

一例以性发育迟缓、身材矮小为表现的Pol III 相关性脑白质营养不良病例报道

周姝君¹, 胡思翠²

¹青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医医院), 山东 青岛

²青岛大学附属妇女儿童医院, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月20日

摘要

本文报告1例POLR3A突变导致性发育迟缓、矮小病例。患儿为15岁女性, 表现为性发育迟缓、身材矮小、牙齿稀疏, 后发际线低, 颈短, 颈璞。其父母为近亲。MR提示脑白质髓鞘化明显落后。全外显子组测试显示POLR3A存在一个新的纯合变异c.3226G > A, 该变异导致该患者POLR3A的低髓鞘型脑白质营养不良。本病以对症支持治疗为主。本文通过对该病例的报告, 期望提高对该疾病的认识。

关键词

POLR3A, 脑白质营养不良, 低促性腺激素, 矮小症

Case Report: Pol III-Related Leukodystrophy with Developmental Delay and Short Stature

Shujun Zhou¹, Sicui Hu²

¹Qingdao Hiser Hospital Affiliated to Qingdao University (Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital),
Qingdao Shandong

²Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 20th, 2024

Abstract

This article reports a case of developmental delay and short stature caused by a mutation in the POLR3A gene. The patient is a 15-year-old female presenting with delayed sexual development, short stature, sparse teeth, low posterior hairline, short neck, and webbed neck. The parents are

文章引用: 周姝君, 胡思翠. 一例以性发育迟缓、身材矮小为表现的 Pol III 相关性脑白质营养不良病例报道[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3045-3049. DOI: 10.12677/acm.2024.142431

consanguineous. Magnetic resonance imaging (MRI) indicates significant hypomyelination in the brain white matter. Whole-exome sequencing revealed a novel homozygous variant, c.3226G > A, in the POLR3A gene, resulting in hypomyelinating leukodystrophy in this patient. The management of this condition primarily involves symptomatic and supportive treatment. This case report aims to enhance awareness and understanding of this disorder through the presentation of the described case.

Keywords

POLR3A, Leukodystrophy, Hypogonadotropin, Short Stature

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

POLR3 相关脑白质营养不良, 是由 POLR3A、POLR3B、POLR1C 和 POLR3K 中的双等位基因致病变异体引起的一种常染色体隐性疾病[1] [2] [3], 可发生于各个年龄阶段, 主要通过临床表现、颅脑磁共振及基因检测进行诊断, 目前国内少有报道。本文报道了 2023 年 6 月 1 例髓鞘发育不良性脑白质营养不良 7 型(HLD-7)患儿, 结合文献讨论并总结该病的临床资料及遗传学特点, 以提高临床对该疾病的临床认识。

2. 病例资料

患儿女, 15 岁 10 个月, 因“15 岁月经未来潮伴身材矮小”于 2023 年 4 月就诊于青岛大学附属妇女儿童医院内分泌代谢科, 进行住院检查治疗。8 月前就诊于我院妇科门诊, 考虑为“低促性腺激素性闭经”, 予口服“戊酸雌二醇片, 半片/次, 日 1 次”治疗, 治疗约 5 个月后因疫情原因自行停药, 期间月经仍未来潮, 乳房、阴毛仍未发育, 1 月余前再次复诊, 继续口服戊酸雌二醇片治疗, 患儿开始出现双侧乳房发育, 出现少许阴毛。患儿测身高 144.7 cm, 位于同性别、同年龄身高第 3 百分位数以下, 为进一步诊治, 收入科。患儿系 G2P2, 足月剖宫产, 出生体重 3.3 kg, 出生史无特殊, 生后喂养正常, 患儿自幼生长缓慢, 年生长速率不详, 其父母为“表兄妹”, 近亲结婚。有一哥哥, 智力正常, 自述存在“青光眼, 多处脆骨症, 身材矮小, 缺齿”等症状。

入院体格检查: 身高 144.7 cm, 体重 57 kg。特殊面容, 耳位低, 口唇红润, 牙齿稀疏, 后发际线低, 颈短, 颈璞。肤色正常, 未见色素沉着, 盾状胸, 双侧乳房增大, 可触及硬结, 无触痛, 心肺及腹部查体正常。女性外阴, 有少许阴毛。脊柱四肢无畸形, 活动自如。四肢肌力正常, 肌张力正常。生理反射存在, 病理反射未引出。

患儿住院期间完善相关辅助检查: 外周血染色体培养: 正常; 基础性激素: 促黄体素 3.6 mIU/m, 卵泡刺激素 3.6 mIU/mL; 胰岛素样生长因子 I: 246.00 ug/L, 25-羟基维生素 D: 14.7 ng/ml; 血常规、促肾上腺皮质激素、皮质醇、肝肾功、心肌酶、离子测定、糖脂五项、粪常规、乙肝五项未见明显异常。予可乐定口服生长激素激发试验: 0、30、60、90、120 分钟长测生长激素激分别为: <0.05 ng/ml、<0.05 ng/ml、0.06 ng/ml、1.47 ng/ml、0.26 ng/ml; 予胰岛素静推生长激素激发试验, 30、60、90、120 分钟测生长激素分别为: 0.49 ng/ml、2.19 ng/ml、1.72 ng/ml、0.86 ng/ml; 0、30、60、90、120 分钟测血糖分

别为: 5.1 mmol/L、2.4 mmol/L、4.3 mmol/L、4.1 mmol/L、5.2 mmol/L。左手正位片: 骨龄 13.5 岁; 腹部彩超: 脂肪肝。经腹部妇科彩超: 提示始基子宫。垂体 MR: 双侧大脑半球白质、内囊前后肢等 T2WI 未见髓鞘化, 脑白质髓鞘化明显落后, 矢状位示胼胝体略细。结合患儿症状、体征及相关辅助检查结果, 初步诊断为: 1) 性发育迟缓; 2) 矮小症; 3) 维生素 D 缺乏; 4) 脂肪肝。

为明确病因及诊断, 经患儿父母知情同意, 分别抽取患儿及父母、兄长外周血 2 mL 于青岛大学附属妇女儿童医院行全外显子检测, 以评估患儿是否存在与矮小、性发育迟缓有关的基因突变。全外显子检测结果显示, 患儿 POLR3A 基因第 24 外显子内存在一个纯合变异 c.3226G > A; 该变异为错义突变, 导致第 1076 位氨基酸由丙氨酸突变为苏氨酸(p.A1076T); 该变异在正常人群基因参考数据库中未报道(等位基因频率(%): gnomAD: 1000 Genome: ExAC) (PM2-PP); 该变异位于 POLR3A 基因 RNAP_III_Rpc1_C 结构域内(pfam: 132723); 多种统计方法预测该变异为致病性(Revel = 0.711) (PP3); 该病例为该变异的纯合子, 根据美国 ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics, 美国医学遗传学与基因组学学会)的变异分类指南, 该变异为意义不明确变异(ACMG:4PP)。对其父母、哥哥的外周血 DNA 样本进行 Sanger 测序分析 POLR3A 基因 c.3226 位点基因型, 其父母携带 POLR3A 基因 c.3226G > A 杂合变异, 其哥哥不携带。

结合基因诊断结果, 明确诊断为髓鞘发育不良性脑白质营养不良 7 型。向家属交代病情, 给予对症治疗, 考虑到患儿家庭条件, 建议继续口服雌二醇治疗, 3 个月后随访, 患儿已月经来潮。

3. 讨论

POLR3A 基因编码 RNA 聚合酶 III (Pol III) 的最大亚基, 参与 RNA 转录, Pol III 转录 5S 核糖体 RNA 和转移 RNA (tRNA) 以及各种小的非编码 RNA, Pol III 的功能破坏会导致组织特异性发育障碍[4]。POLR3A 基因纯合或复合杂合致病性变异可导致髓鞘发育不良性脑白质营养不良 7 型(HLD7)或一种罕见的新生儿早孕综合征(NPS), 也称为 Wiedemann-Rautenstrauch 综合征, 其特征是宫内生长迟缓、发育迟缓、身材矮小、早衰外观、张力减退和程度不同的精神发育迟缓。

脑白质营养不良是一组罕见的遗传性疾病, 主要影响中枢神经系统的白质, 中枢神经系统的主要成分包括神经元、神经胶质细胞和血管系统, 这些结构都参与白质组织的成熟、功能、体内平衡和修复。POLR3 相关脑白质营养不良归属于由于少突胶质细胞和/或髓鞘的主要缺陷引起的髓鞘疾病[5], 是一种低髓鞘性脑白质营养不良, 以常染色体隐性方式遗传, 由 POLR3A、POLR3B、POLR1C 和 POLR3K 中的双等位基因致病变异体引起的, 其中每一种都编码 POLR3 复合物的亚单位[1] [2] [3]。有研究报道[6]对患有低髓鞘型脑白质发育不良的法裔加拿大家族进行基因测序, 发现了 POLR3A 中存在错义和突变, 这种变异是通过常染色体隐性遗传的变异, 这些家族与伴有少牙症(LO)的脑白质营养不良位于同一位点, 并且与髓鞘形成不足、少牙症和低促性腺激素性腺功能减退症(4H)综合征的个体存在临床和放射学重叠, 证明这些脑白质营养不良是等位基因。

POLR3 相关性脑白质营养不良有神经系统和非神经系统的临床表现特点。神经系统功能障碍表现在小脑、锥体外系、锥体和认知功能方面, 出现进行性步态异常、肌张力障碍、肌肉震颤痉挛、认知功能障碍、唾液分泌过多和吞咽困难等。非神经系统主要有内分泌异常、牙齿发育异常及眼部症状。1) 内分泌异常: 身材矮小, 伴或不伴生长激素缺乏, 低促性腺激素性腺功能减退; 2) 牙齿发育异常: 牙齿萌出延迟、牙齿稀疏及少牙、牙齿形状或位置异常; 3) 眼部症状: 近视, 是最常见的非神经系统特征。根据主要临床表现可分为 4H 综合征(髓鞘形成不良、牙齿发育不全、低促性腺激素性腺功能减退)、ADDH 综合征(共济失调、萌芽延迟、髓鞘发育不良)、TACH 综合征(震颤性共济失调伴中枢性髓鞘形成不足)、LO 综合征(脑白质营养不良伴少牙)和 HCAHC 综合征(髓鞘形成不良伴小脑萎缩和胼胝体发育不全) [7],

颅脑 MRI 对诊断脑白质是否异常具有重要意义, 低髓鞘型颅脑 MRI 表现为相对于灰质、白质存在轻度 T2W 高信号, 轻度 T1W 低信号、等轻度或高信号[5]。之前对该病的调查研究大多数是在美国和欧洲国家进行的, 研究的样本大多是高加索人种[8], 近年来我国也陆续报道了 7 例 POLR3A 突变致低髓鞘型脑白质营养不良[9][10][11][12][13], 报告的病例中都存在生长发育落后、运动功能障碍和(或)共济失调等神经系统症状, 发病年龄从幼儿到成年均可发生, 存在颅脑磁共振异常, 结合基因诊断为该疾病。有研究表明, POLR3A 突变是常染色体隐性痉挛性共济失调的常见原因, 错义突变可能通过干扰受影响细胞类型中 Pol III 的正常装配而导致更严重的脑白质营养不良表型[14]。

本病例患儿为 15 岁女性, 其父母为近亲结婚, 这在之前未曾报道, 患儿以性发育迟缓和身材矮小为主要表现, 同时存在近视及牙齿稀疏的表现, 平日学习成绩一般, 没有发现运动功能障碍、认知障碍、小脑性共济失调, 辅助检查结果示基础性激素水平低, 生长激素激发试验提示生长激素缺乏, 骨龄明显落后于实际年龄, 颅脑 MR 显示脑白质髓鞘化明显落后, 胼胝体略细, 通过全外显子组测序, 发现了 POLR3A 基因的新纯合变异(意义不明确), 与其临床症状相符, 最终通过基因检测结果, 诊断为 POLR3A 相关的脑白质营养不良。低促性腺激素性腺功能减退症(HH)是该疾病的主要典型内分泌表现为, HH 通常表现为青春期延迟或停滞或无青春期早期改变, 当低促性腺激素性腺功能减退患者检查出 POLR3A 基因变异体在双基因遗传方面的变异性为阳性时, 以常染色体隐性方式遗传, 这种变异通常与 POLR3 相关脑白质营养不良有关, 而与先天性低促性腺激素性腺功能减退无关[15]。本例患儿以生长发育里程碑迟滞, 身材矮小, 性发育迟缓, 而无明显的神经损伤、认知障碍和小脑特征, 这与大多数病例不一样, 约 10%的个体发病较晚且进展较慢, 通常表现出学业困难和认知能下降[16], 不排除本患儿疾病有进一步进展可能, 后续应进一步关注该患儿神经系统功能情况。

POLR3 相关脑白质营养不良主要通过其特殊的临床症状和颅脑 MRI 表现以及基因检测进行诊断, 仍有高达 20%脑白质营养不良, 尤其是低髓鞘型脑白质营养不良仍未得到诊断[17], 但随着高通量测序技术的进步, 为低髓鞘型脑白质营养不良的临床基因检测和分子诊断提供了帮助。在该病例中, 虽然低促性腺激素性腺功能减退、牙齿发育稀疏、近视, 影像提示脑白质髓鞘化明显落后, 却无神经系统症状, 极容易被忽视, 因此在排除其他导致生长发育迟缓的疾病后, 建议进行基因检测以明确病情, 我们发现 POLR3A 的新变异, 这可能是导致 POLR3 相关脑白质不良的新变异, 可能成为 POLR3 相关脑白质不良的新表型, 有助于我们对该疾病的认识, 更进一步分析该疾病的基因型-表型相关性。

参考文献

- [1] Bernard, G., Chouery, E., Putorti, M.L., *et al.* (2011) Mutations of POLR3A Encoding a Catalytic Subunit of RNA Polymerase Pol III Cause a Recessive Hypomyelinating Leukodystrophy. *The American Journal of Human Genetics*, **89**, 415-423. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.07.014>
- [2] Tétreault, M., Choquet, K., Orcesi, S., *et al.* (2011) Recessive Mutations in POLR3B, Encoding the Second Largest Subunit of Pol III, Cause a Rare Hypomyelinating Leukodystrophy. *The American Journal of Human Genetics*, **89**, 652-655. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.10.006>
- [3] Thiffault, I., Wolf, N.I., Forget, D., *et al.* (2015) Recessive Mutations in POLR1C Cause a Leukodystrophy by Impairing Biogenesis of RNA Polymerase III. *Nature Communications*, **6**, Article Number: 7623. <https://doi.org/10.1038/ncomms8623>
- [4] Dorboz, I., Dumay-Odelot, H., Boussaid, K., *et al.* (2018) Mutation in POLR3K Causes Hypomyelinating Leukodystrophy and Abnormal Ribosomal RNA Regulation. *Neurology Genetics*, **4**, e289. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000289>
- [5] Watt, K.E., Macintosh, J., Bernard, G. and Trainor, P.A. (2023) RNA Polymerases I and III in Development and Disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **136**, 49-63. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.027>
- [6] Ashrafi, M.R., Amanat, M., Garshasbi, M., *et al.* (2020) An Update on Clinical, Pathological, Diagnostic, and Therapeutic Perspectives of Childhood Leukodystrophies. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **20**, 65-84.

<https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1699060>

- [7] Minnerop, M., Kurzwelly, D., Wagner, H., *et al.* (2017) Hypomorphic Mutations in POLR3A Are a Frequent Cause of Sporadic and Recessive Spastic Ataxia. *Brain*, **140**, 1561-1578.
- [8] Vanderver, A., Tonduti, D., Bernard, G., *et al.* (2013) More than Hypomyelination in Pol-III Disorder. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **72**, 67-75. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31827c99d2>
- [9] 梁超, 陆海英, 郭虎. 4H 综合征的临床表现与分子诊断(附 1 例报告) [J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(5): 377-379.
- [10] 宋小珍, 张育才, 陈育才, 等. 3 例 4H 综合征新基因突变与临床表型研究[C]//中国生物物理学会临床分子诊断分会, 中国遗传学会遗传诊断分会. 第一届中国临床分子诊断大会论文集. 上海: 中国生物物理学会临床分子诊断分会, 中国遗传学会遗传诊断分会, 2018.
- [11] 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.
- [12] Wu, S., Bai, Z., Dong, X., *et al.* (2019) Novel Mutations of the POLR3A Gene Caused POLR3-Related Leukodystrophy in a Chinese Family: A Case Report. *BMC Pediatrics*, **19**, Article Number: 289. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1656-7>
- [13] Yang, H., Wu, Z., Li, X., *et al.* (2023) A Novel Variant of the POLR3A Gene in a Chinese Patient with POLR3-Related Leukodystrophy. *Neurological Sciences*, **44**, 3363-3368. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06767-z>
- [14] Minnerop, M., Kurzwelly, D., Wagner, H., *et al.* (2017) Hypomorphic Mutations in POLR3A Are a Frequent Cause of Sporadic and Recessive Spastic Ataxia. *Brain*, **140**, 1561-1578.
- [15] Neocleous, V., Fanis, P., Toumba, M., *et al.* (2020) GnRH Deficient Patients with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: Novel Genetic Findings in ANOS1, RNF216, WDR11, FGFR1, CHD7, and POLR3A Genes in a Case Series and Review of the Literature. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, 626. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00626>
- [16] Bernard, G. and Vanderver, A. (2012) POLR3-Related Leukodystrophy. In: Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W., Amemiya, A., Eds., University of Washington, Seattle, WA, 1993-2023.
- [17] Kevelam, S.H., Steenweg, M.E., Srivastava, S., *et al.* (2016) Update on Leukodystrophies: A Historical Perspective and Adapted Definition. *Neuropediatrics*, **47**, 349-354. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588020>