

# POLR3A 复合杂合突变致髓鞘化低下性脑白质营养不良 7 型的遗传学分析

王一丹,杨亚亚,杜润璇,高健

(河北省人民医院生殖遗传科,河北 石家庄 050051)

关键词:髓鞘化低下性脑白质营养不良 7 型;POLR3A 基因;剪接突变;错义突变;全外显子组测序

中图分类号:R715.5

文献标志码:B

髓鞘化低下性脑白质营养不良(hypomyelinating leukodystrophy, HLD)是中枢神经系统髓鞘形成障碍引起的以脑白质发育不良为特征的一类遗传性疾病<sup>[1]</sup>。目前已报道的HLD达20余种<sup>[2]</sup>,其中一种由POLR3A基因突变所致,为HLD7型(hypomyelinating leukodystrophy type 7, HLD7),属RNA聚合酶III(RNA polymerase III, pol III)相关性脑白质营养不良家族,遵循常染色体隐性遗传<sup>[3]</sup>。该病多于婴幼儿期起病,临床表现为发育落后、肌张力改变、共济失调、牙齿发育异常和内分泌功能障碍等。头颅MRI的典型特征为髓鞘化低下、脑白质T<sub>2</sub>加权像高信号<sup>[4-7]</sup>。该病较为罕见,迄今为止全球报道100余例<sup>[8]</sup>,为提高临床医师对本病的认识,现报告河北省人民医院收治的1例HLD7患儿及其家系,应用全外显子测序对先证者及其父母进行基因检测,Sanger测序对先证者家系进行验证,以期丰富POLR3A基因变异谱,为本病的遗传咨询提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2023年在河北省人民医院生殖遗传科因生育过HLD7患儿行遗传咨询的1个家系。先证者2017年5月出生,出生后3个月余生长发育良好,出生后5个月无明显诱因出现运动发育倒退、肌张力高及喉骨软化,2岁余因反复肺炎夭折。先证者母亲无不良嗜好,无致畸物质接触史,孕期NT、四

维等均未见异常。先证者父母非近亲婚配。

### 1.2 方法

本研究经河北省人民医院伦理委员会批准(编号:2024-LW-041),受检者均签署基因检测知情同意书(先证者由其监护人代签)。先证者出生后8个月时(2018年)抽取其外周血送至信诺佰世医疗投资有限公司(北京)行全外显子组测序,同时抽取其父母外周血做了位点验证。先证者父母于2023年就诊于我科行遗传咨询,为了进一步完善先证者家系情况,抽取先证者父系家族成员(先证者祖父、祖母和叔叔)外周血送至福建福君基因生物科技有限公司(福州)行Sanger测序。

#### 1.2.1 基因组DNA提取

2018年1月抽取先证者及其父母静脉血各5 mL置于EDTA-K2抗凝管中,采用血液基因组DNA提取试剂盒提取静脉血标本中的基因组DNA。2023年11月抽取先证者父系家族成员(祖父、祖母和叔叔)静脉血各5 mL置于EDTA-K2抗凝管中,采用血液基因组DNA提取试剂盒提取静脉血标本中的基因组DNA。

#### 1.2.2 全外显子组测序

以受检者血液基因组DNA为检测材料,将DNA片段化、连接接头、扩增纯化,使用SeqCap EZ MedExome Kit(Roche NimbleGen)捕获并富集人类全部基因的外显子区域及相邻内含子区域的DNA,使用高通量测序仪(Illumina)进行突变检测。平均测序深度约为121.13X,20X覆盖度为97.254%。测

序数据采用 NextGene V2.3.4 软件与 UCSC hg19 人类参考基因组序列进行比对和鉴别遗传变异。

### 1.2.3 生物信息学分析

在 ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)、OMIM (<https://omim.org/>) 及 PubMed 数据库中对该突变进行检索。在 ESP 数据库 (<https://evs.gs.washington.edu/EVS/>)、千人数据库 (<https://www.1000genomes.org>)、ExAC 数据库 (<https://www.exac.broadinstitute.org>)、gnomAD 数据库 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) 中对突变行群体突变频率分析。应用 SWISS-MODEL 软件构建突变前后蛋白模型并分析其变化。应用 Mutation Taster (<https://www.mutationtaster.org/ChrPos.html>)、SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) 和 PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) 软件对该突变进行危害性预测。应用 UCSC 软件 (<http://genome-asia.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks>) 分析该基因编码蛋白序列在物质间的保守性。依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 相关指南对变异进行致病性评级分析。

### 1.2.4 Sanger 测序

应用 Primer v3.0 软件针对 *POLR3A* 基因 (NM\_007055.3) 验证位点设计特异性引物。正向引物 5'-TGTGTGGGAGTTGTGTGTTGGT-3', 反向引物 5'-ACCACTGCGTCATGTGTCTACA-3', 引物由福建福君基因生物科技有限公司 (福州) 合成。对先证者父系家族成员的基因组 DNA 样品进行 PCR 扩增并纯化 PCR 扩增产物, Sanger 测序验证。测序结果与 *POLR3A* 基因 (NM\_007055.3) 序列比对。

## 2 结果

### 2.1 临床资料分析

先证者,男,足月顺娩,出生质量 3 500 g,无窒息史。出生后 3 个月余发育良好,可抬头,能吃手,双下肢有蹬腿。出生后 5 个月无明显诱因出现运动发育倒退,表现为:抬头不稳,不会翻身,不会逗笑,不会呀呀学语,双手不能抓物,双下肢抖动。出生后 5 个月时体格检查:神志清楚,反应可,头围 43.5 cm,前囟已闭无隆起,双眼

可追光追物,呼吸急促,喉喘鸣明显,吸气三凹征 (+),喉骨软化,拉起时头后仰,俯卧位可抬头 45°,肘支撑前半身不稳定,四肢肌张力偏高,双侧膝腱反射存在,双侧 Babinski 征 (-)。出生后 5 个月时头颅 MRI 显示,髓鞘化稍显延迟,双侧额颞脑外间隙增宽,双侧苍白球稍长 T<sub>2</sub> 信号。出生后 8 个月复查头颅 MRI 显示,髓鞘化延迟,双侧额颞脑外间隙增宽,胼胝体膝部 T<sub>2</sub> 信号偏高,双侧内囊后肢及脑干背侧 T<sub>2</sub> 信号增高。出生后 8 个月行全外显子组测序显示:先证者 *POLR3A* 基因存在 c.1771-7C>G、c.1783T>C 和 c.1850T>C 突变。线粒体环基因检测:未发现明确致病变异。未予特殊治疗,行康复训练,效果欠佳。先证者 2 岁余因反复肺炎夭折。

### 2.2 基因检测结果及致病性分析

先证者及其父母全外显子组测序结果显示先证者 *POLR3A* 基因存在复合杂合突变:c.1771-7C>G 源自母亲;c.1783T>C (p.Trp595Arg) 和 c.1850T>C (p.Leu617Pro) 源自父亲 (图 1)。先证者父系家族成员 Sanger 测序结果显示:先证者父亲及祖父均携带 c.1783T>C 和 c.1850T>C 杂合突变,先证者祖母及叔叔均未携带此突变 (图 2)。先证者父亲的 1 对 *POLR3A* 基因分别遗传自先证者的祖父与祖母,故其携带的 c.1783T>C 和 c.1850T>C 突变应位于同 1 条 DNA 链上。

c.1771-7C>G 为剪接位点附近的内含子突变,可产生缺失外显子 13 和 14 或仅缺失外显子 14 的 2 种异常转录物,从而导致 Pol III  $\alpha$  亚基结构改变和功能丧失。该突变既往已有报道,Minnerop 等<sup>[9]</sup>通过对 618 例遗传性痉挛性截瘫和小脑性共济失调患者行全外显子测序,发现 3 个独立家系的 5 例患者均携带 c.1771-7C>G 纯合突变。该突变在 ClinVar 数据库中有 17 次致病性收录、2 次可疑致病性收录、2 次临床意义未明性收录。gnomAD 数据库显示该突变在亚洲人群中突变频率为 0.000 089 15,千人数据库显示该突变在亚洲人群中突变频率为 0,可认为该突变在正常对照人群中发生频率极低。该突变在中国人群中的突变频率尚无相关数据统计,在中国知网和万方医学网仅检索到中南大学湘雅医院报道过 1 例 c.1771-7C>G 复合杂合突变患儿<sup>[8]</sup>。根据以上证据,将该剪接突变定义为致病性变异。

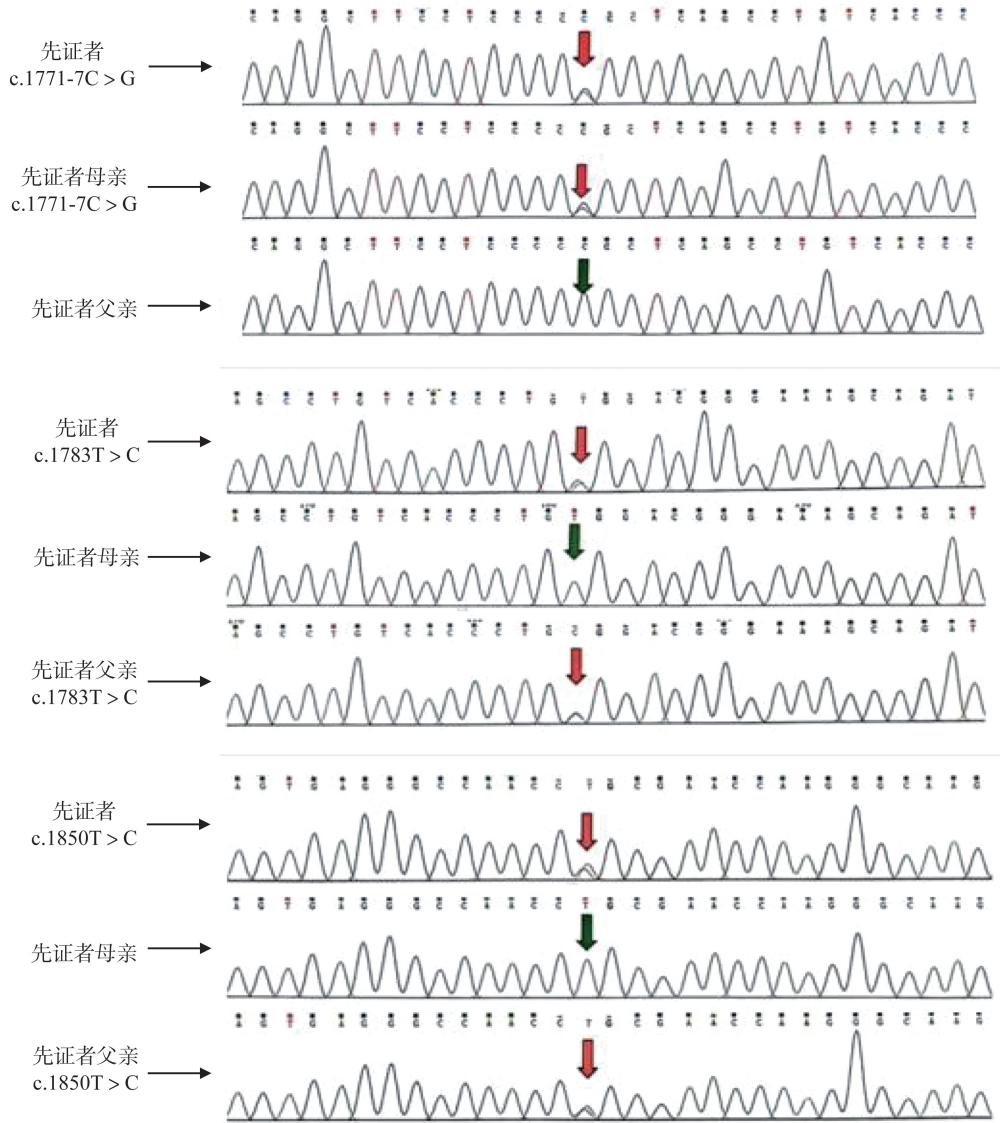


图1 全外显子组测序结果(红色箭头标记突变位点)

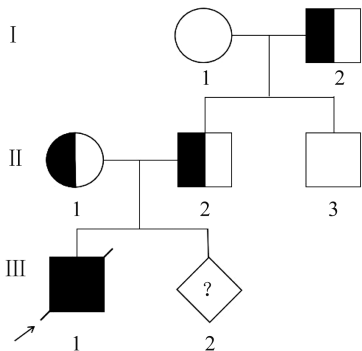


图2 家系图(I 2、II 2携带 c.1783T>C 和 c.1850T>C 杂合突变; II 1携带 c.1771-7C>G 杂合突变; III 1 为复合杂合突变)

c. 1783T > C (p. Trp595Arg) 和 c. 1850T > C (p.Leu617Pro) 均为发生于外显子 14 的错义突变, 使编码蛋白第 595 位的色氨酸变为精氨酸、第 617 位的亮氨酸变为脯氨酸。该突变在 ClinVar、OMIM

数据库以及 PubMed 中暂无报道, 为首次发现的突变, 因此该突变在亚洲人群、中国人群中的突变频率尚无相关数据统计。依据 ACMG 标准对其进行致病性分析: ①ESP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库中正常对照人群中未发现的变异 (PM2 中等); ②Mutation Taster、SIFT 和 PolyPhen2 均预测该变异有害 (PP3 支持), 初步判定为临床意义未明 (VUS) (PM2+PP3)。应用 SWISS-MODEL 分别构建正常蛋白模型和突变后蛋白模型 (图 3), 该突变使 RNA 聚合酶 III  $\alpha$  亚基局部结构发生改变从而影响其功能。应用 UCSC 分析该序列在物种间的保守性, 结果显示该位点在物种间高度保守 (图 4), 高度保守的位点发生突变则更可能致病。

综上, 发生于先证者 *POLR3A* 等位基因的突变均导致外显子 14 异常, 结合先证者已出现运动发育倒退等典型临床表现和髓鞘化延迟的头颅 MRI 改

变,推测先证者 *POLR3A* 基因该复合杂合突变致病的可能性大。

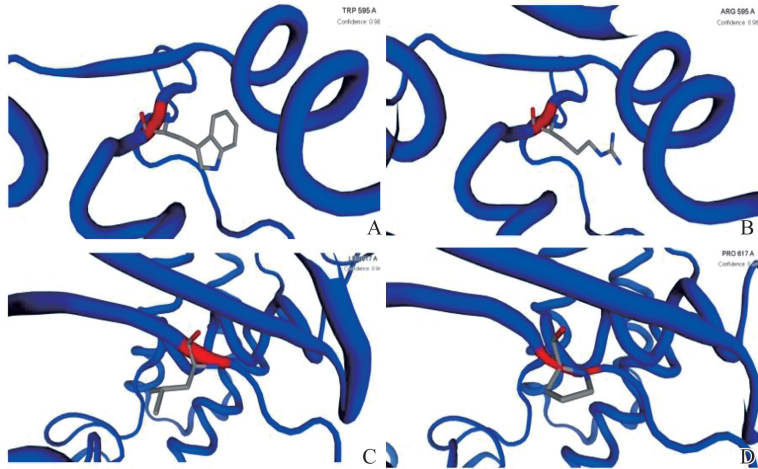


图 3 SWISS-MODEL 构建蛋白模型  
A、B:编码蛋白第 595 位的色氨酸变为精氨酸;C、D:编码蛋白第 617 位的亮氨酸变为脯氨酸。

c.1783T>C(p.Trp595Arg)

|    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 人  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 猴  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 鼠  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 小  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 狗  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 象  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 鸡  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 鹧  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 爪  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 蟾  | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |
| 斑马 | K | G | T | W | L | T | V | P | C | T | G | A | G | G |

c.1850T>C(p.Leu617Pro)

|    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 人  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 猴  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 鼠  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 小  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 狗  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 象  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 鸡  | G | K | T | R | L | N | A | K | V | P |
| 鹧  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 爪  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 蟾  | G | K | T | R | L | N | A | R | V | P |
| 斑马 | G | K | T | R | L | N | A | M | V | P |

图 4 突变位点保守性预测

### 3 讨论

*POLR3A* 基因定位于 10q22.3, 包含 31 个外显子, 与 *POLR3B*、*POLR1C*、*POLR3K* 基因共同编码 Pol III 的亚基<sup>[10]</sup>。Pol III 主要负责合成小的非编码 RNA (如 tRNAs、5S RNA、7SK RNA 和 U6 RNA 等), 参与调节转录、RNA 的加工修饰和翻译<sup>[11-12]</sup>。迄今为止, 全球范围已报道了 60 余个 *POLR3A* 基因致病性突变, 包括错义突变、插入或缺失突变和剪接突变等<sup>[2]</sup>, 而 *POLR3A* 突变致病的具体机制尚不明确。有假说认为, *POLR3A* 突变致 Pol III 功能缺陷, 通过影响转录和翻译, 降低少突胶质细胞内蛋白质表达水平, 从而导致少突胶质细胞成熟障碍和中枢神经系统髓鞘化延迟<sup>[10,13]</sup>。

*POLR3A* 基因在组织中广泛表达, 因此 HLD7 的临床表型多样, 可累及神经、牙齿、内分泌和眼睛

等多个系统, 主要表现为肌张力异常、认知障碍、牙齿发育不全、低促性腺激素性腺功能减退、青春期延迟、生长激素缺乏和近视等<sup>[14]</sup>。根据主要临床表现的差异可分为以下综合征: 4H 综合征 (髓鞘发育不全、牙列缺失和促性腺激素分泌不足)、ADDH 综合征 (共济失调、萌牙延迟和髓鞘发育不全)、TACH 综合征 (震颤性共济失调伴中枢神经系统髓鞘形成不良)、LO 综合征 (白质营养不良伴少牙)、HCAHC 综合征 (小脑萎缩和胼胝体发育不良)<sup>[15-18]</sup>。随着研究的深入, HLD7 的表型谱仍在不断扩展。有学者认为 *POLR3A* 双等位基因突变可致颅面畸形, 包括中面部平坦和尖下颏<sup>[19]</sup>。还有文献报道, *POLR3A* 双等位基因剪接或截断突变与 Wiedemann-Rautenstrauch 综合征 (WRS) 相关。WRS 是一种罕见的新生儿早衰症, 表现为宫内生长受限、脂肪营养不良、牙齿畸形、假性脑积水、肌张力低下和不同程度智力障碍, 中位生存时间 7 个月, 预后较

差<sup>[20-22]</sup>。此外,Ogunjimi等<sup>[23]</sup>报道,*POLR3A*基因错义突变可导致严重的水痘-带状疱疹病毒感染。

临床表型复杂性和遗传异质性给该病的诊断带来了挑战。为了丰富临床医师对该病的了解,本研究通过总结既往报道的病例,对基因型-表型相关性做出以下分析。有研究显示,HLD7临床表现的严重程度与*POLR3A*基因的突变类型相关<sup>[21]</sup>。插入/缺失所致的移码突变和发生于内含子的剪接位点突变通常导致氨基酸序列大范围的变化,严重影响Pol III的结构和功能,故携带移码突变或剪接位点突变的患者多于婴幼儿期起病,表现为全面发育落后、震颤、共济失调,亦可合并认知障碍、癫痫及牙齿发育异常等<sup>[8,24]</sup>。而错义突变通常只改变突变位点对应的氨基酸残基,不影响Pol III的整体结构,对其功能的影响较小,故发生此突变的患者可于青少年甚至成年后才出现进行性加重的共济失调症状和认知障碍<sup>[4,6,25]</sup>。此外通过比较一些具有相同基因突变的患者的病历资料,推测携带相同基因型的患者可表现出相似的临床症状。例如,di Donato等<sup>[26]</sup>曾收集了来自8个不相关家庭的10例患者,他们均携带c.1909+22G>A突变,且大多数表现为遗传性痉挛性截瘫合并小脑共济失调。Wambach等<sup>[27]</sup>分析了7例WRS患儿,经基因检测发现其*POLR3A*基因均为双等位基因截断和剪接突变,且与c.3337-11T>C和c.3337-5T>A密切相关。

该病目前尚无有效根治措施,对症治疗及多学科联合干预仅限于控制症状和改善患者生活质量。为了延长患者的预期寿命,进一步研究*POLR3A*突变致病机制及针对HLD7新的治疗方法势在必行。有国外学者阐述了干细胞移植、基因替代和基因编辑应用于HLD7治疗的可行性,为该病的治疗提供了新的探索方向<sup>[28]</sup>。目前针对该病最关键的还是提高二级预防的水平,HLD7家系成员可选择自然受孕,并于孕期行产前诊断以明确胎儿是否同时遗传父母双方*POLR3A*基因的致病性突变。此外,HLD7家系成员还可以选择第三代试管婴儿(胚胎植入前单基因病检测),通过对体外受精的胚胎行已知*POLR3A*基因致病性突变检测,选择没有患病风险的胚胎进行移植以避免子代发病。

综上,本研究报道了1例HLD7患者,对先证者*POLR3A*基因突变位点和临床表型进行了分析,为先证者父母提供遗传咨询和生育指导。该家系中*POLR3A*基因错义突变c.1783T>C(p.Trp595Arg)和c.1850T>C(p.Leu617Pro)均为首次报道,丰富了*POLR3A*基因突变谱,为HLD7基因型-表型相关性

的研究提供了依据,加强了临床医师对该病的认识。

## 参考文献:

- [1] Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, et al. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies[J]. *J Neurol*, 2014, 261(4):752-758.
- [2] Ji HR, Li DX, Wu Y, et al. Hypomyelinating disorders in China: the clinical and genetic heterogeneity in 119 patients[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0188869. doi:10.1371/journal.pone.0188869.
- [3] Bernard G, Chouery E, Putorti ML, et al. Mutations of *POLR3A* encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(3): 415-423.
- [4] Sun L, Lin WH, Meng HM, et al. A Chinese patient with *POLR3A*-related leukodystrophy: a case report and literature review [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1269237. doi: 10.3389/fneur.2023.1269237.
- [5] Campopiano R, Ferese R, Zampatti S, et al. A novel *POLR3A* genotype leads to leukodystrophy type-7 in two siblings with unusually late age of onset [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 258.
- [6] 李玲, 朱泽宇, 曹立, 等. 中年女性, 进行性走路困难 35 年余: *POLR3A* 基因复合杂合突变致 HLD7 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(3): 188-192. LI Ling, ZHU Zeyu, CAO Li, et al. One middle-aged female with progressive walking difficulties for more than 35 years—a case of HLD7 due to compound heterozygous mutation of *POLR3A* gene [J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2022, 48(3): 188-192.
- [7] La Piana R, Cayami FK, Tran LT, et al. Diffuse hypomyelination is not obligate for POLR3-related disorders [J]. *Neurology*, 2016, 86(17): 1622-1626.
- [8] 何芳, 毛蕾蕾, 庞楠, 等. *POLR3A* 基因复合杂合突变导致全面发育落后合并癫痫、纹状体变性 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(12): 1282-1289. HE Fang, MAO Leilei, PANG Nan, et al. Compound heterozygous mutations in *POLR3A* gene cause global developmental delay with epilepsy and striatal degeneration [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2021, 54(12): 1282-1289.
- [9] Minnerop M, Kurzwelly D, Wagner H, et al. Hypomorphic mutations in *POLR3A* are a frequent cause of sporadic and recessive spastic ataxia [J]. *Brain*, 2017, 140(6): 1561-1578.
- [10] Coulombe B, Derksen A, la Piana R, et al. POLR3-related leukodystrophy: How do mutations affecting RNA polymerase III subunits cause hypomyelination? [J].

- Fac Rev, 2021, 10; 12. doi:10.12703/r/10-12.
- [11] Dumay-Odelot H, Durrieu-Gaillard S, da Silva D, et al. Cell growth- and differentiation-dependent regulation of RNA polymerase III transcription[J]. Cell Cycle, 2010, 9(18): 3687-3699.
- [12] Choquet K, Forget D, Meloche E, et al. Leukodystrophy-associated *POLR3A* mutations down-regulate the RNA polymerase III transcript and important regulatory RNA BC200[J]. J Biol Chem, 2019, 294(18): 7445-7459.
- [13] Saitu H, Osaka H, Sasaki M, et al. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy[J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(5): 644-651.
- [14] Bernard G, Vanderver A. POLR3-related leukodystrophy [M/OL].// Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. Gene Reviews® [R/OL]. Seattle: University of Washington. (2017-05-11) [2024-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99167/>.
- [15] Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk RM, et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by *POLR3A* and *POLR3B* mutations[J]. Neurology, 2014, 83(21): 1898-1905.
- [16] Pelletier F, Perrier S, Cayami FK, et al. Endocrine and growth abnormalities in 4H leukodystrophy caused by variants in *POLR3A*, *POLR3B*, and *POLR1C*[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(2): e660-e674. doi:10.1210/clinem/dgaa700.
- [17] Yang HJ, Wu ZL, Li XL, et al. A novel variant of the *POLR3A* gene in a Chinese patient with POLR3-related leukodystrophy[J]. Neurol Sci, 2023, 44(9): 3363-3368.
- [18] Ahmed HS, Belarbi O, Daoudi S, et al. A new rare homozygous mutation in the *POLR3A* gene causes ataxo-spasmodic leukodystrophy[J]. Ro J Neurol, 2022, 21(2): 115-118.
- [19] Mirchi A, Guay SP, Tran LT, et al. Craniofacial features of POLR3-related leukodystrophy caused by biallelic variants in *POLR3A*, *POLR3B* and *POLR1C* [J]. J Med Genet, 2023, 60(10): 1026-1034.
- [20] Paolacci S, Li Y, Agolini E, et al. Specific combinations of biallelic *POLR3A* variants cause Wiedemann-Rautenstrauch syndrome [J]. J Med Genet, 2018, 55(12): 837-846.
- [21] Majethia P, Girisha KM. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome in an Indian patient with biallelic pathogenic variants in *POLR3A* [J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(5): 1602-1605.
- [22] Khan A, Al Shamsi B, Al Shehhi M, et al. Further delineation of Wiedemann-Rautenstrauch syndrome linked with *POLR3A* [J]. Mol Genet Genomic Med, 2024, 12(3): e2274. doi:10.1002/mgg3.2274.
- [23] Ogunjimi B, Zhang SY, Sørensen KB, et al. Inborn errors in RNA polymerase III underlie severe varicella zoster virus infections [J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3543-3556.
- [24] Hiraide T, Kubota K, Kono Y, et al. *POLR3A* variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination [J]. Brain Dev, 2020, 42(4): 363-368.
- [25] Ruan DD, Ruan XL, Wang RL, et al. Clinical phenotype and genetic function analysis of a family with hypomyelinating leukodystrophy-7 caused by *POLR3A* mutation [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 7638.
- [26] di Donato I, Gallo A, Ricca I, et al. *POLR3A* variants in hereditary spastic paraparesis and ataxia: clinical, genetic, and neuroradiological findings in a cohort of Italian patients [J]. Neurol Sci, 2022, 43(2): 1071-1077.
- [27] Wambach JA, Wegner DJ, Patni N, et al. Bi-allelic *POLR3A* loss-of-function variants cause autosomal-recessive wiedemann-rautenstrauch syndrome [J]. Am J Hum Genet, 2018, 103(6): 968-975.
- [28] Perrier S, Michell-Robinson MA, Bernard G. POLR3-related leukodystrophy: exploring potential therapeutic approaches [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 631802. doi:10.3389/fncel.2020.631802.

(编辑:房红娟)