

Trudności w diagnostyce zespołu ataksja–neuropatia uwarunkowanego zaburzeniami podjednostki polimerazy DNA gamma (POLG) — prezentacja dwóch przypadków

Piotr Alster¹, Magdalena Kaliszewska², Katarzyna Tońska², Leszek Królicki³, Dariusz Koziowski¹

¹Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Instytut Genetyki i Biotechnologii Uniwersytetu Warszawskiego

³Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Rodzinne występowanie ataksji jest wskazaniem do pogłębiania diagnostyki w ramach badań genetycznych. Obecność objawów wśród rodzeństwa, a jednocześnie ich brak u rodziców może sugerować dziedziczenie autosomalne recesywne. Przypadki przedstawione w niniejszej pracy wskazują na zasadność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej chorób mitochondrialnych. Mimo że są one związane z wariantami mitochondrialnego DNA (mtDNA), niektóre z nich mogą być dziedziczone w sposób autosomalny, tak jak w przypadku spektrum chorób wynikających z zaburzenia funkcjonowania mitochondrialnej polimerazy DNA gamma. W przedstawionej pracy korelacja obrazu klinicznego oraz hiperintensywność w obrębie wzgórza w badaniu rezonansu magnetycznego były przesłankami do wysunięcia podejrzenia zespołu ataksja–neuropatia spowodowanego wariantami w obrębie genu *POLG* kodującego podjednostkę katalityczną polimerazy gamma (POLG).

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (2), 106–110

Słowa kluczowe: POLG, ataksja, neuropatia, mitochondrialny DNA

WPROWADZENIE

Współistnienie neuropatii i ataksji jest obserwowane w wielu chorobach. Współcześnie ataksja jest klasyfikowana w ramach czterech grup, spośród których trzy są związane z udarami, infekcjami bądź urazami [1, 2]. Czwarta jest związana z procesem postępującym o długim czasie trwania. Ataksja z towarzyszącym zespołem mózdkowym, neuropatią oraz obustronną hiperintensywnością w obrębie wzgórza w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) może być trudnym do interpretacji zespołem objawów przy ustalaniu rozpoznania. Rodzinne występowanie

chorób wymaga pogłębienia diagnostyki o badania genetyczne. Możliwość występowania choroby mitochondrialnej także powinna być brana pod uwagę. Choroby mitochondrialne są chorobami o szerokim spektrum objawów klinicznych i jednocześnie znacznej różnorodności genetycznej. Chociaż zwykle są kojarzone z dziedziczącymi się w sposób odmatczyzny chorobami powodowanymi obecnością patogennych wariantów mitochondrialnego DNA, to ich znaczna część ma podłoże jądrowe i dziedziczy się w sposób mendlowski. Jednym z genów, którego mutacje są częstą przyczyną chorób mitochondrialnych [3] w popula-

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Piotr Alster, Klinika Neurologii, Wydziału Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03–242 Warszawa, e-mail: piotr.alster@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0019

cji polskiej, jest gen *POLG* kodujący katalityczną podjednostkę polimerazy gamma — jedynej replikacyjnej polimerazy w mitochondriach człowieka odpowiedzialnej za replikację mitochondrialnego DNA. Zaburzenia funkcji podjednostki katalitycznej mitochondrialnej polimerazy gamma (*POLG*) kodowanej przez jądrowy gen *POLG* są związane z dysfunkcją różnych tkanek, w szczególności tych o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, takich jak między innymi tkanka nerwowa [4], a co za tym idzie — z szerokim spektrum objawów klinicznych. Można wśród nich wyróżnić, zespół Alpersa-Huttenlochera (AHS, *Alpers-Huttenlocher syndrome*), ANS, dziecięcą miocerebrohepatopatię (MCHS, *myocerebrohepatopathy spectrum*), zespół MEMSA (*myoclonic epilepsy, myopathy, sensory ataxia*) i postępującą zewnętrzną ophthalmoplegię (PEO, *progressive external ophthalmoplegia*) [2]. Wśród opisywanych w literaturze objawów powiązanych z ANS, oprócz ataksji i neuropatii, można wymienić deficyty poznawcze, ruchy mimowolne, zaburzenia psychiatryczne, mioklonie, ślepotę i głuchotę [5]. Objawy ANS zwykle pojawiają się przy braku istotnego osłabienia mięśni czy innych cech miopatii [5]. Kliniczny obraz zespołu wiąże się z zaburzeniami mowy i połykania.

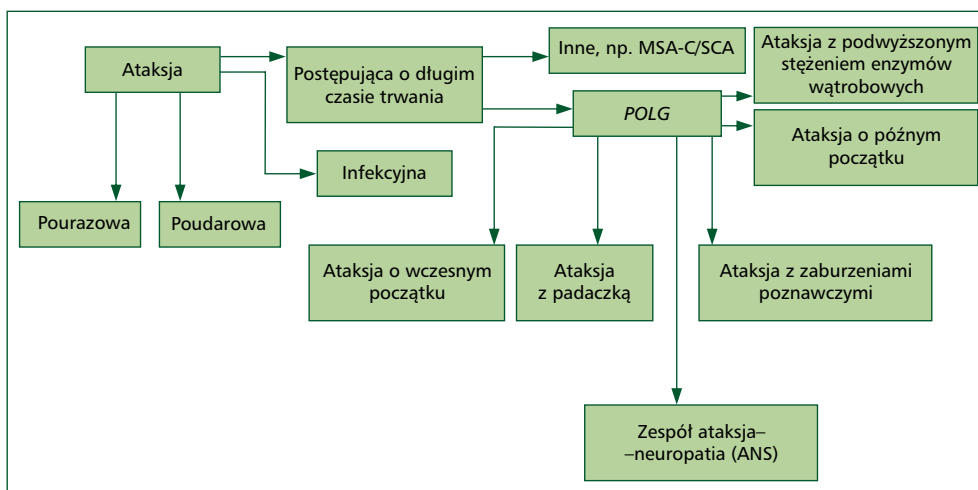
Celem niniejszej pracy jest przedstawienie potencjalnych trudności w diagnostyce ANS. Przeanalizowano przypadki dwojga chorych — brata

i siostry. Zaobserwowano u nich podobny obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych, między innymi MRI. Postępowanie diagnostyczne przedstawiano w postaci schematów (ryc. 1, 2). W diagnostyce brano również pod uwagę ataksję rdzeniowo-mózdkową i ataksję Friedreicha. Rodzód przedstawiono w postaci schematu (ryc. 3).

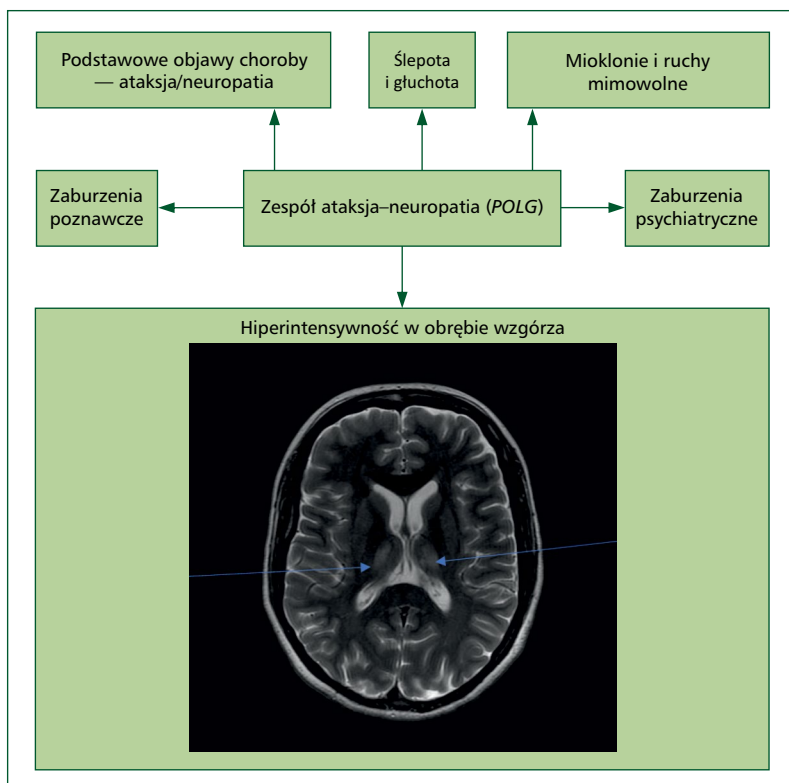
PRZYPADKI KLINICZNE

Pacjent 1.

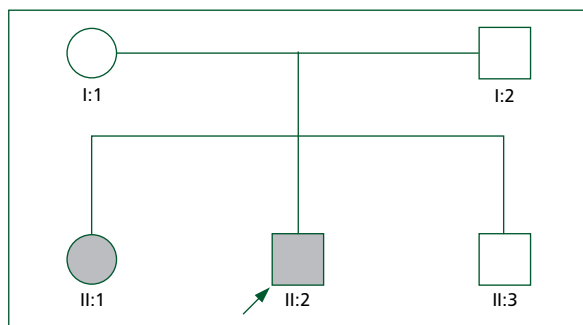
Mężczyzna w wieku 43 lat został przyjęty do kliniki neurologii z powodu trudności przy schodzeniu ze schodów i bólu kończyn dolnych. Objawy choroby istotnie się nasiliły w 2004 roku. W 2011 roku pojawiła się dyzartria, a w 2014 stan ogólny uległ istotnemu pogorszeniu. Od tego czasu chory porusza się wyłącznie z pomocą laski. Pacjent spędzał większą część dnia na fotelu lub w łóżku, skarżył się na sztywność i ograniczenie ruchomości stawów rąk i stóp. Zgłaszał bolesne skurcze w obrębie kończyn dolnych. Do 2017 roku u chorego prowadzono badania w kierunku ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 1 (SCA1, *spinocerebellar ataxia type 1*), typu 2 (SCA2, *spinocerebellar ataxia type 2*) i typu 3 (SCA3, *spinocerebellar ataxia type 3*). Diagnostyka różnicowa obejmowała również badania genetyczne w kierunku choroby Pelizaeusa-Merzbachera, Wilsona i chorób lizosomalnych. Prowadzono także badania w kierunku schorzeń mitochondrialnych spowodowanych przez najczęstsze warianty pato-



Rycina 1. Schemat diagnostyczny (na podstawie [1]). Diagnostyka różnicowa zespołu ataksja-neuropatia (ANS, *ataxia-neuropathy spectrum*) *POLG*



Rycina 2. Schemat diagnostyczny (na podstawie [2]). Objawy charakteryzujące zespół ataksja-neuropatia (ANS, *ataxia-neuropathy spectrum*) związane z obecnością patogennych wariantów genu *POLG*



Rycina 3. Rodzowód (II:1 — pacjent 2, II:2 — pacjent 1)

genne w mitochondrialnym DNA. Uzyskane wyniki pozwoliły na wykluczenie tych podejrzeń. Podczas hospitalizacji w 2017 roku w badaniu przedmiotowym stwierdzono pionowy oczopląs, dyzartrię, dysmetrię, dysdiadochokinezę, pogorszenie czucia powierzchniowego oraz obniżone napięcie mięśniowe w kończynach. W badaniu neurograficznym stwierdzono neuropatię czuciowo-ruchową. W badaniu MRI uwidoczniono zmiany w obrębie wzgórza. Zdecydowano o wykonaniu badań genetycz-

nych w kierunku patogennych wariantów genu *POLG*. Przeprowadzono analizę pełnej sekwencji kodującej genu *POLG* wraz z granicami ekson-intron. Badania ujawniły obecność homozygotycznego, patogennego wariantu *POLG* c.2243G>C (p.Trp748Ser) (zapis wg HGVS [*Human Genome Variation Society*]: c.[2243G>C];[2243G>C], p.[Trp748Ser];[Trp748Ser]), co potwierdziło rozpoznanie zespołu ataksja-neuropatia (ANS, *ataxia-neuropathy spectrum*).

Pacjent 2.

Chora w wieku 46 lat została przyjęta do kliniki neurologii z powodu objawów zespołu mózdkowego. Pacjentka w 2009 roku, w związku z chorobą brata, poddała się badaniom genetycznym, w których wykluczono gangliozydozę GM1 i GM2, mannozydozę oraz leukodystrofię metachromatyczną. W badaniu MRI z 2009 roku stwierdzono hiperintensywność wzgórza. Od 2015 roku chora skarżyła się na nasilające się zaburzenia mowy, pamięci oraz chodu. W momencie przyjęcia do

kliniki stwierdzono zaburzenia równowagi podczas chodu. Biorąc pod uwagę obecność zespołu mózdkowego, neuropatii oraz obustronnej hiperintensywności w obrębie głowy jądra ogoniastego w MRI, pogłębiono diagnostykę genetyczną. W badaniach potwierdzono ANS związany z obecnością homozygotycznego, patogennego wariantu *POLG* c.2243G>C (p.Trp748Ser).

DYSKUSJA

W wielu badaniach stwierdza się, że patogenne warianty *POLG* są powiązane z ataksjami o wczesnym początku (przed 25. rż.), o późnym początku, ataksją z padaczką, ataksją z zaburzeniami poznawczymi, ataksją z podwyższonym stężeniem enzymów wątrobowych i ANS [1]. Zespół ataksja-neuropatia jest jedną z manifestacji klinicznych spowodowanych przez patogenny wariant c.2243G>C (p.Trp748Ser) *POLG*. W niniejszej pracy objawy u mężczyzny wystąpiły we wcześniejszym wieku, w momencie diagnostyki wiązano je z zaawansowanym zespołem mózdkowym. Objawy u siostry były znacznie mniej nasilone. U połowy chorych występuje padaczka [6]. U pacjentów opisywanych w niniejszej pracy nie stwierdzono powyższych objawów. Kliniczny profil chorób spowodowanych obecnością patogennych wariantów genu *POLG* jest związany z ataksją powiązaną z deficytami rdzeniowo-mózdkowymi [7]. We współczesnej literaturze wskazuje się postępującą ataksję z drżeniem podniebienia jako powiązaną z *POLG*. Zespół ten obejmuje zaburzenia chodu, dyzartrię, dysmetrię oraz neuropatię czuciową. Ten podobny pod względem objawów zespół związany z dysfunkcją podjednostki katalitycznej mitochondrialnej polimerazy gamma daje obraz pleomorficznego charakteru tej grupy chorób [8]. Choć zmiany sekwencji w obrębie genu *POLG* są powiązane z hiperintensywnością w obrębie wzgórza w badaniu MRI, to hipertroficzne zwyrodnienie oliwki stanowi istotną przesłankę diagnostyczną [9]. W jednej z prac wykazano, że hiperintensywność środkowego konaru mózdku utożsamiana z zespołem łamliwego chromosomu X (FXTAS, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*) może być również stwierdzana u chorych z potwierdzo-

ną obecnością patogennych wariantów *POLG* [10]. Badanie to wskazuje także na hiperintensywność w obrębie wzgórza będącą głównym czynnikiem w diagnostyce obrazowej ANS w przypadku zespołów chorobowych spowodowanych zmianami sekwencji genu *POLG*. Autorzy pracy wskazują również na powiązanie między FXTAS a dysfunkcją mitochondrialną [10].

Znaleziony u pacjentów recesywny wariant p.Trp748Ser jest najczęstszym patogennym wariantem genu *POLG* w Polsce [3]. W układzie homozygotycznym jest on także najczęstszą przyczyną ANS, choć u homozygot p.[Trp748Ser];[Trp748Ser] stwierdza się także, choć rzadko, inne choroby *POLG*-zależne, takie jak MEMSA czy AHS. W układzie heterozygotycznym, w którym drugi recesywny wariant jest inny, może on powodować wszystkie znane choroby związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem katalitycznej podjednostki polimerazy gamma.

U obojga pacjentów po rozpoznaniu ANS związanego z zaburzeniem funkcjonowania podjednostki katalitycznej *POLG* zastosowano leczenie witaminą E i koenzymem Q10 oraz rehabilitację.

Przedstawione przypadki kliniczne ukazują, jak istotna w badaniu ANS jest weryfikacja rodzinnego występowania, a także uwzględnienie chorób mitochondrialnych z dziedziczeniem autosomalnym. Warto podkreślić, że obustronne zmiany hiperintensywne w MRI mogą być istotne w ustaleniu właściwego rozpoznania. W niewielu pracach poruszono dotychczas kwestię charakteru zmian w badaniach obrazowych potencjalnie związanych z zespołem ANS, którego przyczyną są patogenne warianty genu *POLG*. Wydłużenie procesu diagnostycznego u pierwszego pacjenta wynikało również z braku weryfikacji wyników badań obrazowych. Coraz większe zainteresowanie zespołami chorobowymi związanymi ze zmianami sekwencji *POLG* prowadzi do optymalizacji procesu diagnostycznego.

KWESTIE ETYCZNE I KONFLIKT INTERESÓW

Wszyscy pacjenci udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu przed jego rozpoczęciem. Nie stwierdza się konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Henao AI, Pira S, Herrera DA, et al. Characteristic brain MRI findings in ataxia-neuropathy spectrum related to POLG mutation. *Neuroradiol J.* 2016; 29(1): 46–48, doi: [10.1177/1971400915621324](https://doi.org/10.1177/1971400915621324), indexed in Pubmed: [26755490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755490/).
2. Rajakulendran S, Pitceathly RDS, Taanman JW, et al. A clinical, neuropathological and genetic study of homozygous A467T POLG-related mitochondrial disease. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0145500, doi: [10.1371/journal.pone.0145500](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145500), indexed in Pubmed: [26735972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735972/).
3. Piekutowska-Abramczuk D, Kaliszewska M, Sulek A, et al. The frequency of mitochondrial polymerase gamma related disorders in a large Polish population cohort. *Mitochondrion.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.mito.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.11.004), indexed in Pubmed: [30423451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423451/).
4. Nurminen A, Farnum GA, Kaguni LS. Pathogenicity in POLG syndromes: DNA polymerase gamma pathogenicity prediction server and database. *BBA Clin.* 2017; 7: 147–156, doi: [10.1016/j.bbaci.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.bbaci.2017.04.001), indexed in Pubmed: [28480171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480171/).
5. Stumpf JD, Saneto RP, Copeland WC. Clinical and molecular features of POLG-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5(4): a011395, doi: [10.1101/cshperspect.a011395](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011395), indexed in Pubmed: [23545419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545419/).
6. Storey E. Genetic cerebellar ataxias. *Semin Neurol.* 2014; 34(3): 280–292, doi: [10.1055/s-0034-1386766](https://doi.org/10.1055/s-0034-1386766), indexed in Pubmed: [25192506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192506/).
7. Vogel AP, Rommel N, Oettinger A, et al. Speech and swallowing abnormalities in adults with POLG associated ataxia (POLG-A). *Mitochondrion.* 2017; 37: 1–7, doi: [10.1016/j.mito.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.06.002), indexed in Pubmed: [28634151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634151/).
8. Mongin M, Delorme C, Lenglet T, et al. Progressive ataxia and palatal tremor: think about POLG mutations. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2016; 6: 382, doi: [10.7916/D86M36RK](https://doi.org/10.7916/D86M36RK), indexed in Pubmed: [27351300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351300/).
9. Kinghorn KJ, Kaliakatsos M, Blakely EL, et al. Hypertrophic olivary degeneration on magnetic resonance imaging in mitochondrial syndromes associated with POLG and SURF1 mutations. *J Neurol.* 2013; 260(1): 3–9, doi: [10.1007/s00415-012-6564-9](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6564-9), indexed in Pubmed: [22729384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22729384/).
10. Paucar M, Engvall M, Gordon L, et al. POLG-associated ataxia presenting as a fragile X tremor/ataxia phenocopy syndrome. *Cerebellum.* 2016; 15(5): 632–635, doi: [10.1007/s12311-016-0777-x](https://doi.org/10.1007/s12311-016-0777-x), indexed in Pubmed: [27071669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071669/).