

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-48-54



POLR3A-ассоциированная гипомиелинизированная лейкодистрофия: описание клинического случая и обзор литературы

А.Ф. Муртазина, Т.В. Маркова, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова, О.А. Щагина, Е.Л. Дадали

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

Контакты: Айсылу Фанзировна Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

Гипомиелинизированные лейкодистрофии (ГЛ) – группа генетически гетерогенных нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением миелинизации. Одной из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных ГЛ является ГЛ 7-го типа, обусловленная мутациями в гене *POLR3A*.

Целью работы явилось первое описание клинико-генетических характеристик российского пациента с ГЛ 7-го типа и обзор опубликованных данных.

Пробанд – ребенок 7 лет с ГЛ 7-го типа. Диагноз устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра, магнитно-резонансной томографии головного мозга и результатов молекулярно-генетического анализа.

У наблюдаемого нами больного выявлено 2 варианта нуклеотидной последовательности в комплаунд-гетерозиготном состоянии в гене *POLR3A*, каждая из которых была описана ранее у пациентов с переменными клиническими проявлениями нейродегенеративных заболеваний. Особенности клинических проявлений у нашего пациента были манифестация болезни на 1-м году жизни, преобладание в клинической картине мозжечковой симптоматики, нарушение движения нижней челюсти, приводящее к усилению дизартрии, задержка формирования постоянных зубов и низкорослость. Выявленные признаки указывают на течение болезни средней тяжести, что связано с разным эффектом обнаруженных у пробанда мутаций.

POLR3A-ассоциированные заболевания представляют собой группу клинически полиморфных состояний, дебютирующих с раннего детского до взрослого возраста. Клинические проявления у пациентов с различными типами и локализацией мутаций могут характеризоваться изолированной спастической атаксией или сочетающейся с олигодонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом, изолированной или осложненной спастической параплегией, а также сочетанием атаксии с экстрапирамидными симптомами. Представленное нами наблюдение демонстрирует сложность диагностики болезни в детском возрасте, в отсутствие специфического набора клинических симптомов и характерных признаков при визуализации мозга.

Ключевые слова: гипомиелинизированная лейкодистрофия 7-го типа, *POLR3A*, спастическая атаксия

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Маркова Т.В., Орлова А.А. и др. *POLR3A*-ассоциированная гипомиелинизированная лейкодистрофия: описание клинического случая и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2021; 11(4):48–54. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-48-54.

POLR3A-related hypomyelinating leukodystrophy: case report and literature review

A.F. Murtazina, T.V. Markova, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova, O.A. Shchagina, E.L. Dadali

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Aysylu Fanzirovna Murtazina aysylumurtazina@gmail.com

Hypomyelinating leukodystrophies (HL) is a group of genetically heterogeneous neurodegenerative disorders characterized by a lack of brain myelin deposition. One of the most common autosomal recessive HL is HL type 7 caused by mutations in the *POLR3A* gene. We reported the first clinical case of a Russian patient with HL type 7.

Proband is a 7-year-old patient with HL type 7. The diagnosis was confirmed by genealogy, neurological examination, brain magnetic resonance imaging and molecular genetic testing.

Two compound-heterozygous variants in the *POLR3A* gene were revealed in the patient. Each variant was described earlier in patients with variable clinical manifestations of neurodegenerative diseases. The peculiarities of clinical manifestations in our patient were the manifestation of the disease in the first year of life, the predominance of cerebellar symptoms, a movement limitation of the jaw, leading to worsening of dysarthria, a delay in the formation of permanent teeth and short stature. The course of the disease was moderate that could be explained by different effect of the variants in the *POLR3A* gene.

POLR3A-related disease is a group of clinically heterogeneous disorders manifesting from early childhood to adulthood and characterized by isolated spastic ataxia or ataxia combined with oligodontia and hypogonadotropic hypogonadism, isolated or complicated spastic paraplegia, as well as a combination of ataxia with extrapyramidal symptoms. Our case report demonstrates the complexity of diagnostic process in the absence of a peculiar clinical picture and specific changes in brain imaging.

Key words: hypomyelinating leukodystrophy type 7, *POLR3A*, spastic ataxia

For citation: Murtazina A.F., Markova T.V., Orlova A.A. et al. *POLR3A*-related hypomyelinating leukodystrophy: case report and literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):48–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-48-54.

Введение

Гипомиелинизированные лейкодистрофии (ГЛ) — группа генетически гетерогенных нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением миелинизации [1]. К настоящему времени идентифицировано 22 генетических варианта ГЛ, 17 из которых наследуются аутосомно-рецессивно, 4 — аутосомно-доминантно и 1 — сцепленно с X-хромосомой [1]. Одной из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных ГЛ является ГЛ 7-го типа (OMIM: 607694), обусловленная мутациями в гене *POLR3A*, локализованном на хромосоме 10q22.3. Характерной особенностью этой формы является сочетание неврологической симптоматики с олигодонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом [2, 3]. Первое описание болезни было сделано S. Atouhi и соавт., которые сообщили о больных из большой сирийской семьи и предположили аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания [4]. Этиологический фактор ГЛ 7-го типа был установлен G. Bernard и соавт. в 2011 г., обнаружившими мутации в гене *POLR3A* у пациентов со сходной клинической симптоматикой [5]. Белковый продукт гена — одна из субъединиц РНК-полимеразы 3-го типа, осуществляющей синтез и созревание небольших некодирующих РНК, участвующих в регуляции основных клеточных процессов [6]. Патогенез болезни окончательно не изучен. Выдвигаются 2 гипотезы, объясняющие гипомиелинизацию головного мозга: нарушение синтеза тРНК, приводящее к изменению трансляции во время процессов миелинизации, и изменение транскрипции специфических некодирующих РНК, необходимых для развития миелина [6, 7].

Показано существование выраженного полиморфизма клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в гене *POLR3A*. Описано несколько аллельных вариантов ГЛ со специфическим набором клинических признаков, характеризующихся: 1) гипомиелинизацией, атаксией, спастикой, олигодонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом; 2) гипомиели-

низацией, тремором и атаксией; 3) гипомиелинизацией с олигодонтией; 4) гипомиелинизацией с атрофией мозжечка и гипоплазией мозолистого тела [2–4, 8–10]. Кроме того, мутации в гене *POLR3A* обнаружены у больных с гипокинезией, дистонией и поражением подкорковых ядер по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), спастической атаксией или спастической параплегией с поздним дебютом без признаков нарушения миелинизации головного мозга [11, 12]. Также мутации в гене *POLR3A* являются причиной прогероидного синдрома Видемана—Раутенштрауха (OMIM: 264090), который характеризуется задержкой физического развития в пренатальном и постнатальном периодах и дизморфическими чертами строения в виде треугольного лица, выступающей спинки носа, микростомии, микрогнатии, увеличения размера родничков, псевдогидроцефалии, липодистрофии и аномалии зубов [13]. В литературе имеются единичные работы, посвященные анализу клинико-генетических корреляций у пациентов с мутациями в гене *POLR3A*. Вместе с тем проведение такого анализа будет способствовать совершенствованию представлений о патогенетических механизмах отдельных аллельных вариантов заболеваний, прогнозированию тяжести их течения и спектра клинических проявлений.

Целью работы явилось первое описание клинико-генетических характеристик российского пациента с ГЛ 7-го типа, обусловленной мутациями в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *POLR3A*, и обзор опубликованных данных.

Пациент в возрасте 7 лет, проживает на территории РФ и находится под наблюдением в научно-консультативном отделе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с ГЛ 7-го типа, обусловленной мутациями в гене *POLR3A*. Диагноз устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра, МРТ головного мозга и результатов молекулярно-генетического анализа.

Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Geno micDNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2×75 п. о.). Среднее покрытие полного экзона пациента составило $\times 62,5$, количество таргетных областей с покрытием ≥ 10 —98,25 %. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству. Выявленные у больного варианты нуклеотидной последовательности верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

Родителями ребенка были представлены данные МРТ головного мозга, проведенной на аппарате GE 3T Discovery 750.

От родителей больного получено письменное согласие на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Клинический случай

Пробанд — мальчик 7 лет, родители которого обратились с жалобами на задержку физического развития, нарушение координации движений, частые падения при ходьбе, выраженное дрожание головы и рук, трудность закрывания рта, повышенное слюноотечение, нарушение речи.

Ребенок от 1-й беременности, от 1-х срочных родов. Родился с массой тела 3700 г, длиной тела 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов, выписан на 3-и сутки жизни. Отмечалась задержка темпов раннего моторного и психоречевого развития: самостоятельно сел с 11 мес, вставал у опоры с 1 года 6 мес, ходил без поддержки с широкой базой опоры с 3 лет 9 мес. Отмечались частые падения. С возраста 1 год говорил отдельные слова, фразовая речь сформировалась к 4-летнему возрасту, однако отмечалась дизартрия. С 2 лет 6 мес наблюдался с подозрением на детский церебральный паралич. С 6 лет возник регресс приобретенных навыков, ребенок перестал самостоятельно ходить, нарушилось движение нижней челюсти, в связи с чем выросла дизартрия вплоть до отсутствия возможности произнесения звуков. После выпадения молочных зубов долгое время не появляются постоянные коренные зубы.

При осмотре ребенка: окружность головы 50 см ($-1,7\sigma$), масса тела 17 кг ($-2,75\sigma$), рост 112 см ($-2,42\sigma$). Говорит отдельные слова, речь дизартрична. Слюноотечение, глоточный и небный рефлексы повышены, испытывает трудности при закрывании рта, еде. Улыбчив. Обращенную речь понимает, просьбы выполняет. При не-



Рис. 1. Пробанд 7 лет с POLR3A-ассоциированной гипомиелинизированной лейкодистрофией. Обращают на себя внимание широкая база опоры и плоско-вальгусная деформация стоп в положении стоя. Лицевые фенотипические особенности отсутствуют

Fig. 1. Proband 7 years old with POLR3A-associated hypomyelinated leukodystrophy. It is noted wide support base and pes plano valgus. Peculiar facial features are absent

врологическом осмотре выявлены признаки статической и динамической мозжечковой атаксии. Ребенок может кратковременно стоять без поддержки на широко расставленных ногах (рис. 1). В позе Ромберга — падение. Самостоятельно не ходит. Мышечный тонус в ногах не изменен, в руках снижен. Сухожильные рефлексы с ног оживлены, без патологических стопных знаков, с рук — снижены, отмечается симптом Оршанского в локтевом суставе. Плоско-вальгусная деформация стоп. Тазовые функции контролирует. Навыки самообслуживания сформированы частично. Дизморфических черт строения лица не выявлено.

Результаты лабораторных анализов крови и мочи без особенностей. Проведенные функциональные методы исследования (электроэнцефалография, электромиография) изменений не выявили.

Магнитно-резонансная томография мозга выполнена дважды в возрасте 2 лет 6 мес и 5 лет. В возрасте 2 лет

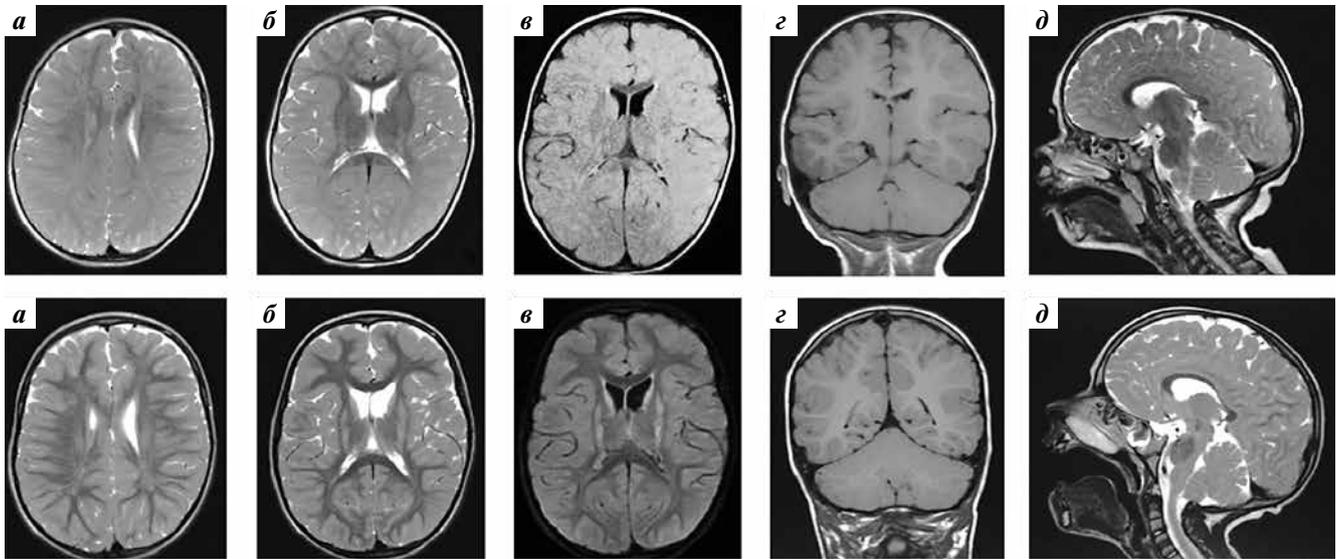


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга больного в возрасте 2 лет (ряд 1) и в возрасте 5 лет (ряд 2). Прослеживаются признаки неравномерной билатеральной диффузной задержки миелинизации белого вещества полушарий головного мозга, стволовых структур, мозолистого тела и мозжечка, снижения дифференциации на белое и серое вещество: а, б, д – в режиме T2; в – в режиме T2 FLAIR; г – в режиме T1 FLAIR

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging of a patient at the age of 2 years (row 1) and at the age of 5 years (row 2). There are signs of bilateral delay of myelination of the white matter, brainstem, corpus callosum and cerebellum, a decrease in differentiation of white and gray matter: а, б, д – T2 mode; в – T2 FLAIR mode; г – T1 FLAIR mode

6 мес выявлены признаки неравномерной билатеральной диффузной задержки миелинизации белого вещества полушарий головного мозга, стволовых структур, мозолистого тела и мозжечка, снижения дифференциации на белое и серое вещество (рис. 2). При проведении МРТ головного мозга через 3 года выявлена отрицательная динамика в виде нарастания объема поражения подкорковых и стволовых структур. Для уточнения диагноза проведено полное секвенирование экзома, в результате которого обнаружены ранее описанные как патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *POLR3A* (NM_007055.3) в гетерозиготном состоянии: вариант в 13-м интроне с.1771-7С>G (chr10:79769440G>C), приводящий к нарушению сайта сплайсинга, и вариант в 14-м экзоне с.1787С>Т, приводящий к замене аминокислоты в 596-й позиции белка (р. Thr596Met). Валидация выявленных вариантов и сегрегационный анализ осуществлены методом прямого секвенирования по Сэнгеру пробанду и его родителям. Родители являются гетерозиготными носителями выявленных вариантов, соответственно их транс-положение установлено.

Обсуждение

Гипомиелинизированная лейкодистрофия 7-го типа – одна из ауtosомно-рецессивных форм группы нейродегенеративных заболеваний, возникающих в результате нарушения процесса миелинизации головного мозга [8]. В отличие от лейкодистрофий из группы лизосомных болезней накопления, большинство белковых продуктов генов, ответственных за возникновение ГЛ, обеспечивают процессы формирования мие-

лина во внутриутробном периоде [6, 7]. Возникновение ГЛ 7-го типа обусловлено мутациями в гене *POLR3A*, белковый продукт которого является одной из четырех субъединиц полимераза 3-го типа [7, 8]. Мутации в генах, кодирующих 3 другие субъединицы этого фермента: *POLR3B*, *POLRIC*, *POLR3K*, приводят к возникновению ГЛ 8, 11 и 21-го типов соответственно [3, 7].

Выявлен выраженный полиморфизм клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в гене *POLR3A*. У большинства больных возникает классический вариант ГЛ 7-го типа, характеризующийся сочетанием задержки физического развития, мозжечковой атаксии, спастики, олигодонтии, гонадотропного гипогонадизма и нарушения миелинизации головного мозга по данным МРТ. Первые признаки заболевания могут отмечаться на 1-м году жизни в виде задержки раннего моторного развития или в возрасте 3–4 лет, когда возникает регресс приобретенных двигательных навыков [3]. Первым проявлением заболевания в большинстве случаев являются расстройства координации движений. У 20 % больных отмечается ограничение зрения вверх. По мере прогрессирования заболевания развиваются нарушение глотания, расстройство экспрессивной речи и пирамидная симптоматика [3]. Средний возраст инвалидизации вследствие прогрессирующей спастичности и мозжечковой атаксии больных составляет 16,1 года. Агенезия зубов проявляется гиподонтией, отсутствием от 1 до 5 постоянных зубов, или олигодонтией, отсутствием 6 и более постоянных зубов [14]. Нарушения формирования зубов отмечаются более чем у 80 % больных [3]. У многих больных не формируются вторичные

половые признаки, что является проявлением гипогонадотропного гипогонадизма. У половины больных отмечается нанизм, обусловленный низким уровнем гормона роста [3]. Помимо классического фенотипа ГЛ описана широкая вариабельность фенотипических проявлений у пациентов с мутациями в гене *POLR3A* — от изолированного спастического парализа без признаков нарушения миелинизации головного мозга до неонатального прогероидного синдрома. Наличие клинического полиморфизма может быть следствием различного влияния отдельных мутаций на функцию белкового продукта гена. Показано, что у больных с мутацией, приводящей к потере функции белка (loss-of-function), на 1 аллеле отмечаются ранний дебют заболевания и более выраженные клинические проявления [10]. Наличие такого типа мутации на обоих аллелях приводит к развитию неонатального прогероидного синдрома Видемана—Раутенштрауха [13].

В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные анализу фенотипических проявлений. Так, М. Миннегор и соавт. в 2017 г., проведя секвенирование полного экзона в группе больных со спастической параплегией и церебеллярной атаксией, у которых не была выявлена этиология заболевания, показали, что около 3 % случаев обусловлено биаллельными мутациями в гене *POLR3A* [11]. У более чем 80 % этих пациентов обнаружена мутация с.1909+22G>A в 14-м интроне гена. Этот вариант в гетерозиготном состоянии в сочетании с мутацией, приводящей к потере функции белка, обнаружен у больных с дебютом в подростковом и юношеском возрасте с сочетанием спастической атаксии, тремора, расстройств чувствительности и олигодонтии в результате тяжелого остеопороза [11]. Наличие данной мутации в гомозиготном состоянии приводило к развитию другого фенотипа — атаксии-аксональной нейропатии в сочетании с интеллектуальным дефицитом, формирующимся по мере прогрессирования заболевания во взрослом возрасте. У всех пациентов с наличием этого интронного варианта не было выявлено значимой гипомиелинизации структур головного мозга, отмечался лишь гиперинтенсивный сигнал вдоль верхних ножек мозжечка от зубчатого ядра до среднего мозга [11].

На сегодняшний день в гене *POLR3A* описано 126 однонуклеотидных замен, из которых 106 являются миссенс- и нонсенс-вариантами и 20 — влияющими на сплайсинг. Также описано 17 делеций и инсерций с захватом менее 10 пар нуклеотидов и 3 крупные делеции с захватом нескольких экзонов гена *POLR3A* (https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/search_gene.php).

У наблюдаемого нами пациента выявлены 2 варианта нуклеотидной последовательности в гене *POLR3A* (NM_007055.3): с.1771-7C>G (chr10:79769440G>C) и с.1787C>T (p.Thr596Met) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Обе эти мутации описаны ранее в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии

с другими мутациями. Показано, что у пациентов с мутацией с.1771-7C>G в 13-м интроне гена *POLR3A* в гомозиготном состоянии болезнь дебютирует в раннем детском возрасте с появления мозжечковой атаксии, сопровождающейся нарушением саккадического движения глаз, дизартрии и дисфагии, к которым по мере прогрессирования заболевания присоединяются экстрапирамидные нарушения в виде гипокинезии и дистонии [11]. Исследования, проведенные в 2020 г. I. Harting и соавт., Т. Hiraide и соавт., показали, что у больных с мутацией с.1771-7C>G в гомо- или гетерозиготном состоянии также редко выявляются признаки поражения белого вещества головного мозга при визуализации [15, 16], однако у них может обнаруживаться изолированная атрофия хвостатого ядра и скорлупы. При проведении функционального анализа этой мутации показано, что она влияет на сплайсинг и приводит к образованию 2 aberrантных транскриптов: один транскрипт с делетированным 14-м экзоном со сдвигом рамки считывания и возникновением преждевременного терминирующего кодона р. P591Mfs*9, а второй — с делецией 13–14-го экзонов и потерей 548–637-го аминокислотных остатков [11]. Второй вариант нуклеотидной последовательности с.1787C>T (p.Thr596Met), обнаруженный у нашего пациента, был описан ранее у одного больного в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.1909+22G>A [17]. Клинические проявления возникли в возрасте 18 лет и характеризовались нерезко выраженной пирамидной симптоматикой в ногах и признаками мозжечковой атаксии без нистагма и дизартрии. Умеренно выраженные клинические проявления заболевания у пациента свидетельствовали о меньшем патогенном влиянии данной мутации на функцию белкового продукта [17].

Таким образом, у наблюдаемого нами пациента выявлено 2 мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, каждая из которых была описана ранее как патогенная у пациентов с вариабельными клиническими проявлениями нейродегенеративных заболеваний. Особенности клинических проявлений у нашего пациента были появление первых симптомов на 1-м году жизни, преобладание в клинической картине мозжечковой симптоматики, нарушение движения нижней челюсти, приводящее к усилению дизартрии, задержка формирования постоянных зубов и низкорослость. Выявленные признаки указывают на течение болезни средней тяжести, что связано с разным эффектом обнаруженных у пробанда мутаций. В силу возраста пробанда мы не могли подтвердить или исключить наличие у него гипогонадотропного гипогонадизма. В целом клиническая картина, наблюдаемая у пробанда, была менее тяжелой, чем у больных с мутацией с.1771-7C>G в гомозиготном состоянии, что проявляется отсутствием глазодвигательных и экстрапирамидных нарушений, однако значительно более выраженной, чем у пациентов с мутациями с.1787C>T и с.1909+22G>A

в компаунд-гетерозиготном состоянии. Кроме того, у наблюдаемого нами пациента обнаружены лишь нерезко выраженные признаки миелинизации с незначительной отрицательной динамикой за 3 года по данным МРТ головного мозга.

Таким образом, необходимо учитывать, что у больных с мутациями в гене *POLR3A* может формироваться широкий спектр неврологических симптомов, а гипомиелинизация при проведении МРТ головного мозга может отсутствовать или быть выражена нерезко. При этом могут отмечаться признаки поражения базальных ганглиев. Так, у наблюдаемого нами пациента обнаружены лишь нерезко выраженные признаки неравномерного нарушения миелинизации белого вещества полушарий головного мозга, стволовых структур, мозолистого тела и мозжечка и снижения дифференциации на белое и серое вещество с незначительной отрицательной динамикой за 3 года.

Заключение

POLR3A-ассоциированные заболевания представляют собой группу клинически полиморфных состояний, дебютирующих с раннего детского до взрослого возраста. Клинические проявления у пациентов с различными типами и локализацией мутаций могут характеризоваться изолированной спастической атаксией или сочетающейся с олигодонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом, изолированной или осложненной спастической параплегией, а также сочетанием атаксии с экстрапирамидными симптомами. Показано существование варьирующего возраста манифестации заболевания, а также динамики формирования клинического фенотипа по мере роста пациента. Представленное нами наблюдение демонстрирует сложность диагностики болезни в детском возрасте, в отсутствие специфического набора клинических симптомов и характерных признаков при визуализации мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pouwels P.J., Vanderver A., Bernard G. et al. Hypomyelinating leukodystrophies: translational research progress and prospects. *Ann Neurol* 2014;76(1):5–19. DOI: 10.1002/ana.24194.
2. Timmons M., Tsokos M., Asab M.A. et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology* 2006;67:2066–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247666.28904.35.
3. Wolf N.I., Vanderver A., van Spaendonk R.M. et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by *POLR3A* and *POLR3B* mutations. *Neurology* 2014;83:1898–905. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001002.
4. Atrouni S., Daraze A., Tamraz J. et al. Leukodystrophy associated with oligodontia in a large inbred family: Fortuitous association or new entity? *Am J Med Genet A* 2003;118A:76–81. DOI: 10.1002/ajmg.a.10019.
5. Bernard G., Chouery E., Putorti M.L. et al. Mutations of *POLR3A* encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy [published correction appears in *Am J Hum Genet* 2012;91(5):972]. *Am J Hum Genet* 2011;89(3):415–23. DOI:10.1016/j.ajhg.2011.07.014.
6. 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 Biol Chem* 2019;294:7445–59. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006271.
7. Thiffault I., Wolf N.I., Forget D. et al. Recessive mutations in *POLR1C* cause a leukodystrophy by impairing biogenesis of RNA polymerase III. *Nat Commun* 2015;6:7623. DOI: 10.1038/ncomms8623.
8. Bernard G., Thiffault I., Tetreault M. et al. Tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH) leukodystrophy maps to chromosome 10q22.3-10q23.31. *Neurogenetics* 2010;11:457–64. DOI: 10.1007/s10048-010-0251-8.
9. La Piana R., Cayami F.K., Tran L.T. et al. Diffuse hypomyelination is not obligate for *POLR3*-related disorders. *Neurology* 2016;86(17):1622–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002612.
10. Perrier S., Gauquelin L., Fallet-Bianco C. et al. Expanding the phenotypic and molecular spectrum of RNA polymerase III-related leukodystrophy. *Neurol Genet* 2020;6(3):e425. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000425.
11. Minnerop M., Kurzwelby D., Wagner H. et al. Hypomorphic mutations in *POLR3A* are a frequent cause of sporadic and recessive spastic ataxia. *Brain* 2017;140(6):1561–78. DOI:10.1093/brain/awx095.
12. Ruggiero L., Iovino A., Dubbioso R. et al. Multimodal evaluation of an Italian family with a hereditary spastic paraplegia and *POLR3A* mutations. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(11):2326–331. DOI: 10.1002/acn3.51221.
13. Wambach J.A., Wegner D.J., Patni N. et al. Bi-allelic *POLR3A* loss-of-function variants cause autosomal-recessive Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. *Am J Hum Genet* 2018;103(6):968–75. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.010.
14. Bernard G., Vanderver A. *POLR3*-Related Leukodystrophy. 2012. In: *GeneReviews*®. Eds.: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. Seattle: University of Washington, 1993–2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99167/>.
15. Harting I., Al-Saady M., Krageloh-Mann I. et al. *POLR3A* variants with striatal involvement and extrapyramidal movement disorder. *Neurogenetics*. 2020;21(2):121–33. DOI: 10.1007/s10048-019-00602-4.
16. Hiraide T., Kubota K., Kono Y. et al. *POLR3A* variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev* 2020;42(4):363–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.12.012.
17. Infante J., Serrano-Cárdenas K.M., Corral-Juan M. et al. *POLR3A*-related spastic ataxia: new mutations and a look into the phenotype. *J Neurol* 2020;267(2):324–30. DOI: 10.1007/s00415-019-09574-9.

Вклад авторов

А.Ф. Муртазина: обзор литературы, написание текста, сбор материала;
Т.В. Маркова, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова: сбор материала;
О.А. Шагина: сбор материала, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
Е.Л. Дадали: обзор литературы, написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать.

Authors' contributions

A.F. Murtazina: literature review, article writing, material collection;
T.V. Markova, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova: material collection;
O.A. Shchagina: material collection, literature review, final article approval;
E.L. Dadali: literature review, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
А.А. Орлова / A.A. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patient signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.

Статья поступила: 01.11.2021. **Принята к публикации:** 02.12.2021.

Article submitted: 01.11.2021. **Accepted for publication:** 02.12.2021.