

·CASE ANALYSES·

·临床病例讨论·



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200067
http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/202108915.pdf

POMT1 和 POMT2 基因突变导致的 2 例 α -抗肌萎缩相关糖蛋白病

甘思仪, 杨海燕, 肖婷, 潘邹, 吴丽文

(中南大学湘雅医院儿科, 长沙 410008)

[摘要] α -抗肌萎缩相关糖蛋白病(alpha-dystroglycanopathy, α -DGP)是由于 α -抗肌萎缩相关糖蛋白(alpha-dystroglycan, α -DG)异常糖基化导致的一组先天性肌营养不良症和肢带型肌营养不良症, 国内目前对于该类疾病的临床表现、遗传学特点及诊断方法研究较少。中南大学湘雅医院儿科收治 2 例由 O-甘露糖转移酶(protein O-mannosyltransferases, PMTs)家族的 POMT1、POMT2 基因突变导致的 α -DGP 患者。2 例患者均表现为运动落后, 伴或不伴有智力损害, 血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平显著升高, 肌电图检查结果提示肌源性损害, 肌肉活检符合肌病表现。遗传学检测发现 2 例患者均有复合杂合突变, 2 例患者的父母均为携带其中一种突变的杂合子; 1 例患者为 POMT1 基因 c.824+1G>A, splicing 和 c.1777G>A, p.A593T, 另 1 例患者为 POMT2 基因 c.604T>G, p.F202V 和 c.868C>T, p.P290S。利用在线数据库进行预测, 结果提示突变位点具有致病性。2 例患者分别确诊为先天性肌营养不良伴智力障碍(congenital muscular dystrophy with mental retardation, CMD-MR)及肢带型肌营养不良 2N 型(limb-girdle muscular dystrophy type 2N, LGMD2N)。PMTs 家族有着相似的序列, 基因突变均可导致不同程度的肌营养不良, 且伴随血清 CK 水平的升高。 α -DGP 很容易误诊, 遗传学检查有益于早期诊断、预后判断及遗传咨询。

[关键词] POMT1 基因; POMT2 基因; α -抗肌萎缩相关糖蛋白病; 复合杂合突变; 遗传学检查

POMT1 and POMT2 gene mutations result in 2 cases of alpha-dystroglycanopathy

GAN Siyi, YANG Haiyan, XIAO Ting, PAN Zou, WU Liwen

(Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT

Alpha-dystroglycanopathy (α -DGP) is a group of congenital muscular dystrophy and limb band muscular dystrophy caused by abnormal glycosylation of α -dystroglycan (α -DG). At present, there are few studies on the clinical manifestations, genetic characteristics, and diagnostic methods for α -DGP in China. Two cases of α -DGP caused by POMT1 and POMT2 gene mutations in the protein O-mannosyltransferases (PMTs) family were admitted to the Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University. The 2 patients showed exercise retardation, with or without mental retardation. Serum level of creatine kinase (CK) was increased significantly. Electromyography showed myogenic

收稿日期(Date of reception): 2020-02-06

第一作者(First author): 甘思仪, Email: 15616152140@qq.com, ORCID: 0000-0002-0868-9397

通信作者(Corresponding author): 吴丽文, Email: 271417152@qq.com, ORCID: 0000-0003-1031-7899

impairment. Muscle biopsy was consistent with myopathy. Genetic test showed that both patients had compound heterozygous mutations, and the parents of the 2 patients were heterozygous with one of the mutations. There were c.824+1G>A, splicing and c.1777G>A, p.A593T in POMT1 gene, and c.604T>G, p.F202V and c.868C>T, p.P290S in POMT2 gene. The online database was used to predict the mutation sites and suggested the pathogenicity. Finally, one patient was diagnosed as congenital muscular dystrophy with mental retardation (CMD-MR) and the other was dystrophytype 2N (LGMD2N). PMTs family has similar sequences. Gene mutations can lead to different degrees of muscular dystrophy with the increase of serum level of CK. α -DG is easy to be misdiagnosed. Genetic examination is beneficial to early diagnosis, prognosis, and genetic counseling.

KEY WORDS POMT1 gene; POMT2 gene; alpha-dystroglycanopathy; compound heterozygous mutation; genetic examination

α -抗肌萎缩相关糖蛋白病(α -dystroglycanopathy, α -DGP)是由于 α -抗肌萎缩相关糖蛋白(α -dystroglycan, α -DG)的O-连接糖基化缺陷导致的一组罕见的肌营养不良相关疾病。该疾病的遗传方式为常染色体隐性遗传,临床特征为骨骼肌、中枢神经系统和眼部受累。目前按照起病年龄及严重程度可分为先天性肌营养不良(congenital muscular dystrophy, CMD)、肢带型肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD)两大类^[1]。CMD包括福山型先天性肌营养不良(Fukuyama congenital muscular dystrophy, FCMD)、肌-眼-脑病(muscle-eye-brain disease, MEBD)、Walker-Warburg综合征(Walker-Warburg syndrome, WWS)、先天性肌营养不良1C型(congenital muscular dystrophy type 1C, MDC1C)、先天性肌营养不良1D型(congenital muscular dystrophy type 1D, MDC1D)、CMD伴智力障碍(congenital muscular dystrophy with mental retardation, CMD-MR)^[1,3]。LGMD包括LGMD2K、LGMD2N、LGMD2O、LGMD2M、LGMD2I等各型^[3]。目前已知的 α -DGP致病基因有19个^[1-2],本研究报道2例由于POMT1、POMT2基因变异所致CMD-MR、LGMD2N,并结合相关文献进行分析,旨在提高临床医师对这类疾病的认识和管理水平。

1 临床资料

患儿1,女,2岁,因“精神运动发育迟缓,发现心肌酶异常10个月余”于2017年11月就诊于中南大学湘雅医院儿科门诊。患儿10个月时可抬头,11个月时可独坐,1岁时可扶站,1岁10个月开始无意识地叫“爸爸、妈妈”。就诊时患儿已2岁,不能独

站,可以扶走,不会叫人,10个月前因“发热”在当地医院查血清肌酸激酶(creatinase, CK)水平达2 465 U/L(参考值范围40~200 U/L),无肌痛、皮疹等其他异常表现。出生史无异常。患儿父亲小时候有运动发育落后,母亲体健。入院时体格检查:神志清楚,能追光追物,可发“啊”音,能扶走4~5步,不能独站,四肢肌张力正常,双侧腓肠肌未见假性肥大,膝反射、跟腱反射可引出,病理征阴性。血乳酸2.80 mmol/L(参考值范围1.42~1.90 mmol/L),CK 7 432 U/L,血氨、免疫全套、多发性肌炎谱抗体、血尿筛查均正常。心脏彩色多普勒超声检查、颅脑MRI平扫正常。智力测试显示轻度发育迟缓。头颅及左侧大腿MRI平扫显示左侧股直肌及其周围筋膜异常信号,考虑肌营养不良。肌电图显示早期肌源性改变。DMD基因、线粒体基因未见异常。肌肉活检显示肌病(轻度)。

患儿2,男,10岁,因“肌无力8年余”于2019年8月就诊于中南大学湘雅医院儿科门诊。患儿1岁时可独坐,1岁9个月时可独走,容易摔跤,易疲劳,跑步较同龄人慢,运动量大时感肌痛,容易感冒,免疫力低下,行走时间久时需要扶走,在当地医院坚持康复治疗,肌无力症状稍有改善。就诊时蹦跳不灵活,行走时呈鸭步、踮脚,能拾重物。患儿就学至今,各科成绩均不及格。出生史及家族史无特殊。体格检查:对答、交流正常,体型消瘦,双上肢举臂能完全过肩。不能久蹲,双脚跳勉强离地完成10余个,能自行上下楼梯,双侧腓肠肌肥大,双上肢肌力、肌张力正常,双下肢近端肌力4+级、远端肌力5-级,肌张力低,跟腱挛缩,双侧膝反射未引出,病理征阴性。血常规正常。肝功能:谷丙转氨酶296.5 U/L(参考值范围7.0~40.0 U/L),谷草转氨酶

227.7 U/L(参考值范围 13.0~35.0 U/L)。心肌酶: 乳酸脱氢酶 900.0 U/L(参考值范围 120.0~250.0 U/L), CK 10 129.5 U/L(参考值范围 40.0~200.0 U/L), CK 同工酶 180.6 U/L(参考值范围 <24.0 U/L), 肌红蛋白 491.3 μ g/L(参考值范围 <70.0 μ g/L)。血氨、乳酸、凝血功能、风湿、免疫、狼疮全套、血尿筛查均正常。脑电图、心脏彩超、心电图正常; 头颅及脊髓 MRI 无异常; 肌电图显示肌源性改变; DMD 基因未见异常; 肌肉活检显示骨骼肌呈肌营养不良样病理改变。

经中南大学湘雅医院伦理委员会的批准, 并获得患儿监护人签署知情同意后, 抽取 2 例患儿及其父母外周血清各 2 mL(乙二胺四乙酸抗凝)用于提取 DNA。首先将 DNA 打断并制备文库, 然后通过芯片对目标基因编码区及临近剪切区的 DNA 进行捕获和富集, 最后使用高通量测序平台进行突变检测。对二代测序发现的致病突变经 Sanger 测序验证, 并对患者父母进行相同基因突变位点验证。

在 POMT1 基因(NM_007171)剪切位点区域及外显子区域发现患儿 1 存在 2 处杂合突变点(c.1777G>A 和 c.824+1G>A), 导致氨基酸改变 p.A593T, splicing。在人类基因突变数据库专业版(Human Gene Mutation

Database Professional, HGMD Pro)中, c.824+1G>A 位点未见报道, 致病性尚不明确, 但人群携带率为 0.000 665 8, 此突变为剪切位点的突变, 对蛋白质功能的影响可能较大。c.1777G>A 位点报道为致病突变。POMT1 基因的双杂合突变分别来自于其父母, 为复合杂合突变(图 1)。患儿 1 符合常染色体隐性遗传规律, 诊断为 CMD-MR。

患儿 2 的 POMT2 基因(NM_013382)存在复合杂合突变 c.604T>G, p.F202V 和 c.868C>T, p.P290S, 其中 c.604T>G, p.F202V 遗传自母亲, c.868C>T, p.P290S 遗传自父亲(图 2)。在 HGMD Pro 中, 突变位点 c.604T>G 报道为致病突变, 突变位点 c.868C>T 未见报道。Polyphen-2 和 Mutation Taster 预测结果显示: c.604T>G 氨基酸序列高度保守, c.868C>T 氨基酸序列相对保守, 均显示出潜在的致病性。患儿 2 遗传方式符合常染色体隐性遗传, 诊断为 LGMD2N。

患儿 1 经电话随访至 4 岁半, 能独走、跑步, 爬楼较同龄人慢, 智力落后, 无法正常交流。患儿 2 入院后予艾地苯醌、左卡尼汀改善肌肉代谢, 辅酶 Q10 护心等对症支持治疗, 症状无明显加重, 生活质量缓慢提高。

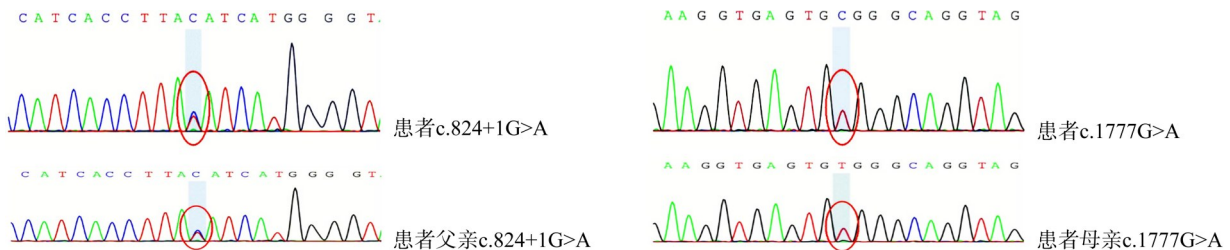


图 1 患者 1 及其父母 POMT1 基因 Sanger 测序结果显示患者为 c.824+1G>A, p.F202V+c.1777G>A, p.P290S 复合杂合突变, 分别来自其父亲(c.824+1G>A)和母亲(c.1777G>A)

Figure 1 Sanger sequencing of POMT1 gene in patient 1 and his parents shows that the patient has a compound heterozygous mutation of c.824+1G>A, p.F202V+c.1777G>A, p.P290S, which comes from his father (c.824+1G>A) and mother (c.1777G>A), respectively

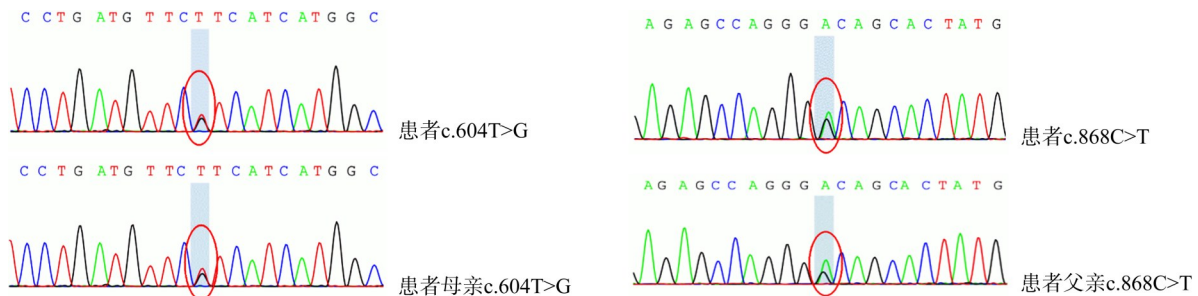


图 2 患者 2 及其父母 POMT2 基因 Sanger 测序结果显示患者为 c.604T>G, p.F202V+c.868C>T, p.P290S 复合杂合突变, 分别来自其父亲(c.868C>T)和母亲(c.604T>G)

Figure 2 Sanger sequencing of POMT2 gene in patient 2 and his parents shows that the patient has a compound heterozygous mutation of c.604T>G, p.F202V+c.868C>T, p.P290S, which comes from his father (c.868C>T) and mother (c.604T>G), respectively

2 讨论

α -DGP 是一组可累及多个系统的遗传异质性疾病, 主要临床表现为不同程度的肌肉无力, 中枢神经系统和眼部受累, 可伴有肌萎缩、脊柱关节畸形、智力障碍、语言障碍及癫痫发作等, 血清CK水平不同程度地升高, 肌电图提示肌源性损害, 肌肉活检可观察到肌营养不良病变, 免疫组织化学染色示 α -DG 的糖基化水平降低^[4]。然而, α -DG 糖基化不是 α -DGP 中唯一受影响的途径, 低糖基化不是诊断 α -DGP 的唯一金标准^[5]。对于任何怀疑CMD或LGMD的患者, DMD基因检测呈阴性, 伴有器质性脑部结构异常或眼部异常, 都应考虑肌营养不良症, 在进行肌肉活检之前, 建议采用二代测序帮助确诊^[6-7]。

定位于染色体9q34.13的POMT1基因跨度超过20 kb, 包含20个外显子, 并编码具有747个氨基酸的O-甘露糖转移酶(protein O-mannosyltransferase, POMT1)^[6]。POMT2基因编码内质网的完整POMT2蛋白, 含有21个外显子, 跨越46 kb, 定位于染色体14q24.3上。POMT1和POMT2蛋白同属于O-甘露糖转移酶(protein O-mannosyltransferases, PMTs)家族^[8], 二者形成复合物时, 具有POMT活性, 参与O-甘露糖基聚糖的合成^[6]。POMT1、POMT2基因突变会导致酶活性的降低, 致使骨骼肌中 α -DG糖基化减少, O-甘露糖基化对于维持细胞形状和细胞完整性具有重要作用。POMT1蛋白在人类胚胎和成人组织中广泛表达, 在胎儿脑、垂体、睾丸、骨骼肌和心脏中均有高表达, 主要影响肌肉、大脑和眼睛的发育^[9]。目前对于PMTs家族蛋白质的功能了解得较少, α -DG的O-连接糖基化缺陷的致病机制并未完全阐明, 部分致病基因的功能仍未完全确定^[1]。POMT糖基化是一种必不可少的翻译后蛋白质修饰, 作为与神经元迁移缺陷相关的严重CMD的潜在病理机制已日渐成为关注的焦点。POMT糖基化对早期小鼠胚胎细胞之间黏附连接的形成至关重要, 而细胞与细胞之间的黏附对胚胎发育、组织形态发生和组织修复以及肿瘤侵袭和转移至关重要。果蝇中的POMT突变体会导致感觉神经元的轴突连接异常, 胚胎和肌肉发育的缺陷; 小鼠中POMT1的缺失导致胚胎死亡^[10-11]。

POMT1、POMT2基因高度同源, 故表型上有交叉重叠^[1]。POMT的突变会导致严重的肌营养不良症, 并伴有明显的神经缺陷^[11]。其中, WWS临床特点以脑部受累为突出表现, 表现为智力障碍、脑积水、II型无脑回畸形、脑室扩大、小脑畸形等; 眼部受累包括青光眼、白内障、视网膜脱离等; 此外可能伴有显著肌力、肌张力低下, 智力、运动发育严

重落后, 甚至无法获得任何运动能力, 包括抬头、翻身、独坐, 病死率高, 患儿多于3岁内死亡。MEB以眼部症状最为突出, 绝大部分患儿最大运动能力仅限于独坐, 多于18岁前死亡。LGMD2K起病晚, 症状轻, 患者通常有小头畸形和智力障碍。CMD-MR则表现为智力发育落后, 伴或不伴头颅结构异常, 通常没有眼部畸形^[1, 9, 12-13]。完全破坏O-甘露糖基转移酶活性的突变大多数与更严重的表型WWS有关^[8], 而POMT1残留酶活性的突变可能与较轻的表型CMD-MR有关。CMD-MR少见, 最先在2000年被描述, 28例WWS患者属于4个不相关的家族, 患者存在复合杂合突变, 表现为较轻形式的CMD^[14]。在本研究中, 患儿1幼年时期起病, 以精神运动发育迟缓为主要临床表现, 伴有轻度智力损害, 血清CK水平明显升高, 肌电图、肌肉活检结果均显示肌肉病变, 无脑部、眼部受累。遗传学检测发现POMT1基因复合杂合突变c.824+1G>A(父源)和c.1777G>A(母源), 其中c.824+1G>A位点未见报道, c.1777G>A位点已报道为致病突变, 符合常染色体隐性遗传规律, 诊断为CMD-MR。

目前国内未见有LGMD2N的报道, 国外最初在2007年报道。LGMD2N与病情较轻的LGMD表型有关, 其特征是肩部和臀部肌肉萎缩和无力^[15]。国外共报道LGMD2N患者18例^[15-17], 患者起病年龄为出生后至55岁不等, 男女发病率无明显的差异, 临床表现呈现异质性, 主要为运动落后、四肢轻度无力; 有部分患者出现学习困难、智力减退, 可能会出现腓肠肌肥大、翼状肩胛、轻度脊柱前凸、Gowers征阳性, 血清CK水平为398~30 000 U/L。研究^[15]报道了12例LGMD2N患者, 年龄为18~63岁, 其中有3例出现头颅MRI异常, 表现为大脑皮质萎缩、T₂加权像脑室周围高信号增强和左额叶萎缩, 左额叶萎缩可能与患者出生时缺氧有关, T₂加权像脑室周围高信号增强通常与脑血管疾病有关。头部MRI异常与认知障碍相关, 但MRI正常的患者也可能存在认知障碍, 不能排除其他原因; 有2例患者出现心脏射血功能的减退, 1例有扩张型心肌病, 部分患者伴有心电图的异常; 4例患者存在肺活量的下降, 用力肺活量(forced vital capacity, FVC)甚至低至44.2%; 部分患者肌肉活检提示特征性的 α -DG糖基化明显减少, 肌肉MRI显示受影响的肌肉主要是腓绳肌, 其次是椎旁肌和臀肌。本研究中的患儿2在能行走后发病, 主要临床特征为血清CK水平升高和轻度肌无力, 学习困难, 腓肠肌肥大, 肌电图提示肌源性改变, 肌肉活检显示肌营养不良病变, 发现POMT2基因c.604T>G(母源)和c.868C>T(父源)复合杂合突变, 其中c.868C>T

为未报道的新突变, c.604T>G 为致病突变。利用在线数据库对发现的突变进行预测, 提示突变具有致病性。依据患者的临床特点、基因检测结果及对治疗的反应性, 诊断为 LGMD2N。

肌肉炎症可能非特异性地存在于肌营养不良症患者中。研究^[18]报道 1 例 LGMD 患者肌肉活检显示有炎症, 在服用泼尼松治疗 6 个月后血清 CK 水平下降, 小剂量维持使用 2 年后, 无不良反应发生, 炎症没有加重的现象, 但糖皮质激素在 α -DGP 治疗中是否有效有待进一步研究^[18]。目前, α -DGP 以防治并发症, 对症支持治疗为主。应明确心脏功能早期筛查和监测的重要性, 提前进行肺功能的锻炼, 实行多学科(呼吸科、心血管科、康复科、骨科等)共同管理以提高患者的生活质量, 从而延缓疾病进展。

PMTs 家族基因突变所致的 α -DGP 主要临床表现为肌无力和血清 CK 水平明显升高, 在临床上很容易误诊为 DMD 基因突变所致的杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)。与 DMD 不同的是, α -DGP 为常染色体隐性遗传病, 女性可以发病, 且更常合并智力障碍、脑发育畸形、眼部受累等。本研究报道的 2 例由 POMTs 家族基因突变所致的 α -DGP 有助于扩充这类疾病的表型谱, 对该类患者进行遗传学检查有助于明确病因, 避免不必要的检查, 并可为患者提供遗传咨询。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] 傅晓娜, 肖坤宏, 熊晖. α -抗肌萎缩相关糖蛋白病研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50(1): 10-18.
FU Xiaona, XIAO Kunhong, XIONG Hui. Recent advances in α -dystroglycanopathy[J]. Progress in Physiological Sciences, 2019, 50(1): 10-18.
- [2] Sheikh MO, Halmo SM, Wells L. Recent advancements in understanding mammalian O-mannosylation[J]. Glycobiology, 2017, 27(9): 806-819.
- [3] Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Iijima K, et al. Mechanistic aspects of the formation of α -dystroglycan and therapeutic research for the treatment of α -dystroglycanopathy: A review [J]. Mol Aspects Med, 2016, 51: 115-124.
- [4] Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan[J]. Brain, 2007, 130(pt10): 2725-2735.
- [5] Hafner P, Bonati U, Fischmann A, et al. Skeletal muscle MRI of the lower limbs in congenital muscular dystrophy patients with novel POMT1 and POMT2 mutations[J]. Neuromuscul Disord, 2014, 24(4): 321-324.
- [6] Hu P, Wu S, Yuan L, et al. Compound heterozygous POMT1 mutations in a Chinese family with autosomal recessive muscular dystrophy-dystroglycanopathy C1[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(7): 1388-1393.
- [7] Johnson K, Bertoli M, Phillips L, et al. Detection of variants in dystroglycanopathy-associated genes through the application of targeted whole-exome sequencing analysis to a large cohort of patients with unexplained limb-girdle muscle weakness[J]. Skelet Muscle, 2018, 8(1): 1-12.
- [8] van Reeuwijk J, Janssen M, van den Elzen C, et al. POMT2 mutations cause α -dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome[J]. J Med Genet, 2005, 42(12): 907-912.
- [9] Geis T, Rödl T, Topaloglu H, et al. Clinical long-time course, novel mutations and genotype-phenotype correlation in a cohort of 27 families with POMT1-related disorders[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 1-17.
- [10] Akasaka-Manya K, Manya H, Hayashi M, et al. Different roles of the two components of human protein O-mannosyltransferase, POMT1 and POMT2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 411(4): 721-725.
- [11] Baker R, Nakamura N, Chandel I, et al. Protein O-mannosyltransferases affect sensory axon wiring and dynamic chirality of body posture in the Drosophila embryo[J]. J Neurosci, 2018, 38(7): 1850-1865.
- [12] Yang H, Manya H, Kobayashi K, et al. Analysis of phenotype, enzyme activity and genotype of Chinese patients with POMT1 mutation[J]. J Hum Genet, 2016, 61(8): 753-759.
- [13] 范燕彬, 傅晓娜, 葛琳, 等. 先天性肌营养不良的临床表现和产前诊断[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(9): 669-678.
FAN Yanbin, FU Xiaona, GE Lin, et al. Clinical manifestations and prenatal diagnosis of congenital muscular dystrophy[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2017, 20(9): 669-678.
- [14] Villanova M, Mercuri E, Bertini E, et al. Congenital muscular dystrophy associated with calf hypertrophy, microcephaly and severe mental retardation in three Italian families: evidence for a novel CMD syndrome[J]. Neuromuscul Disord, 2000, 10(8): 541-547.
- [15] Østergaard ST, Johnson K, Stojkovic T, et al. Limb girdle muscular dystrophy due to mutations in POMT2[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(5): 506-512.
- [16] Brun BN, Willer T, Darbro BW, et al. Uniparental disomy unveils a novel recessive mutation in POMT2[J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(7): 592-596.
- [17] Saredi S, Gibertini S, Ardisson A, et al. A fourth case of POMT2-related limb girdle muscle dystrophy with mild reduction of α -dystroglycan glycosylation[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2014, 18(3): 404-408.
- [18] Biancheri R, Falace A, Tessa A, et al. POMT2 gene mutation in limb-girdle muscular dystrophy with inflammatory changes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 363(4): 1033-1037.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 甘思仪, 杨海燕, 肖婷, 潘邹, 吴丽文. POMT1 和 POMT2 基因突变导致的 2 例 α -抗肌萎缩相关糖蛋白病[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(8): 915-919. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200067

Cite this article as: GAN Siyi, YANG Haiyan, XIAO Ting, PAN Zou, WU Liwen. POMT1 and POMT2 gene mutations result in 2 cases of alpha-dystroglycanopathy[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2021, 46(8): 915-919. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200067