

Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Попович С.Г., Кузенкова Л.М., Кондакова О.Б., Фирумянц А.И., Подклетнова Т.В., Увакина Е.В.

Клинический случай POL3A-ассоциированной гипомиелинизирующей лейкодистрофии с поражением спинного мозга с дебютом в раннем детском возрасте

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Лейкодистрофии — это группа наследственных прогрессирующих заболеваний центральной нервной системы, характеризующихся избирательным поражением белого вещества со специфическим вовлечением глиальных клеток. Выделяют гипомиелинизирующие (отсутствие отложения миелина), демиелинизирующие (потеря ранее отложенного миелина), дисмиелинизирующие (отложение структурно или биохимически аномального миелина) и миелинолитические лейкодистрофии (вакуолизация миелина).

Гипомиелинизирующие лейкодистрофии (ГЛ), как и большинство лейкодистрофий, дебютируют в детском или подростковом возрасте и характеризуются прогрессирующим течением заболевания. ГЛ возникает вследствие нарушения синтеза белков, ответственных за развитие, структуру и целостность миелиновой оболочки, а также участвующих в процессах транскрипции и трансляции. В последней группе основная роль отведена ГЛ, ассоциированным с биаллельными мутациями в генах транскрипционного комплекса РНК-полимеразы III — POLR3A, POLR3B, POLR1C и POLR3K. Диагноз можно подтвердить с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга.

POLR3A-ассоциированные ГЛ проявляются гипомиелинизацией, гиподонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом. К магнитно-резонансным признакам POLR3-ассоциированной ГЛ относят диффузную гипомиелинизацию с относительным сохранением зубчатых ядер, переднебоковых ядер таламуса, бледных шаров, пирамидных путей на уровне задней части внутренних капсул и лучистого венца. В ряде случаев отмечены также истончение мозолистого тела и атрофия мозжечка.

В статье представлен клинический случай пациентки с POL3A-ассоциированной ГЛ с поражением спинного мозга с дебютом в раннем детском возрасте.

Ключевые слова: лейкодистрофия; дети; POL3; гипомиелинизирующая лейкодистрофия; головной мозг; спинной мозг

Для цитирования: Попович С.Г., Кузенкова Л.М., Кондакова О.Б., Фирумянц А.И., Подклетнова Т.В., Увакина Е.В. Клинический случай POL3A-ассоциированной гипомиелинизирующей лейкодистрофии с поражением спинного мозга с дебютом в раннем детском возрасте. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(3): 122–126.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-3-122-126>

Для корреспонденции: Попович София Георгиевна, младший научный сотрудник лаборатории нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. E-mail: popovich.sg@nczd.ru

Участие авторов:

Попович С.Г.	концепция, написание текста, редактирование текста;
Увакина Е.В.	концепция, написание текста, редактирование текста;
Подклетнова Т.В.	концепция, написание текста, редактирование текста;
Кондакова О.Б.	концепция, написание текста, редактирование текста;
Фирумянц А.И.	концепция, редактирование текста;
Кузенкова Л.М.	концепция; редактирование текста;
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.08.2022

Принята к печати 05.09.2022

Опубликована 30.09.2022

Sofia G. Popovich, Lyudmila M. Kuzenkova, Olga B. Kondakova, Alexey I. Firumyants, Tatyana V. Podkletnova, Eugeniya V. Uvakina

A clinical case of POLA-associated hypomyelinating leukodystrophy with spinal cord lesion with a debut in early childhood

National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation

Leukodystrophies are a group of hereditary progressive diseases of the central nervous system characterized by selective lesions in white matter with specific involvement of glial cells. There are hypomyelinating (absence of myelin deposition), demyelinating (loss of previously deposited myelin), dysmyelinating (deposition of structurally or biochemically abnormal myelin), and myelinolytic leukodystrophies (myelin vacuolization).

Hypomyelinating leukodystrophies (HL), like most leukodystrophies, debut in childhood or adolescence and are characterized by a progressive course of the disease. HL occurs as a result of impaired synthesis of proteins responsible for the development, structure, and integrity of the

myelin sheath, involved in the processes of transcription and translation. In the latter group, the main role is assigned to HL associated with biallelic mutations in the genes of the RNA polymerase III transcription complex, *POLR3: POLR3A, POLR3B, POLR1C, and POLR3K*. The diagnosis can be confirmed by magnetic resonance imaging of the brain.

POLR3A-associated HL is manifested by hypomyelination, hypodontia, and hypogonadotropic hypogonadism. The magnetic resonance features of *POLR3*-associated HL include diffuse hypomyelination with relative preservation of the dentate nuclei, anterolateral nuclei of the thalamus, globus pallidus, pyramidal tracts at the level of the posterior part of the internal capsules, and the corona radiata. In some cases, thinning of the corpus callosum and atrophy of the cerebellum were also noted.

The article presents a clinical case of a patient with *POL3A*-associated HL with spinal cord injury with the debut in early childhood.

Keywords: leukodystrophy; children; *POL3*; hypomyelinating leukodystrophy; brain; spinal cord

For citation: Popovich S.G., Kuzenkova L.M., Kondakova O.B., Firumyants A.I., Podkletnova T.V., Uvakina E.V. A clinical case of *POL3A*-associated hypomyelinating leukodystrophy with spinal cord injury with onset in early childhood. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal, Russian Journal). 2022; 3 (3): 122–126. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-3-122-126>

For correspondence: Sofiya G. Popovich, MD, junior researcher of the Laboratory of nervous diseases of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: popovich.sg@nczd.ru

Information about authors:

Popovich S.G. <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X>
Kuzenkova L.M. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Kondakova O.B. <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>
Uvakina E.V. <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Contribution:

Popovich S.G. concept, text writing, text editing;
Uvakina E.V. concept, text writing, text editing;
Podkletnova T.V. concept, text writing, text editing;
Kondakova O.B. concept, text writing, text editing;
Firumyants A.I. concept, text editing;
Kuzenkova L.M. concept, text editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: August 19, 2022

Accepted: September 09, 2022

Published: September 30, 2022

Введение

Лейкодистрофии — это группа наследственных прогрессирующих заболеваний центральной нервной системы, характеризующихся избирательным поражением белого вещества со специфическим вовлечением глиальных клеток [1, 2]. Впервые семейные случаи заболевания с поражением белого вещества и развитием хронического прогрессирующего «диффузного склероза» с недостатком миелина и склеротическим затвердением белого вещества описали F. Pelizaeus в 1899 г. [3], а затем L. Merzbacher в 1910 г. [4]. К 1980-м гг. термин «лейкодистрофия» подразумевал поражение, в первую очередь, миелина — непосредственно либо через олигодендроциты [5], но за последние 20 лет в широкую практику внедрены полноэкзомное и полногеномное секвенирование, получены новые данные о патогенезе заболевания, а следовательно, подобное определение представляется довольно узким [6].

В настоящее время все заболевания с поражением белого вещества принято по-прежнему называть «лейкодистрофиями», но среди них выделяют четыре группы:

- гипомиелинизирующие (отсутствие отложения миелина);
- демиелинизирующие (потеря ранее отложенного миелина);
- дисмиелинизирующие (отложение структурно или биохимически аномального миелина);
- миелинолитические (вакуолизация миелина) [7].

Гипомиелинизирующие лейкодистрофии (ГЛ), как и большинство лейкодистрофий, дебютируют в детском или подростковом возрасте и характеризуются прогрессирующим течением заболевания. Диагноз можно подтвердить с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, когда выявляется гиперинтенсивность белого вещества по сравнению с серым веществом на T2-взвешенных изображениях и с наличием вариабельного сигнала от белого вещества на T1-взвешенных изображениях [8, 9]. Гипомиелинизация может быть достоверно диагностирована при проведении МРТ у детей старше 2 лет, т.к. окончание миелинизации большинства участков белого вещества головного мозга наступает к 2 годам. Для подтверждения диагноза гипомиелинизации у детей младше 2 лет требуется проведение минимум двух исследований в динамике (с промежутком не менее 6 мес), на которых должны сохраняться участки изменённого сигнала [9–11].

Известно, что ГЛ возникает вследствие нарушения синтеза белков, ответственных за развитие, структуру и целостность миелиновой оболочки [12], а также участвующих в процессах транскрипции и трансляции [13, 14]. В последней группе основная роль отведена ГЛ, ассоциированным с бинальными мутациями в генах транскрипционного комплекса РНК-полимеразы III — *POLR3* [15]: *POLR3A, POLR3B, POLR1C* и *POLR3K* [16–18].

До открытия генов, вызывающих *POLR3*-ассоциированные ГЛ, был описан ряд расстройств со

схожими клиническими и МР-признаками: атаксия, задержка прорезывания зубов и гипомиелинизация [22], тремор-атаксия с центральной гипомиелинизацией [16, 17, 23], гипомиелинизация с атрофией мозжечка и гипоплазией мозолистого тела [16, 24], лейко-дистрофия с олигодонтией [25].

После появления молекулярно-генетической диагностики проведено несколько когортных исследований, уточнивших фенотип POLR3-ассоциированных ГЛ. Основные неврологические проявления связаны с развитием гипомиелинизации [14, 19]. В частности, у пациентов отмечаются задержка формирования двигательных функций, мозжечковые нарушения в виде атаксии, тремора, дисметрии, дизартрии [16], пирамидные (спастичность) [14, 16] и экстрапирамидные знаки (дистонии) [20, 21], когнитивные особенности: трудности в обучении и умственная отсталость [14, 16, 19]. Не неврологические проявления обычно включают близорукость, аномалии зубного ряда и эндокринные нарушения (гипогонадотропный гипогонадизм, связанный с задержкой или отсутствием полового созревания, а также низким ростом) [14, 26].

При POLR3A-ассоциированных ГЛ наиболее частым является фенотип, проявляющийся гипомиелинизацией, гиподонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом [27]. К МР-признакам POLR3-ассоциированной ГЛ относят диффузную гипомиелинизацию с относительным сохранением зубчатых ядер, переднебоковых ядер таламуса, бледных шаров, пирамидных путей на уровне задней части внутренних капсул и лучистого венца [28, 29]. В ряде случаев были отмечены истончение мозолистого тела и атрофия мозжечка [28, 29].

Несмотря на довольно обширные данные, подробно характеризующие фенотип заболевания, существуют лишь единичные публикации, описывающие поражение спинного мозга при POLR3A-ассоциированной ГЛ [30, 31], и все они с дебютом в подростковом и взрослом возрасте (старше 13 лет) [31].

Мы представляем клинический случай пациентки с POL3A-ассоциированной ГЛ с поражением спинного мозга с дебютом в раннем детском возрасте.

Описание клинического случая

Родители девочки А., 7 лет 4 мес, обратились с жалобами на неустойчивость походки, частые падения, мама также отмечала нарушения речи в виде заикания с 6 лет.

Из анамнеза: ребёнок от 4 беременности (1-я — мальчик, 22 года, здоров; 2-я, 3-я — аборт на ранних сроках). Роды 2-е, на 41-й неделе в головном предлежании с обвитием пуповиной. Вес 3100 г. Длина 51 см. Окружность головы 33 см, окружность груди 35 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. На 4–5-е сутки жизни — ухудшение состояния с развитием синдрома угнетения, проводилась симптоматическая терапия, на 6-е сутки переведена на 2-й этап выхаживания, вы-

писана на 20-й день с диагнозом: «последствия перинатального поражения центральной нервной системы: синдром угнетения». Раннее моторное и психоречевое развитие по возрасту: голову удерживала с 2 мес, сидела с 5 мес, ползала с 7 мес, вставала с 7 мес, ходила самостоятельно с 13 мес, однако обращала на себя внимание шаткость походки, фразовая речь с 2,5 лет. Наблюдалась логопедом по поводу общего нарушения развития 2–3 уровня, дизартрии. С 3,5 лет шаткость и неустойчивость походки усилились, стала чаще падать. Наблюдалась неврологом и ортопедом по месту жительства, проводились курсы нейротрофической и ноотропной терапии без эффекта. В возрасте 5 лет после обследования по месту жительства (МРТ головного мозга не проводилась, при проведении компьютерной томографии головного мозга патологических изменений не выявлено) выставлен диагноз «детский церебральный паралич, спастическая диплегия». Ребёнок был направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения курса физической реабилитации.

При осмотре в отделении психоневрологии и психосоматической патологии у пациентки выявлено низконормальное физическое развитие: рост 119 см (SDS –1,98), вес 19 кг (SDS –1,7), индекс массы тела 14,9 (SDS –0,5). В неврологическом статусе: умеренная слабость лицевой мускулатуры, дизартрия, снижение глоточных рефлексов, брадилалия. Мышечный тонус в верхних конечностях физиологический, в нижних — ближе к физиологическому, нарастает при вертикализации. Сила мышц в руках снижена до 3,5–4,0 баллов, в ногах — до 3,0–3,5 балла. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей — живые, с нижних — отсутствуют. Рефлекс Бабинского отрицательный с 2 сторон. Брюшные рефлексы живые. В позе Ромберга неустойчива, координаторные пробы выполняет с дисметрией. Ходит и вертикализуется с выраженной динамической атаксией. Походка самостоятельная, спастико-паретическая. Приёмы Говерса отрицательны. Эквиновальгусная установка стоп. Обращённую речь понимает, отвечает на вопросы. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено.

При стимуляционной электронейромиографии правого срединного и правого большеберцового нерва признаков нарушения проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов ног и рук не выявлено.

МРТ головного и спинного мозга с использованием внутривенного контрастного вещества проведена на высокопольном магнитно-резонансном томографе «Signa 1.5T Explorer» («GE Healthcare») получены структурные изображения в сагиттальной, аксиальной и корональной плоскостях сканирования. Определяются симметричные участки повышенного сигнала на T2-взвешенных изображениях, FLAIR в покрышке среднего мозга, верхних и нижних мозжечковых ножках и белом веществе мозжечка, без признаков ограни-

чения диффузии; субкортикально в правой теменной доле и в области задней ножки внутренней капсулы слева определяются единичные мелкие очаги аналогичного сигнала.

На фоне контрастного усиления отмечено минимальное накопление контрастного вещества участками в верхних мозжечковых ножках. При исследовании спинного мозга получены T1- и T2-взвешенные изображения в сагиттальной, корональной и аксиальной плоскостях сканирования. На всём протяжении паренхимы спинного мозга определяются участки гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях, расположенные преимущественно в дорсальных отделах, без признаков деформации контуров. Данных за накопление контрастного вещества не получено.

Для проведения молекулярно-генетических исследований геномная ДНК была выделена из венозной крови на автоматической станции для выделения ДНК «Chemagic™ 360 Instrument» («Perkin Elmer»). На первом этапе для диагностики спинальной мышечной атрофии методом мультиплексной лигазозависимой амплификации проб с помощью набора «P021» («MRC-Holland») были исследованы экзоны 7 и 8 генов *SMN1* и *SMN2*, делеции не выявлены. Анализ осуществлялся на капиллярном секвенаторе «ABI 3500» («ThermoFisher Scientific»). Для дальнейшей диагностики было рекомендовано секвенирование полного экзона. Массовое параллельное секвенирование проводили на платформе «NextSeq» («Illumina»). Были исследованы таргетные области генома человека, включённые в панель Ion_AmpliSeq_Exome. Обогащение библиотек целевыми областями исследуемых генов проводили при помощи гибридизационных проб «KAPA HyperCap» («Roche»). В интроне 13 гена *POLR3A* (OMIM 614258) выявлен нуклеотидный вариант *c.1771-7C>G* (*chr10:79769440G>C*; NM_007055.3; rs201314157) в гомозиготном состоянии. Нуклеотидный вариант описан в международной базе HGMD professional v. 2021.2 [CS176992], у пациентов со спастической атаксией [32], лейкодистрофией [33] и дистонией [34]. В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека, выявленный нуклеотидный вариант следует расценивать как патогенный.

Согласно базе OMIM, мутации в гене *POLR3A* описаны у пациентов с гипомиелинизирующей лейкодистрофией, тип 7, олигодонтией и/или гипогонадотропическим гипогонадизмом или без них (OMIM 607694), синдромом Видемана–Раутенштрауха (OMIM 264090), наследуемыми по аутосомно-рецессивному типу. Валидация выявленного варианта осуществлена методом секвенирования по Сэнгеру пробанду и его родителям. Родители являются гетерозиготными носителями выявленного варианта.

Таким образом, у пациентки с клинической картиной спастической атаксии, бульбарного синдрома, дизартрии, с учётом специфических изменений на

МРТ головного и спинного мозга, а также результатов молекулярно-генетического тестирования подтверждён диагноз «гипомиелинизирующая лейкодистрофия 7 типа».

При осмотре в динамике в возрасте 8 лет 8 мес прогрессирования двигательных и координаторных нарушений не отмечается, сохраняется тенденция к низкому физическому развитию: рост 121 см (SDS –1,66), вес 21 кг (SDS –0,83), индекс массы тела 16,4 (SDS +0,24). С учётом сроков диагностики задержки полового развития (у девочек возможна с 13 лет и старше) рекомендована оценка антропометрических показателей и стадии полового развития в динамике.

Заключение

Для *POLR3A*-ассоциированной ГЛ характерны разнообразные клинические проявления, при этом по результатам нейровизуализации выявляются признаки гипомиелинизации различных структур головного мозга. Поражения спинного мозга встречаются гораздо реже и описаны у пациентов с дебютом в подростковом возрасте. Описанный нами случай *POLR3A*-ассоциированной ГЛ с поражением спинного мозга с дебютом в раннем детском возрасте демонстрирует целесообразность проведения МРТ спинного мозга у пациентов данной группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van der Knaap M.S., Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017; 134(3): 351–82. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1739-1>
2. Perrier S., Michell-Robinson M.A., Bernard G. POLR3-related leukodystrophy: exploring potential therapeutic approaches. *Front. Cell. Neurosci.* 2021; 14: 631802. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.631802>
3. Pelizaeus F. Über eine eigenartige familiäre Entwicklungshemmung vornehmlich auf motorischem Gebiet. *Arch. Psychiat. Nervenrk.* 1899; 31: 100–4.
4. Merzbacher L. Eine eigenartige familiärhereditäre Erkrankungform (Aplasia axialis extra-corticalis congenita). *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 1910; 2: 1–138.
5. Morell P. A correlative synopsis of the leukodystrophies. *Neuropediatrics.* 1984; 15(Suppl.): 62–5. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1052383>
6. Kevelam S.H., Steenweg M.E., Srivastava S., Helman G., Naidu S., Schiffmann R., et al. Update on leukodystrophies: a historical perspective and adapted definition. *Neuropediatrics.* 2016; 47(6): 349–54. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588020>
7. Nave K.A. Myelination and the trophic support of long axons. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11(4): 275–83. <https://doi.org/10.1038/nrn2797>
8. Baron W., Hoekstra D. On the biogenesis of myelin membranes: sorting, trafficking and cell polarity. *FEBS Lett.* 2010; 584(9): 1760–70. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.10.085>
9. Steenweg M.E., Vanderver A., Blaser S., Bizzi A., De Koning T.J., Mancini G.M., et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain.* 2010; 133(10): 2971–82. <https://doi.org/10.1093/brain/awq257>
10. Schiffmann R., Van Der Knaap M.S. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology.* 2009; 72(8): 750–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8>
11. Pouwels P.J., Vanderver A., Bernard G., Wolf N.I., Dreha-Kulczewski S.F., Deoni S.C., et al. Hypomyelinating leukodystrophies: translational research progress and prospects. *Ann. Neurol.* 2014; 76(1): 5–19. <https://doi.org/10.1002/ana.24194>

12. Garbern J.Y. Pelizaeus-Merzbacher disease: genetic and cellular pathogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2007; 64(1): 50–65. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6182-8>
13. Mendes M.I., Gutierrez Salazar M., Guerrero K., Thiffault I., Salomons G.S., Gauquelin L., et al. Bi-allelic Mutations in EPRS, encoding the glutamyl-prolyl-aminoacyl-tRNA synthetase, cause a hypomyelinating leukodystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102(4): 676–84. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.011>
14. Wolf N.I., Ffrench-Constant C., van der Knaap M.S. Hypomyelinating leukodystrophies – unravelling myelin biology. *Nat. Rev. Neurol.* 2021; 17(2): 88–103. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00432-1>
15. Schmidt J.L., Pizzino A., Nicholl J., Foley A., Wang Y., Rosenfeld J.A., et al. Estimating the relative frequency of leukodystrophies and recommendations for carrier screening in the era of next-generation sequencing. *Am. J. Med. Genet.* 2020; 182(8): 1906–12. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61641>
16. Bernard G., Thiffault I., Tetreault M., Putorti M. L., Bouchard I., Sylvain M., et al. Tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH) leukodystrophy maps to chromosome 10q22.3-10q23.31. *Neurogenetics*. 2010; 11(4): 457–64. <https://doi.org/10.1007/s10048-010-0251-8>
17. Tetreault M., Putorti M.L., Thiffault I., Sylvain M., Vanderver A., Schiffmann R., et al. TACH leukodystrophy: locus refinement to chromosome 10q22.3-23.1. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012; 39(1): 122–3. <https://doi.org/10.1017/s0317167100022174>
18. Dorboz I., Dumay-Odelot H., Boussaid K., Bouyacoub Y., Barreau P., Samaan S., et al. Mutation in POLR3K causes hypomyelinating leukodystrophy and abnormal ribosomal RNA regulation. *Neurol. Genet.* 2018; 4(6): e289. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000289>
19. Gauquelin L., Cayami F.K., Sztriha L., Yoon G., Tran L.T., Guerrero K., et al. (2019). Clinical spectrum of POLR3-related leukodystrophy caused by biallelic POLR1C pathogenic variants. *Neurol. Genet.* 2019; 5: e369. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000369>
20. Osterman B., Sylvain M., Chouinard S., Bernard G. Tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH): dystonia as a new clinical feature. *Mov. Disord.* 2012; 27(14): 1829–30. <https://doi.org/10.1002/mds.25270>
21. Al Yazidi G., Tran L.T., Guerrero K., Vanderver A., Schiffmann R., Wolf N.I., et al. Dystonia in RNA polymerase III-related leukodystrophy. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2019; 6(2): 155–9. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12715>
22. Pelletier F., Perrier S., Cayami F.K., Mirchi A., Saikali S., Tran L.T., et al. Endocrine and growth abnormalities in 4H leukodystrophy caused by variants in POLR3A, POLR3B and POLR1C. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106(2): e660–74. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa700>
23. Wolf N.I., Harting I., Innes A.M., Patzer S., Zeitler P., Schneider A., et al. Ataxia, delayed dentition and hypomyelination: a novel leukoencephalopathy. *Neuropediatrics*. 2007; 38(2): 64–70. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985137>
24. Thiffault I., Wolf N.I., Forget D., Guerrero K., Tran L.T., Choquet K., et al. Recessive mutations in POLR1C cause a leukodystrophy by impairing biogenesis of RNA polymerase III. *Nat. Commun.* 2015; 6: 7623. <https://doi.org/10.1038/ncomms8623>
25. Saitsu H., Osaka H., Sasaki M., Takanashi J.I., Hamada K., Yamashita A., et al. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 89(5): 644–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.00.003>
26. Aung W.Y., Mar S., Benzinger T.L. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging Med.* 2013; 5(5): 427–40. <https://doi.org/10.2217/iim.13.49>
27. Cloutier P., Coulombe B. New insights into the biogenesis of nuclear RNA polymerases? *Biochem. Cell Biol.* 2010; 88(2): 211–21. <https://doi.org/10.1139/o09-173>
28. La Piana R., Tonduti D., Gordish Dressman H., Schmidt J.L., Murnick J., Brais B., et al. Brain magnetic resonance imaging (MRI) pattern recognition in pol III-related leukodystrophies. *J. Child Neurol.* 2014; 29(2): 214–20. <https://doi.org/10.1177/0883073813503902>
29. Vrij-van den Bos S., Hol J.A., La Piana R., Harting I., Vanderver A., Barkhof F., et al. 4H leukodystrophy: a brain magnetic resonance imaging scoring system. *Neuropediatrics*. 2017; 48(3): 152–60. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599141>
30. Sytsma T.M., Chen D.H., Rolf B., Dorschner M., Jayadev S., Keene C.D., et al. Spinal cord-predominant neuropathology in an adult-onset case of POLR3A-related spastic ataxia. *Neuropathology*. 2022; 42(1): 58–65. <https://doi.org/10.1111/neup.12775>
31. Di Donato I., Gallo A., Ricca I., Fini N., Silvestri G., Gurrieri F., et al. POLR3A variants in hereditary spastic paraparesis and ataxia: clinical, genetic, and neuroradiological findings in a cohort of Italian patients. *Neurol. Sci.* 2022; 43(2): 1071–7. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05462-1>
32. Minnerop M., Kurzwelly D., Wagner H., Soehn A.S., Reichbauer J., Tao F., et al. Hypomorphic mutations in POLR3A are a frequent cause of sporadic and recessive spastic ataxia. *Brain*. 2017; 140(6): 1561–78. <https://doi.org/10.1093/brain/awx095>
33. Perrier M.F., Gurgel-Juarez N., Flowers H.L., McCormick A., Short S.J. Mindfulness-based interventions for children and adolescents across all settings: a scoping review protocol. *Syst. Rev.* 2020; 9(1): 286. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01548-7>
34. Zech M., Jech R., Boesch S., Škorvák M., Weber S., Wagner M., et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol.* 2020; 19(11): 908–18. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30312-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30312-4)