

# Ataxia y neuropatía sensitiva de inicio en la edad adulta como manifestación clínica de mutaciones en el gen *POLG*

Carmen García-Cabo, Paula Carvajal-García, Iván Fernández-Vega, Jorge Peña-Suárez, Valentín Mateos-Marcos, Patricia Suárez-Santos, Victoria Álvarez-Martínez, Germán Morís-de la Tassa

**Introducción.** La ataxia sensitiva es un síntoma frecuente en numerosas patologías neurológicas con causas múltiples y es una manifestación clínica frecuente en enfermedades relacionadas con genes que influyen en el metabolismo mitocondrial, como *POLG*. El objetivo del presente trabajo es describir las características diferenciales de cuatro pacientes con variantes patógenas en el gen *POLG* y expresión clínica común en forma de ataxia y neuropatía sensitiva de inicio en la edad adulta.

**Pacientes y métodos.** Se realizó una revisión de las características clínicas de los pacientes portadores de variantes patógenas en el gen *POLG* de una consulta de enfermedades neuromusculares en un hospital de tercer nivel.

**Resultados.** Se estudió a tres varones y una mujer de edad adulta (edad media: 40 años; 27-46) sin antecedentes familiares reseñables, con una duración de los síntomas de en torno a 10 años. El síntoma que motivó la consulta fue una alteración de la marcha en relación con ataxia sensitiva. Todos los pacientes presentaban anomalías oculomotoras. El estudio neurofisiológico evidenció una neuropatía sensitiva de predominio axonal. La resonancia magnética cerebral mostró atrofia y lesión de la sustancia blanca cerebelosa. La resonancia magnética muscular mostró sustitución grasa en músculos de muslos y gemelos sin un patrón específico. Todos ellos fueron portadores (homocigotos o heterocigotos compuestos) de variantes patógenas en el gen *POLG*.

**Conclusiones.** El análisis molecular del gen *POLG* es una posibilidad diagnóstica prioritaria que se debe considerar en casos de ataxia sensitiva de inicio en la edad adulta, especialmente si se asocia a neuropatía sensitiva u oftalmoparesia.

**Palabras clave.** Ataxia. Ataxia de inicio en edad adulta. Ataxia mitocondrial. Neuropatía axonal. Neuropatía sensitiva. *POLG*.

## Introducción

El gen *POLG* se encuentra localizado en el cromosoma 15 y se divide en tres dominios funcionales: un dominio amino terminal 3'-5' exonucleasa, un dominio enlazador altamente conservado entre los dominios exo y pol, y un dominio carboxi terminal polimerasa. Este gen codifica la única ADN polimerasa mitocondrial, por lo que desempeña un papel clave en el mantenimiento de la integridad del ADN mitocondrial (ADNmt) [1]. Las patologías causadas por alteración en el ADNmt pueden deberse tanto a mutaciones puntuales como a un síndrome de depleción o a un síndrome de deleción múltiple del ADNmt [2,3].

Se han descrito más de 100 variantes patógenas en el gen *POLG* asociadas a patrones de transmisión autosómico recesivo, y se han descrito también cuadros clínicos con patrón de transmisión dominante [4]. Además de la variedad patógena, la heterogeneidad clínica es alta, y se han descrito asociaciones entre variantes clínicas y mutaciones patógenas. Por ejemplo, el síndrome de depleción de ADNmt se relaciona con síndromes clínicos graves de inicio en la infancia, como el espectro de

miocerebrohepatopatía infantil y el síndrome de Alpers-Huttenlocher. En cambio, el síndrome de deleción múltiple de ADNmt, que habitualmente implica un inicio sintomático en la edad adulta, se ha asociado con síndromes del espectro de neuropatía de la ataxia, que incluye la ataxia espinocerebelosa con epilepsia o el síndrome de ataxia recesiva mitocondrial sin oftalmoplejía. Igualmente, se incluyen en el síndrome de deleción múltiple la ataxia sensorial mioclónica epiléptica, la oftalmoplejía externa progresiva y la neuropatía atáxica sensorial con disartria y oftalmoparesia [5].

La ataxia sensitiva es uno de los síntomas neurológicos más frecuentes en los síndromes clínicos asociados a defectos genéticos en el gen *POLG* [6,7]. En adultos con trastornos asociados a *POLG*, la ataxia sensitiva suele presentarse como neuropatía atáxica sensorial con disartria y oftalmoparesia, síndrome de ataxia recesiva mitocondrial sin oftalmoplejía o ataxia sensorial mioclónica epiléptica.

El diagnóstico diferencial de las enfermedades neurológicas que cursan con ataxia sensitiva es amplio, y muestra una elevada heterogeneidad genética (diferentes genes y diferentes tipos de variantes

Servicio de Neurología (C. García-Cabo, G. Morís-de la Tassa). Servicio de Neurofisiología Clínica (P. Carvajal-García). Servicio de Anatomía Patológica (I. Fernández-Vega). Servicio de Radiología (J. Peña-Suárez). Servicio de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias (V. Álvarez-Martínez). Grupo de Investigación Clínico-Básico en Neurología. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA) (C. García-Cabo, V. Álvarez-Martínez, G. Morís-de la Tassa). Servicio de Neurología. Centro Médico de Asturias. Oviedo (V. Mateos-Marcos). Sección de Neurología. Hospital Universitario San Agustín. Avilés, Asturias, España (P. Suárez-Santos).

### Correspondencia:

Dra. Carmen García-Cabo. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Avenida de Roma s/n. E-33011 Oviedo.

### E-mail:

c.garciacabo@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 13.01.23.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Cómo citar este artículo:

García-Cabo C, Carvajal-García P, Fernández-Vega I, Peña-Suárez J, Mateos-Marcos V, Suárez-Santos P, et al. Ataxia y neuropatía sensitiva de inicio en la edad adulta como manifestación clínica de mutaciones en el gen *POLG*. Rev Neurol 2023; 76: 75-81. doi: 10.33588/rn.7603.2022322.

© 2023 Revista de Neurología

clínicas o genéticas) [8]. Por esta razón, definir las características clínicas diferenciales de los pacientes con ataxia sensitiva es relevante a la hora de orientar los estudios diagnósticos. El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas de cuatro pacientes con mutaciones en el gen *POLG* y una expresión clínica común en forma de ataxia sensitiva de inicio en la edad adulta.

## Pacientes y métodos

Todos los pacientes fueron atendidos en la consulta monográfica de enfermedades neuromusculares de un hospital terciario que atiende a una población de un millón de habitantes. A todos se les realizó una exploración física sistémica y neurológica completa, así como un árbol genealógico que incluía sus antecedentes familiares. Se realizó un estudio analítico extenso, así como estudios de neuroimagen mediante resonancia magnética (RM) del neuroeje y RM muscular. La infiltración grasa en la RM muscular se estableció según la escala Mercuri: 0 es un patrón muscular normal; 1 es un aspecto 'apolillado' con áreas pequeñas de aumento de señal; 2 es una confluencia de esas áreas con aumento de señal entre el 30 y el 60%; 3 es una apariencia muscular blanquecina y borrosa por confluencia de áreas de aumento de señal; y 4 es una infiltración grave con patrón *washed out* [9].

También se llevaron a cabo estudios neurofisiológicos con electroneurografía y electromiografía. Se realizó una biopsia muscular con aguja gruesa en el vasto lateral del cuádriceps derecho siguiendo las indicaciones previamente publicadas [10]. Se incluyeron análisis de histoquímica con hematoxilina y eosina, trifosfato de adenosina, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato hidroxilasa, enzima citocromo-*c* oxidasa y esterasa.

El estudio molecular se realizó mediante secuenciación masiva e incluía un panel de genes asociado a ataxias tanto dominantes como recesivas, incluyendo el gen *POLG*. Se empleó la tecnología Ion Torrent utilizando chips semiconductores y el Ion GeneStudio S5 Sequencer. La cobertura global del panel de genes elegido es de más del 95% (incluyendo la región codificante y al menos cinco pares de base de la región intrónica flanqueante). Se interpretan como variantes las alteraciones con un número de lecturas >20X y con una frecuencia superior a 0,02. Las variantes se categorizaron siguiendo los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics [11] y todas las variantes fueron confirmadas por secuenciación convencional Sanger.

## Resultados

Se estudió a tres varones y una mujer (edad media: 40 años; 27-46) con una edad de inicio de los síntomas entre la infancia y los 35 años (Tabla). Ningún paciente reconocía antecedentes familiares reseñables ni presencia de consanguinidad.

Un paciente (paciente 1) presentaba antecedentes de crisis epilépticas de semiología mioclónica y tonicoclónica generalizadas, y fue diagnosticado de epilepsia mioclónica a los 19 años; otro paciente presentaba retraso en el inicio del lenguaje y torpeza psicomotora con poca habilidad para actividades físicas con diagnóstico a los 3 años de retraso del desarrollo psicomotor (paciente 4). Todos los pacientes consultaron por un trastorno de la marcha de inicio en la edad adulta (25-46 años). En dos pacientes, la dificultad en la deambulación fue el síntoma de inicio clínico de la enfermedad mitocondrial a los 39 (paciente 2) y 35 años (paciente 3). Desde el inicio clínico, la alteración de la marcha siguió un curso lentamente progresivo, que en todos los pacientes condiciona una discapacidad moderada.

La exploración neurológica (Tabla) mostró un examen neurocognitivo normal, salvo en el paciente 2, en el que un estudio neuropsicológico mostró un significativo déficit atencional y de memoria episódica verbal, con una marcada reducción de la fluidez verbal. Se encontraron alteraciones oculomotoras en todos los pacientes. Tres de ellos presentaban ptosis palpebral y en dos pacientes se demostró una oftalmoplejía externa con limitación completa en la mirada lateral y parcial en la mirada vertical superior. La disartria estaba presente en dos pacientes, y el reflejo vestibuloocular estaba conservado en todos ellos. En todos los pacientes se objetivó una sensibilidad algésica y táctil normal, con una hipopalestesia distal en los cuatro miembros de claro predominio en los miembros inferiores, además de una arreflexia osteotendinosa universal y reflejos cutaneoplantares flexores en todos los pacientes. La exploración cerebelosa era normal en los pacientes 3 y 4, con hallazgo de leve dismetría en la maniobra talón-rodilla en los pacientes 1 y 2. La marcha era atáxica con aumento de base de sustentación y tándem inestable en todos los pacientes.

El estudio neurofisiológico de todos los pacientes incluyó exploración de nervio y músculo en los cuatro miembros, lo que reveló la existencia de una neuropatía axonal de claro predominio sensitivo en todos ellos (Tabla), sin objetivarse alteraciones en el estudio electromiográfico. También se realizaron unos potenciales evocados somatosensoriales en los pacientes 2 y 3 que mostraron alteración en la conducción de la

**Tabla.** Características clínicas de los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Gen	<i>POLG</i>	<i>POLG</i>	<i>POLG</i>	<i>POLG</i>
Mutación	c2243 G>C	c-2243G>C	c.1399G>A	c.1399G>A, /.911T>G
Genotipo	Homocigosis	Homocigosis	Homocigosis	Heterocigosis compuesta
Edad de consulta y sexo	30 años/varón	46 años/varón	39 años/mujer	36 años/varón
Edad de inicio	19 años	39 años	35 años	2-3 años
Síntoma de consulta	Ataxia de la marcha	Ataxia de la marcha	Ataxia de la marcha	Ataxia de la marcha
Alteración sensitiva	Sí	Sí	Sí	Sí
Reflejos osteotendinosos	Abolidos	Abolidos	Abolidos	Abolidos
Otros datos clínicos	Disartria Oftalmoplejía externa	Disartria escandida Ptosis bilateral	Oftalmoplejía externa Ptosis bilateral	Ptosis bilateral Retraso psicomotor
RM	RM cerebral normal RM muscular: infiltración grasa de la celda posterior de ambos muslos y piernas	RM cerebral: atrofia del vermis y los hemisferios cerebelosos RM muscular no realizada	RM cerebral normal RM muscular no realizada	RM cerebral normal RM muscular no realizada
Biopsia muscular	Un 15-20% de fibras con agregados mitocondriales irregulares Un 20% de fibras rojas rasgadas Un 7-10% de fibras de citocromo-c oxidasa negativas	No realizada	Fibras rojas rasgadas <5% Un 30% de fibras de citocromo-c oxidasa negativas	Un 20-25% de fibras de citocromo-c oxidasa negativas Sin fibras rojas rasgadas
ENG	Polineuropatía axonal de predominio sensitivo Sensitiva: Sural: 1,7 $\mu$ V Radial: 3,75 $\mu$ V Motora: Tibial: 0,8 mV Cubital: 5,8 mV	Polineuropatía sensitiva de predominio axonal Sensitiva: Sural: 1,7 $\mu$ V Radial: 1,1 $\mu$ V Motora: Tibial: 10,8 mV Cubital: 6,9 mV	Polineuropatía sensitiva de predominio axonal Sensitiva: Sural: 0,18 $\mu$ V Radial: 6 $\mu$ V Motora: Tibial: 3,9 mV Cubital: 16 mV	Polineuropatía axonal de predominio sensitiva Sensitiva: Sural: ausencia Radial: 32 $\mu$ V Motora: Tibial: 0,3 mV Cubital: 11,7 mV
EMG	Sin alteraciones del patrón muscular	Sin alteraciones del patrón muscular	Sin alteraciones del patrón muscular	Sin alteraciones del patrón muscular
PESS	No realizados	P40 tibial izquierdo: 0,84 $\mu$ V P40 tibial derecho: 0,05 $\mu$ V	P40 tibial izquierdo: 46,25 $\mu$ V P40 tibial derecho: 49,38 $\mu$ V	No realizado

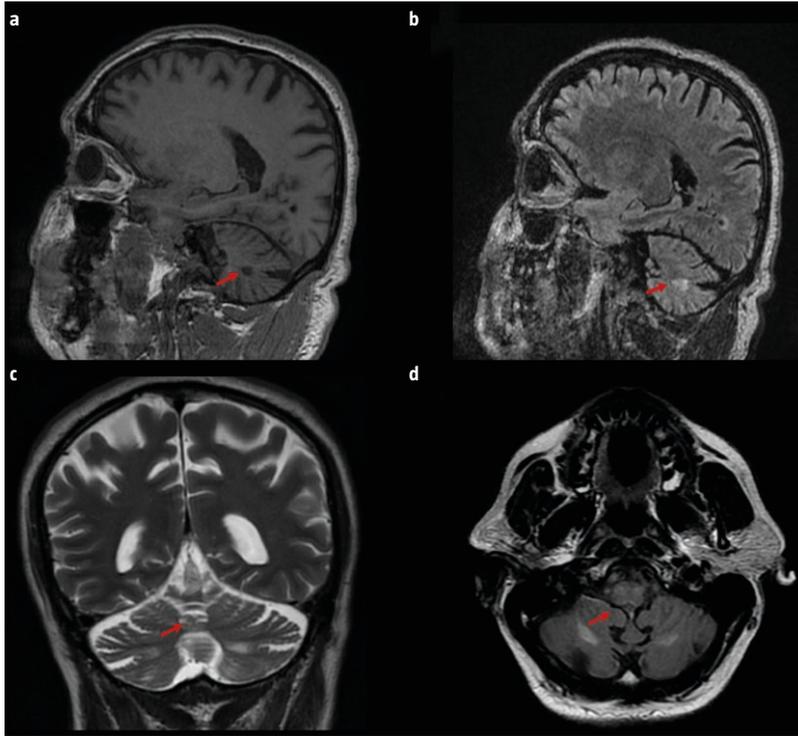
EMG: electromiograma; ENG: electroneurograma; PESS: potenciales evocados somatosensoriales; RM: resonancia magnética.

vía somatoestésica cordonal posterior para aferencias de los cuatro miembros más llamativa a nivel de las extremidades inferiores. Se realizó un electroencefalograma sin anomalías a los pacientes 1 y 2.

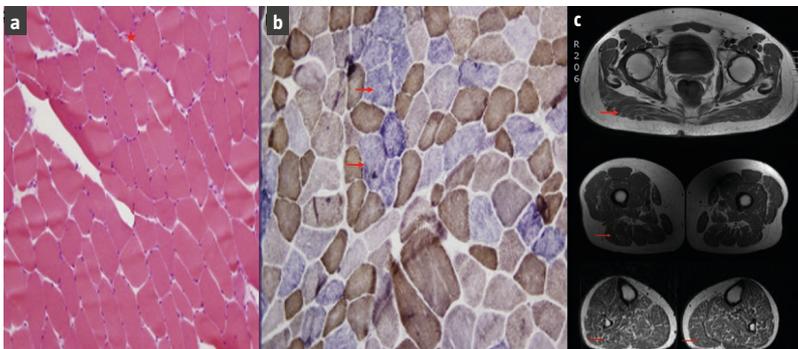
La RM cerebral fue normal en tres pacientes, mientras que en el paciente 2 se objetivó atrofia ce-

rebelosa con afectación del vermis y ambos hemisferios, así como degeneración hipertrófica olivar y presencia de lesiones de sustancia blanca situadas dorsales a los núcleos dentados (Fig. 1). Se realizó una RM muscular al paciente 1 y se objetivó infiltración grasa a nivel de los músculos glúteos y de

**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral (paciente 2). a) Sagital en T<sub>1</sub>; b) Sagital FLAIR en T<sub>2</sub>. Lesiones en la sustancia blanca cerebelosa en el *corpus medulare* (flechas); c) Coronal en T<sub>2</sub>. Atrofia cerebelosa significativa (flecha) y lesiones en la sustancia blanca de ambos hemisferios; d) Axial FLAIR en T<sub>2</sub>. Hiperseñal en el *corpus medulare* y degeneración hipertrófica olivar.



**Figura 2.** a) Biopsia muscular (paciente 1) con tinción con hematoxilina-eosina: alteración en el tamaño de fibras y un leve incremento de la internalización nuclear (asterisco); b) Biopsia muscular (paciente 3) con tinción citocromo-c oxidasa-succinato deshidrogenasa, que muestra una inmunohistoquímica con un 30% de fibras de citocromo-c oxidasa negativas (flechas); c) Resonancia magnética muscular (paciente 1) con imágenes axiales en T<sub>1</sub>: infiltración grasa de grado 1 de Mercuri de predominio en los glúteos mayores, grupo posterior del muslo y difusa en la musculatura de la pierna (flechas).



forma uniforme a nivel de la celda posterior del muslo y de los músculos de la pierna de grado 1 en la escala de Mercuri (Fig. 2c).

La biopsia muscular se realizó en tres de los pacientes y microscópicamente mostró una morfología en la que destacaron sutiles agregados mitocondriales, ligera alteración en el tamaño de las fibras, y leve incremento de la internalización nuclear con tinción de hematoxilina y eosina (Fig. 2a). Se encontraron fibras rojas rasgadas en torno al 20% del total de las fibras en el paciente 1 y únicamente de forma aislada en el paciente 3, sin alcanzar un 5%; en uno de los pacientes no se observaron fibras rojas rasgadas. De entre los hallazgos histoquímicos, destacó la presencia de fibras de citocromo-c oxidasa negativas en un rango de porcentajes amplio, desde el 7-10% en el paciente 1 hasta aproximadamente un 30% en el paciente 3 (Fig. 2b), y se observaron entre un 20 y un 25% en el paciente 4.

El estudio molecular del gen *POLG* reveló la presencia en homocigosis de la variante c.2243G>C, p.(Trp748Ser) en dos pacientes (pacientes 1 y paciente 2) y de la variante c.1399G>A, p.(Ala467Thr) en el paciente 3. El paciente 4 mostró ser un heterocigoto compuesto portador de las variantes c.1399G>A, p.(Ala467Thr) y c.911T>G p.(Leu403Arg).

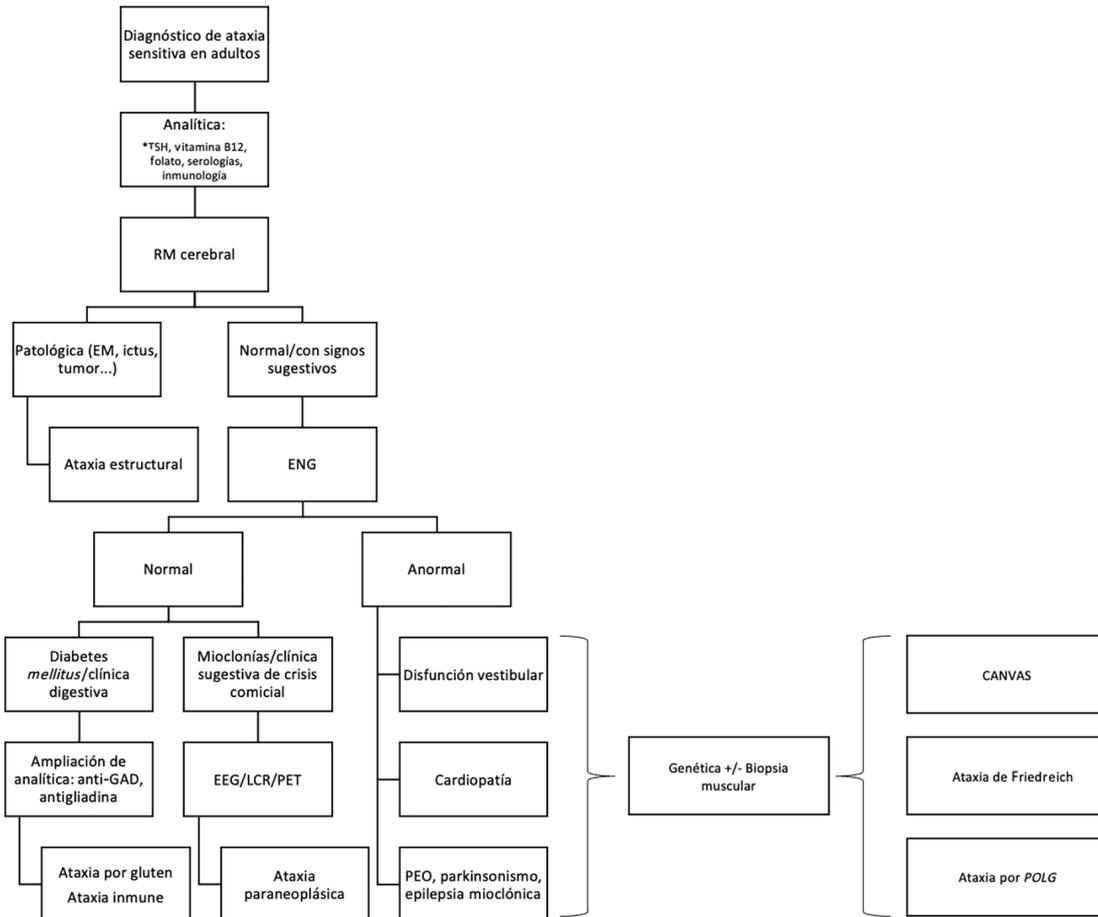
Se ensayó tratamiento con coenzima Q10 en todos los pacientes en dosis de 300-450 mg/día repartidos en tres tomas durante al menos tres años sin mejoría clínica y se realizaron recomendaciones de fármacos que se debían evitar en las citopatías mitocondriales.

## Discusión

En este trabajo se realiza una descripción clínica de cuatro pacientes sin antecedentes familiares de trastornos neurológicos que consultan en la edad adulta por un trastorno de la marcha caracterizado por ataxia sensitiva de curso crónico, sin poder descartar por completo un componente asociado de ataxia cerebelosa. En todos ellos, se evidencia una neuropatía sensitiva de predominio axonal y dependiente de la longitud, motivo por el que son atendidos en una consulta especializada en trastornos neuromusculares. No existían datos clínicos en ninguno de ellos que sugiriesen neuropatía óptica ni auditiva, y el reflejo vestibular estaba conservado en todos ellos.

Las ataxias sensitivas son una manifestación frecuente en las enfermedades provocadas por genes que influyen en el metabolismo mitocondrial, como las mutaciones en los genes *FTX* [12], *PRDX3* [13],

**Figura 3.** Propuesta de algoritmo diagnóstico para ataxias sensitivas (modificado de [32]). CANVAS: *cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome*; EEG: electroencefalograma; EM: esclerosis múltiple; ENG: electroneurograma; GAD: descarboxilasa de ácido glutámico; LCR: líquido cefalorraquídeo; PEO: oftalmoparesia externa progresiva; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TSH: hormona estimulante de la tiroides.



*tRNALys* y *MT-ATP6* [14], incluyendo al gen *POLG* [15]. Las mutaciones en este último gen dan lugar a un amplio espectro de manifestaciones neurológicas, que abarcan desde la epilepsia hasta la ataxia, la oftalmoparesia y la miopatía. Las mutaciones en el gen *POLG* representan una parte importante de las mutaciones causantes de las enfermedades mitocondriales y, si bien son las responsables de síndromes clínicos que comienzan en la infancia, sus manifestaciones clínicas pueden dar comienzo en la edad adulta [16-19], dando lugar así al 10-25% de las oftalmoparesias progresivas y a más del 10% de las ataxias en este grupo de edad [20].

Existen otras series más extensas en la bibliografía que describen las mutaciones del gen *POLG* con

ataxia sensitiva como manifestación predominante; en todas ellas, los síntomas no atáxicos más frecuentes son la oftalmoparesia, la debilidad muscular y los déficits sensitivos acompañados de una neuropatía axonal sensitiva de moderada a grave [21,22]. A pesar de que las alteraciones cerebelosas en neuroimagen son poco frecuentes, existen descripciones de la presencia de atrofia de la fosa posterior sin un patrón específico a nivel de los hemisferios cerebelosos, así como de lesiones de la sustancia blanca cerebelosa, como la descrita en uno de los pacientes [23,24]. No existen revisiones publicadas de los hallazgos en la RM muscular, si bien dos artículos refieren una sustitución grasa con una afectación distoproximal y concéntrica de la mus-

culatura de las extremidades. El depósito de grasa era prominente en los músculos superficiales y en la región subfascial de cada músculo, con una relativa preservación de los músculos profundos [25,26]. En el paciente de nuestra serie al que se le realizó una RM muscular, existe una infiltración grasa difusa con ligero predominio de afectación proximal de los músculos del muslo y la pierna, si bien no se describe disposición concéntrica.

En nuestra serie, el estudio molecular del gen *POLG* reveló mutaciones descritas previamente en la bibliografía para las manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes. La mutación c.911T>G, p.(Leu403Arg) es la descrita con más frecuencia [27], y previamente descrita para la neuropatía atáxica sensorial con disartria y oftalmoparesia y síndrome de Alpers [28]; c.1399G>A p.(Ala467Thr) es la mutación más frecuente en población caucásica [29]; y c.22436>c, p.(Trp748Ser) está descrita en pacientes que comienzan con una neuropatía axonal sensitiva de inicio tardío que remeda la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [30].

La ataxia sensitiva es un síntoma frecuente presente en numerosas patologías neurológicas con causas múltiples, y existen tanto la etiología hereditaria como la adquirida. Para plantear un correcto diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta datos clínicos, como la edad de inicio y el curso clínico, y hallazgos complementarios, que pueden ser la clave para alcanzar un diagnóstico certero [31]. Este trabajo viene a refrendar la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica ante un paciente que presente ataxia sensitiva. En primer lugar (Fig. 3), se debe impulsar la evaluación de las causas tratables, como las vasculares, desmielinizantes o inmunes [9]. Posteriormente, se deben descartar datos clínicos sugerentes de ataxia de Friedreich [33], como la cardiopatía; o la presencia de disfunción vestibular, que orientaría al recientemente descrito síndrome de ataxia cerebelosa, arreflexia vestibular y neuropatía [34] o al déficit de vitamina E [35], y orientar si se sospecha el diagnóstico genético, dado que la ataxia de Friedreich y el síndrome de ataxia cerebelosa, arreflexia vestibular y neuropatía están causados por expansiones intrónicas, que no se detectan adecuadamente con las técnicas de secuenciación masiva [36]. La presencia de alteraciones oculomotoras y otras manifestaciones clínicas, como disartria, epilepsia o sordera, así como la presencia de alteraciones en la biopsia muscular, deben orientar hacia el diagnóstico de una citopatía mitocondrial. Estos datos clínicos deben hacer sospechar un síndrome mitocondrial subyacente con evaluación del gen *POLG*.

Puede concluirse que, en un perfil de paciente con ataxia sensitiva de inicio en la edad adulta, especialmente si se acompaña de neuropatía y otros síntomas guía, como la oftalmoparesia externa o el antecedente de epilepsia, una vez descartadas las causas tratables, por su frecuencia, debe evaluarse el gen *POLG*, y pueden incluso evitarse pruebas diagnósticas más cruentas, como la biopsia muscular.

## Bibliografía

1. Blok MJ, van der Bosch BJ, Jongen E, Hendrickx A, de Die Smulders CE, Hoogemndick JE, et al. The unfolding clinical spectrum of *POLG* mutations. *J Med Genet* 2009; 46: 776-85.
2. El-Hattab AW, Zarante AM, Almannai M, Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol Genet Metab* 2017; 122: 1-9.
3. López-Gómez C, Cámara Y, Hirano M, Martí R; 232nd ENMC Workshop Participants. 232nd ENMC international workshop: recommendations for treatment of mitochondrial DNA maintenance disorders. 16-18 June 2017, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2022; 32: 609-20.
4. Hovarth R, Hudson G, Ferrari G, Futterer N, Ahola S, Lamantea E, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain* 2006; 129: 1674-84.
5. Wong LJ, Naviaux RK, Brunetti-Pierri N, Zhang Q, Schmitt ES, Truong C, et al. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to *POLG* mutations. *Hum Mutat* 2008; 29: e150-72.
6. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamaki M, et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 430-41.
7. Piekutowska-Abramczuk D, Kaliszewska M, Sulek A, Jurkowska N, Oltarzewski M, Jabłońska E, et al. The frequency of mitochondrial polymerase gamma related disorders in a large Polish population cohort. *Mitochondrion* 2019; 47: 179-87.
8. Van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Dürr A, Giunti P, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol* 2014; 21: 552-62.
9. Fischer D, Kley RA, Strach K, Meyer C, Sommer T, Eger K, et al. Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies. *Neurology* 2008; 71: 758-65.
10. Torres Rivas HE, Villar Zarra K, Fernández Fernández LM, Posada Mesa L, Fernández Vega I, González Gutiérrez MP, et al. Biopsia percutánea muscular mínimamente invasiva realizada por patólogo intervencionista en el estudio de miopatías. Veinte años de experiencia [Minimally invasive percutaneous musculoskeletal biopsy performed by Interventional Pathologist for myopathy study. Twenty years of experience]. *Rev Esp Patol* 2021; 54: 156-64.
11. Rehder C, Bean LJH, Bick D, Chao E, Chung W, Das S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23: 1399-415.
12. Apolloni S, Milani M, D'Ambrosi N. Neuroinflammation in Friedreich's ataxia. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 6297.
13. Martínez-Rubio D, Rodríguez-Prieto Á, Sancho P, Navarro-González C, Gorría-Redondo N, Miquel-Leal J, et al. Protein misfolding and clearance in the pathogenesis of a new infantile onset ataxia caused by mutations in *PRDX3*. *Hum Mol Genet* 2022; 31: 3897-913.

14. Lopriore P, Ricciarini V, Siciliano G, Mancuso M, Montano V. Mitochondrial ataxias: molecular classification and clinical heterogeneity. *Neurol Int* 2022; 14: 337-56.
15. Jha R, Patel H, Dubey R, Goswami JN, Bhagwat C, Saini L, et al. Clinical and molecular spectrum associated with Polymerase- $\gamma$  related disorders. *J Child Neurol* 2022; 37: 246-55.
16. Blackwood W, Buxton PH, Cummings JN, Robertson DJ, Tucker SM. Diffuse cerebral degeneration in infancy (Alpers syndrome). *Arch Dis Child* 1963; 38: 193-204.
17. Huttenlocher PR, Solitaire GB, Adams G. Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis. *Arch Neurol* 1976; 33: 186-92.
18. Lamantea E, Tiranti V, Bordoni A, Toscano A, Bono F, Servidei S, et al. Mutation of mitochondrial DNA polymerase gamma A are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 2002; 52: 211-9.
19. Hudson G, Schaefer AM, Taylor RW, Tiangyou W, Gibson A, Venables G, et al. Mutation of the linker region of the polymerase gamma 1 (POLG1) gene associated with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism. *Arch Neurol* 2007; 64: 553-7.
20. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamaki M, et al. Mitochondrial DNA polymerase W748 S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 430-41.
21. Bender F, Timmann D, van de Warrenburg BP, Adarmes-Gómez AD, Bender B, Thieme A, et al. Natural history of polymerase gamma-related ataxia. *Mov Disord* 2021; 36: 2642-52.
22. Nuzhnyi E, Seliverstov Y, Klyushnikov S, Krylova T, Tsygankova P, Bychkov I, et al. POLG-associated ataxias can represent a substantial part of recessive and sporadic ataxias in adults. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 201: 106462.
23. Parada-Garza JD, López-Valencia G, Miranda-García LA, Pérez-García G, Ruiz-Sandoval JL. MRI findings in SANDO variety of the ataxia-neuropathy spectrum with a novel mutation in POLG (c.3287G>T): a case report. *Neuromuscul Disord* 2020; 30: 590-2.
24. Henao AI, Pira S, Herrera DA, Vargas SA, Montoya J, Castillo M. Characteristic brain MRI findings in ataxia-neuropathy spectrum related to POLG mutation. *Neuroradiol J* 2016; 29: 46-8.
25. Tasca G, Monforte M, Nesti C, Santorelli FM, Silvestri G, Ricci E. Concentric muscle involvement in POLG-related distal myopathy. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 500-1.
26. Pitceathly RD, Tomlinson SE, Hargreaves I, Bhardwaj N, Holton JL, Morrow JM, et al. Distal myopathy with cachexia: an unrecognised phenotype caused by dominantly-inherited mitochondrial polymerase  $\gamma$  mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 107-10.
27. Li LX, Jiang LT, Pan YG, Zhang XL, Pan LZ, Nie ZY, et al. Clinical and molecular features of POLG-related sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoparesis. *J Mol Neurosci* 2021; 71: 2462-7.
28. Neeve VC, Samuels DC, Bindoff LA, van den Bosch B, van Goethem G, Smeets H, et al. What is influencing the phenotype of the common homozygous polymerase- $\gamma$  mutation p.Ala467Thr? *Brain* 2012; 135: 3614-26.
29. Gáti I, Danielsson O, Jonasson J, Landtblom AM. Sensory ataxic neuropathy with dysarthria/dysphagia and ophthalmoplegia (SANDO). Two case reports. *Acta Myol* 2011; 30: 188-90.
30. Phillips J, Courel S, Rebelo AP, Bis-Brewer DM, Bardakjian T, Dankwa L, et al. POLG mutations presenting as Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2019; 24: 213-8.
31. Dragašević-Mišković N, Stanković I, Milovanović A, Kostić VS. Autosomal recessive adult onset ataxia. *J Neurol* 2022; 269: 504-33.
32. De Silva RN, Vallortigara J, Greenfield J, Hunt B, Giunti P, Hadjivassiliou M. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. *Pract Neurol* 2019; 19: 196-207.
33. Morral JA, Davis AN, Qian J, Gelman BB, Koeppe AH. Pathology and pathogenesis of sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 97-108.
34. Beijer D, Dohrn MF, De Winter J, Fazal S, Cortese A, Stojkovic T, et al. RFC1 repeat expansions: a recurrent cause of sensory and autonomic neuropathy with cough and ataxia. *Eur J Neurol* 2022; 29: 2156-61.
35. Chan KH, O'Sullivan M, Farouji I, Are G, Slim J. Sensory axonopathy associated with vitamin e deficiency. *Cureus* 2021; 13: e13389.
36. Beaudin M, Manto M, Schmahmann JD, Pandolfo M, Dupre N. Recessive cerebellar and afferent ataxias - clinical challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2022; 18: 257-72.

## Adult-onset sensory neuropathy and ataxia as a clinical manifestation of *POLG* gene mutations

**Introduction.** Sensory ataxia is a frequent symptom in numerous neurological pathologies, being a frequent clinical manifestation in diseases related to genes influencing mitochondrial metabolism, such as *POLG*. The aim is to describe the differential characteristics of four patients with pathogenic variants in the *POLG* gene with clinical expression in the form of adult-onset ataxia and sensory neuropathy.

**Patients and methods.** We reviewed the clinical features of patients diagnosed with *POLG* pathogenic variants from a tertiary hospital.

**Results.** Three men and one woman (mean age: 40 years; 27-46) with no family history were studied with symptoms for 10 years. All patients developed a gait disturbance related to sensory ataxia. All patients had oculomotor abnormalities. The neurophysiological study showed a sensory axonal neuropathy. Brain magnetic resonance imaging studies showed atrophy and cerebellar white matter lesion and muscle magnetic resonance imaging showed fatty substitution in thigh and calf muscles without a specific pattern. A molecular study revealed pathogenic variants in the *POLG* gene.

**Conclusions.** In cases of adult-onset sensory ataxia, the molecular analysis of the *POLG* gene should be considered, especially if associated with sensory neuropathy or ophthalmoparesis.

**Key words.** Adult-onset ataxia. Ataxia. Axonal neuropathy. Mitochondrial ataxia. *POLG*. Sensory neuropathy.