <https://www.facebook.com/NDF.HBMD>

Обсуждение

GNE-M под разными названиями появилась в группе дистальных миопатий и в зарубежной литературе почти 40 лет назад. В 1981 г. I. Nonaka и соавт. [1] наблюдали трех больных из двух неродственных японских семей с предположительно аутосомно-рецессивной дистальной миопатией, характеризовавшейся началом в молодости, преимущественным поражением большеберцовых мышц, быстрым прогрессированием, умеренным повышением уровня КФК и «обрамленными» вакуолями в мышечном биоптате. В 1984 г. Z. Argov и R. Yağom [2] описали дистальную миопатию с «обрамленными» вакуолями в 4 семьях евреев иранского происхождения: возраст начала варьировал от 20 лет до середины 4-го десятилетия, в течение 10–20 лет наступала тяжелая инвалидизация, отличительной особенностью была интактность четырехглавых мышц даже на поздней стадии болезни. В дальнейшем, особенно после идентификации гена *GNE* в расширившейся ближневосточной группе семей [3], появились описания из многих стран. Число наблюдений значительно возросло с появлением методов MPS.

Будучи редкой, GNE-M встречается повсеместно. Расчет по частотам аллелей в трех MPS-базах определяет распространенность в мире как 0,4–2,1 /100 тыс. [9]. Реальные цифры ниже, например, в Новой Зеландии всего 0,005/100 тыс. [10]. Есть несколько очагов накопления, связанных с эффектом основателя. Наиболее известен ближневосточный — у евреев не только иранского, но и другого ближневосточного происхождения, а также у арабов; все эти случаи связаны с мутацией p.Met712Thr, возраст которой составляет около 1300 лет [11, 12]. Другой очаг — цыганская община Болгарии: частота 1:500 новорожденных (мутация p.Ple18Thr) [13]. Повышенная распространенность за счет «местных» мутаций выявлена в Японии (p.Asp207Val и p.Val603Leu) [14], Великобритании и Северной Ирландии (p.Ala662Val и p.Asp409Tyr) [15], Индии (p.Val727Met) [6].

Клиническая картина большинства случаев сходна. Типично начало на 3-м десятилетии (как у нашего больного), но может быть более поздним и более ранним. Первым симптомом обычно бывает дистальная слабость ног (в основном страдает передняя группа мышц голени), вскоре присоединяется дистальная слабость рук. Как правило, со временем процесс распространяется на икроножные мышцы и проксимальные мышцы ног (мышцы таза, задней поверхности бедер), а также проксимальные мышцы рук; сохранность четырехглавых мышц, отмеченная в первых наблюдениях, — характерная особенность; также обычно не страдают дельтовидные мышцы. Ранних контрактур нет. Течение неуклонно прогрессирующее, ходьба утрачивается через 10–20 лет после начала [6, 14, 16–19] (в нашем случае — через 11 лет). Риск дыхательной недостаточности у ходячих больных не повышен, в поздней стадии могут появиться трудности дыхания; поражение сердца нетипично [16]. КФК повышена умеренно, при далеко зашедшей болезни с выраженной атрофией мышц может снизиться вплоть до нормы. ЭНМГ выявляет первично мышечные изменения, иногда сходные с характерными для активного миозита [20–23], в отдельных случаях регистрируется спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и острых волн [19]. МРТ мышц соответствует клинике: начальное поражение дистальных мышц, особенно передних мышц голени, с последующим проксимальным распространением, обычно без вовлечения четырехглавой мышцы [15,

16, 24]. У большинства больных (не у всех) в мышечном биоптате при окраске гематоксилином и эозином или по Гомори выявляются вакуоли с красным «обрамлением» и включения в микротрубочках и микрофиламентах без признаков воспаления. Диагностическая роль мышечной биопсии сейчас уменьшилась.

О. Pogoryelova и соавт. [6] провели анкетирование в международном регистре GNE-M, включающем 150 больных из 26 стран, в основном Ирана, Италии, Южной Кореи, США, Великобритании и Индии. Средний возраст группы с равным соотношением полов составил 39 лет (20–74 года). В 85% случаев болезнь началась в 20–40 лет (средний возраст — 28 лет), в 11% — до 20 лет, в 4% — после 40; самым поздним было начало в 50 лет, самым ранним субклиническим проявлением — медленный бег с 3 лет. Все больные отметили слабость ног, 90% — слабость рук, присоединяющуюся в среднем на 4 года позже, почти четверть — трудность сидения без опоры, смены положения (например, в постели), более половины — мышечные спазмы и подергивания, 46% — миалгию. Довольно рано требовались ортезы. Средний срок от начала болезни до утраты ходьбы (потребности в кресле) составил 12 лет. Мышечная биопсия была проведена у большинства больных; 52 морфологических наблюдения, доступных для анализа, подтверждали типичность «обрамленных вакуолей», самое раннее и выраженное поражение передней большеберцовой мышцы и сохранность четырехглавых мышц даже на поздних стадиях. Все случаи были подтверждены анализом ДНК, за средним 5-летним интервалом между началом и ДНК-верификацией стоял разброс от нескольких месяцев до 29 лет, спектр предшествующих диагнозов был очень широким.

При общих типичных признаках описано клиническое разнообразие [14, 16, 25]. В некоторых случаях слабость остается дистальной на протяжении всей болезни. Атипично легкой была картина у 48-летней кореянки: только односторонний степпаж с 46 лет [26]. У 4–5% в процесс вовлечены четырехглавые мышцы [27]. Возможно начало с проксимальных мышц ног, имитирующее КП МД [28]. В отдельных случаях выражено поражение аксиальных мышц с болями в спине [29–31]. У одного больного первым симптомом была слабость мышц брюшной стенки [32]. Атипичное начало — с асимметричной дистальной миопатии рук (слабость сжмания левой кисти, атрофия и фиброзо-жировое замещение при МРТ мышц-сгибателей лезвого предплечья) — имело место у больного — врача-эндоскописта; вероятна роль чрезмерной профессиональной нагрузки на эти мышцы [33]. Описаны случаи манифестации или заметного ухудшения во время беременности, что может быть связано с увеличением потребности в СК [31, 34, 35].

Ген *GNE* (уридил-трифосфат-N-ацетил-2-эпимеразы/N-ацетил-маннозоаминкиназы) включает 13 экзонов и вызывает также сиалурию (OMIM #269921) — очень редкую доминантную болезнь обмена веществ с иной клинической картиной. При фенотипе GNE-M зарегистрировано более 150 мутаций [6, 9], преимущественно миссенс-мутации (как одна из аллельных мутаций у нашего больного). Мутации локализованы в доменах эпимеразы или киназы (при сиалурии — только в домене эпимеразы). Не описаны случаи с обеими нонсенс-мутациями и обеими мутациями со сдвигом рамки считывания: очевидно, в раннем развитии требуется определенная остаточная активность белка GNE [6]. Ряд мутаций найден в единичных семьях (в нашем наблюдении обе аллельные мутации — новые), ряд — неод-

нократно, в частности, связанные с эффектом основателя. В материале международного регистра выявлено 58 мутаций (50 — миссенс-мутации), из них 6 самых частых — более чем в 60% аллелей [6]. Для некоторых мутаций показана связь с фенотипом. Отмечено более тяжелое течение при гомозиготности по мутациям в домене киназы, чем при локализации аллельных мутаций в разных доменах гена [36]. Частая в Японии мутация p.Asp207Val в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии ассоциирована с более поздним началом и меньшей тяжестью — в отличие от другой «японской» мутации p.Val603Leu [14, 26]. «Английская» мутация p.Ala662Val предрасполагает к более раннему началу и быстрому прогрессированию, чем «индийская» p.Val727Met [6]. Вместе с тем описаны меж- и внутрисемейные клинические различия у больных с идентичным генотипом [6, 11, 14, 27].

Белок GNE катализирует два первых этапа синтеза N-ацетилнейраминаовой кислоты (СК), белок полной длины экспрессируется в печени, слюнных железах, слизистой кишечника, укороченная форма (без экзона 4) — преимущественно в скелетных мышцах. Нарушение обмена СК — важный, но не единственный патогенетический механизм GNE-M. Исследования показывают снижение синтеза СК при GNE-M, патофизиология которого требует выяснения [19, 38]. В частности, снижено сиалилирование молекул нейрональной клеточной адгезии в сыворотке больных [37], но этот сложный анализ не нашел практического применения, а содержание СК в крови и моче не имеет диагностического значения. GNE-M активно изучается на экспериментальных моделях: *in vitro*, у мышей, у рыбок данио [7].

В последние годы несколько фармацевтических фирм и исследовательских групп разрабатывали лечение, направленное на восполнение дефицита СК [7, 38–40]. Использовали препараты СК или ее предшественника — N-ацетил-D-маннозоамина. Были получены некоторые положительные данные, но в целом эффективность не доказана. Отдельные испытания (2-я фаза) продолжаются, часть прекращена за отсутствием перспектив. Также не доказана целесообразность диеты, обогащенной СК (молочные продукты) [7]. На сегодняшний день специфичной терапии GNE-M нет [7, 8].

Генетическое консультирование чаще заключается в прогнозе для детей больных, риск болезни у дочери волновал и семью Р. Как при всех аутосомно-рецессивных болезнях, этот риск низкий (кроме родственных браков, когда вероятно носительство у здоровых супругов). Риск для sibсов больных — 25%, при их желании возможна доклиническая ДНК-диагностика.

GNE-M принадлежит к дистальным МД. Большинство форм, входящих в эту группу, редки и меньше известны врачам, чем проксимальные (исключение — миотоническая дистрофия 1-го типа, хотя и эта, одна из самых частых МД, имеющая характерную многосимптомную картину, не всегда своевременно распознается). Дистальный пара-/тетрапарез в представлении невролога, скорее, ассоциируется с полинейропатией, которую предполагали у нашего больного и которой соответствовали дистальная гипестезия и данные ЭНМГ в начале болезни. Причина гипестезии не ясна (функциональная?), клинические, морфологические и электрофизиологические признаки полинейропатии при GNE-M не описаны; трактовка ранних данных ЭНМГ у больного могла быть ошибочной.

Выявленный позже высокий уровень КФК и восходящее распространение слабости направили диагностику в русло МД, но диагноз GNE-M установили только через годы. Больной обращался к нам с большими перерывами, продолжая обследование в других учреждениях. Вероятно, квалифицированная биопсия позволила бы предположить GNE-M раньше, но возможности патоморфологической диагностики мышечных болезней в России, особенно у взрослых, ограничены, а ДНК-верификация, необходимая для диагноза GNE-M [6], в нашей и других российских лабораториях ДНК-диагностики до внедрения MPS была невозможна: таргетная диагностика этой болезни не проводилась. Что касается характерной интактности четырехглавых мышц, то при втором осмотре больного мы отметили атрофию латеральных (не передних) мышц бедра, но не придали этому диагностического значения; в выписках детальная топография миопатии не описана. Наличие этого признака не уточнено: после установления диагноза наши контакты с иногородним больным были заочными.

Восходящий миопатический процесс характерен не только для GNE-M, но и для ряда других дистальных МД, в частности, МД Миоши 1-го типа (ген DYSF) и 3-го типа (ген ANO5). Пример — наше наблюдение МД Миоши 1-го типа в казахской семье. У 27-летнего пробанда болезнь началась в 20 лет с дистальной слабости ног и расценивалась как НМСН, пока не выявили очень высокий уровень КФК: более 6000 Ед/л. На момент обращения в МГНЦ слабость ног была генерализованной, больной ходил с трудом, но без опоры, не мог встать на носки; слабость рук оставалась дистальной. При WES выявили компаунд-гетерозиготность по ранее описанной и новой мутациям DYSF; начальная стадия болезни диагностирована у 23-летней сестры. Очень высокий уровень КФК типичен для МД Миоши. Еще одно клиническое отличие от НМСН и GNE-M, помогающее в дифференциальной диагностике уже при осмотре, — преимущественное поражение задних мышц голени (икроножной и камбаловидной) с невозможностью ходьбы на носках.

Наш случай GNE-M демонстрирует сложность дифференциальной диагностики (даже характера нервно-мышечного поражения) и иллюстрирует диагностическую ценность WES. Однако надо учитывать его существенные ограничения. В диагностике многих нервно-мышечных и других наследственных нервных болезней панельная MPS и WES неинформативны. Не выявляются динамические мутации (т.е. хорея Гентингтона, почти все случаи миотонической дистрофии 1-го и 2-го типов, бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди, окулофарингеальной мышечной дистрофии, болезни Фридрейха, миоклонус-эпилепсии Унферрихта–Лундборга), крупные перестройки генов (большинство случаев МД Дюшенна/Беккера, НМСН 1А типа, нейропатии с подверженностью параличам от сдавления, спинальной амиотрофии I–IV типов, лице-лопаточно-плечевой МД, часть случаев большинства других наследственных нервных болезней). Клиническая диагностика остается основной и до анализов ДНК, и при трактовке их результатов.

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

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России.
This work was carried out as part of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia.*

Список литературы / References

1. Nonaka I., Sunohara N., Ishiura S., Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981; 51: 141–155. DOI: 10.1016/0022-510x(81)90067-8. PMID: 7252518.
2. Argov Z., Yarom R. «Rimmed vacuole myopathy» sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* 1984; 64: 33–43. DOI: 10.1016/0022-510x(84)90053-4. PMID: 6737002.
3. Eisenberg I., Avidan N., Potikha T. et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001; 29: 83–87. DOI: 10.1038/ng178. PMID: 11528398.
4. Nishino I., Noguchi S., Murayama K. et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 2002; 59: 1689–1693. DOI: 10.1212/01.wnl.0000041631.28557.c6. PMID: 12473753.
5. Huizing M., Carrillo-Carrasco N., Malicdan M.C. et al. GNE myopathy: new name and new mutation nomenclature. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 387–389. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.004. PMID: 24685570.
6. Pogoryelova O., Cammish P., Manbach H. et al. Phenotypic stratification and genotype–phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: first report from the GNE myopathy disease monitoring program, registry portion. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 58–168. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.001. PMID: 29305133.
7. Pogoryelova O., González Coraspe J., Nikolenko N. et al. GNE myopathy: from clinics and genetics to pathology and research strategies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 70. DOI: 10.1186/s13023-018-0802-x. PMID: 29720219.
8. Marion S., Béhin A., Attarian S. [GNE myopathy: proven failure of sialic acid supplementation... what's next?]. *Med Sci (Paris)* 2017; 33 (Hors série n°1): 55–56. DOI: 10.1051/medsci/201733s111. PMID: 29139388. (In French.)
9. Celeste F.V., Vilboux T., Ciccone C. et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat* 2014; 35: 915–926. DOI: 10.1002/humu.22583. PMID: 24796702.
10. Theadom A., Rodrigues M., Poke G. et al. A nationwide, population-based prevalence study of genetic muscle disorders. *Neuroepidemiology* 2019; 52: 128–135. DOI: 10.1159/000494115. PMID: 30661069.
11. Argov Z., Mitrani-Rosenbaum S. GNE myopathy: two clusters with history and several founder mutations. *J Neuromuscul Dis* 2015; 2(s2): S73–S76. DOI: 10.3233/JND-150087. PMID: 27858758.
12. Alrohaif H., Pogoryelova O., Al-Ajmi A. et al. GNE myopathy in the bedouin population of Kuwait: genetics, prevalence, and clinical description. *Muscle Nerve* 2018; 58: 700–707. DOI: 10.1002/mus.26337. PMID: 30192030.
13. Chamova T., Guergueltcheva V., Gospodinova M. et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 713–718. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.004. PMID: 26231298.
14. Cho A., Hayashi Y.K., Monma K. et al. Mutation profile of the GNE gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 914–917. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305587. PMID: 24027297.
15. Chaouch A., Brennan K.M., Hudson J. et al. Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1359–1365. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306314. PMID: 24695763.
16. Mori-Yoshimura M., Oya Y., Yajima H. et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 380–386. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.02.008. PMID: 24656604.
17. Haghighi A., Nafissi S., Qurashi A. et al. Genetics of GNE myopathy in the non-Jewish Persian population. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 243–251. DOI: 10.1038/ejhg.2015.78. PMID: 25966635.
18. Nalini A., Gayathri N., Dawn R. Distal myopathy with rimmed vacuoles: report on clinical characteristics in 23 cases. *Neurol India* 2010; 58: 235–241. DOI: 10.4103/0028-3886.63804. PMID: 20508342.
19. Nishino I., Carrillo-Carrasco N., Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 385–392. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307051. PMID: 2500214.
20. Diniz G., Secil Y., Ceylaner S. et al. GNE myopathy in Turkish sisters with a novel homozygous mutation. *Case Rep Neurol Med* 2016; 8647645. DOI: 10.1155/2016/8647645. PMID: 27298745.
21. Das B., Goyal M.K., Bhatkar S.R. et al. Hereditary inclusion body myopathy: a myopathy with unique topography of weakness, yet frequently misdiagnosed: case series and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19: 119–122. DOI: 10.4103/0972-2327.167709. PMID: 27011643.
22. Krause S., Schlotter-Weigel B., Walter M.C. et al. A novel homozygous missense mutation in the GNE gene of a patient with quadriceps-sparing hereditary inclusion body myopathy associated with muscle inflammation. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 830–834. DOI: 10.1016/s0960-8966(03)00140-8. PMID: 14678807.
23. Tarnopolsky M.A., Hatcher E., Shupak R. Genetic myopathies initially diagnosed and treated as inflammatory myopathy. *Can J Neurol Sci* 2016; 43: 381–384. DOI: 10.1017/cjn.2015.386. PMID: 26911292.
24. Tasca G., Ricci E., Monforte M. et al. Muscle imaging findings in GNE myopathy. *J Neurol* 2012; 259: 1358–1365. DOI: 10.1007/s00415-011-6357-6. PMID: 22231866.
25. Boyden S., Duncan A., Estrella E. et al. Molecular diagnosis of hereditary inclusion body myopathy by linkage analysis and identification of a novel splice site mutation in GNE. *BMC Med Genet* 2011; 12: 87. DOI: 10.1186/1471-2350-12-87. PMID: 21708040.
26. Choi Y., Park S., Yi Y., Kim K. Novel mutation of the GNE gene presenting atypical mild clinical feature: a Korean case report. *Ann Rehabil Med* 2015; 39: 494–497. DOI: 10.5535/arm.2015.39.3.494. PMID: 26161358.
27. Argov Z. GNE myopathy: a personal trip from bedside observation to therapeutic trials. *Acta Myol* 2014; 33: 107–110. PMID: 25709382.
28. Park Y., Kim H., Choi E. et al. Limb-girdle phenotype is frequent in patients with myopathy associated with GNE mutations. *J Neurol Sci* 2012; 321: 77–81. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.061. PMID: 22883483.
29. Li J., Panagiotakis G., Shaparin N., Kim S. An unusual pattern of muscular atrophy in a case of GNE myopathy presenting with low back pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2019; 98: e54. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001054. PMID: 30277914.
30. Park J., Shin J., Park J. GNE myopathy with prominent axial muscle involvement. *J Clin Neurol* 2018; 14: 580–582. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.4.580. PMID: 30198236.
31. Soule T., Phan C., White C. et al. GNE myopathy with novel mutations and pronounced paraspinal muscle atrophy. *Front Neurol* 2018; 9: 942. DOI: 10.3389/fneur.2018.00942. PMID: 30467490.
32. Barel O., Kogan E., Sadeh M. et al. Abdominal muscle weakness as a presenting symptom in GNE myopathy. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 316–317. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.122. PMID: 30401567.
33. de Dios J., Shrader J., Joe G. et al. Atypical presentation of GNE myopathy with asymmetric hand weakness. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 1063–1067. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.07.006. PMID: 25182749.
34. Grandis M., Gulli R., Cassandrini D. et al. The spectrum of GNE mutations: allelic heterogeneity for a common phenotype. *Neurol Sci* 2010; 31: 377–380. DOI: 10.1007/s10072-010-0248-y. PMID: 20300792.
35. Sim J.E., Hong J.M., Suh G.I. et al. A case of GNE myopathy presenting a rapid deterioration during pregnancy. *J Clin Neurol* 2013; 9: 280–282. DOI: 10.3988/jcn.2013.9.4.280. PMID: 24285971.
36. Mori-Yoshimura M., Monma K., Suzuki N. et al. Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci* 2012; 318: 100–105. DOI: 10.1016/j.jns.2012.03.016. PMID: 22507750.
37. Valles-Ayoub Y., Esfandiari S., Sinai P. et al. Serum neural cell adhesion molecule is hyposialylated in hereditary inclusion body myopathy. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 313–317. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0146. PMID: 22085395.
38. Carrillo N., Malicdan M., Huizing M. GNE myopathy: etiology, diagnosis, and therapeutic challenges. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 900–914. DOI: 10.1007/s13311-018-0671-y. PMID: 30338442.
39. Argov Z., Caraco Y., Lau H. et al. Aceneuramic acid extended release administration maintains upper limb muscle strength in a 48-week study of subjects with GNE myopathy: results from phase 2, randomized controlled study. *J Neuromuscul Dis* 2016; 3: 49–66. DOI: 10.3233/JND-159900. PMID: 27854209.
40. Xu X., Wang A., Latham L. et al. Safety, pharmacokinetics and sialic acid production after oral administration of N-acetylmannosamine (ManNAc) to subjects with GNE myopathy. *Mol Genet Metab* 2017; 122: 126–134. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.04.010. PMID: 28641925.

Поступила / Received 14.03.2019

Принята в печать / Accepted 11.10.2019

Информация об авторах: Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., г.н.с. научно-консультативного отдела, ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;
Чухрова Алена Львовна — к.м.н., с.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;
Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия.

Information about the authors: Galina E. Rudenskaya, D. Sci. (Med.), principal researcher, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
Alena L. Chukhrova, PhD (Med.), senior researcher, DNA diagnostic laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
Oksana P. Ryzhkova, PhD (Med.), leading researcher, DNA diagnostic laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia.