

Het klinische spectrum van *POLG*-mutaties

G. Van Goethem

Mutaties in het DNA-polymerase gamma (*POLG*)-gen zijn naar schatting verantwoordelijk voor ongeveer 25% van alle aangeboren mitochondriale ziekten bij kinderen en volwassenen. Deze mutaties veroorzaken een defect in het polymerase gamma-eiwit met als gevolg secundaire afwijkingen van het mitochondriale DNA in 'verouderende' cellen. De meeste mutaties hebben een recessief karakter, behalve een aantal mutaties rond het polymerase-motief B welke dominant zijn en progressieve externe oftalmoplegie veroorzaken. *POLG*-mutaties veroorzaken een scala aan zeer uiteenlopende klinische presentaties met meestal neurodegeneratieve kenmerken. In principe is elk bekend mitochondriaal fenotype mogelijk. Bij kinderen ziet men vaak een gecombineerde aantasting van lever en hersenen, zoals bij het alpers-syndroom of de myocerebrohepatopatische spectrum (MCHS)-stoornis (met een bijkomende spieraantasting). Dergelijke aandoeningen zijn doorgaans letaal. Bij adolescenten en jongvolwassenen ziet men vooral variabele combinaties van myoclonus, epilepsie, neuropathie en sensorische ataxie. Abrupt en fulminant beginnende epilepsie met status epilepticus of epilepsia partialis continua, met in typische gevallen een unilaterale occipitale epileptische haard, leidt tot vroegtijdig overlijden. Progressieve externe oftalmoplegie en myopathie, al dan niet in combinatie met andere neurologische afwijkingen, beginnen meestal pas vanaf het veertigste levensjaar. Er zijn zowel varianten met een recessieve als een dominante overerving. Tal van andere neurologische en niet-neurologische afwijkingen zijn beschreven. Gezien de enorme variabiliteit van het klinische beeld en van de bevindingen bij aanvullend onderzoek, is DNA-onderzoek absoluut noodzakelijk voor de diagnostiek. Overigens sluiten normale bevindingen in weefselbiopten *POLG*-mutaties niet uit. Dit artikel tracht een voorlopig overzicht te schetsen van een fenotypisch spectrum dat zich nog steeds volop aan het uitbreiden is.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2010;111:146-53)

Inleiding

Mitochondriaal DNA (mtDNA) wordt via de moeder overgeërfd en een aantal ziektebeelden door primaire mtDNA-mutaties vertoont dan ook een specifieke wijze van overerving. Na de geboorte moet het mtDNA levenslang intact blijven in postmitotische cellen en weefsels. Bij dit conserveringsproces speelt polymerase gamma een zeer belangrijke rol: het is het enige DNA-polymerase dat actief is bij de re-

plicatie en het herstel van mtDNA.¹ Disfunctie van polymerase gamma zoals bij het gebruik van antivirale middelen door aidspatiënten ('nucleoside reverse transcriptase inhibitor' (NRTI)-toxiciteit), leidt tot een verstoring van de replicatie van het mtDNA.² Hetzelfde gebeurt bij aangeboren afwijkingen in *POLG*, het gen dat codeert voor de katalytische subunit van polymerase gamma. Hoewel *POLG* volgens de HUGO-nomenclatuur de correcte bena-

Auteur: dhr. dr. G. Van Goethem, senior stafonderzoeker, VIB, Neurogenetica onderzoeksgroep, afdeling Moleculaire Genetica, Universiteitsplein 1, B-2610 Antwerpen, België; Born-Bunge Stichting, laboratorium Neurogenetica, Antwerpen; Universitair Ziekenhuis Antwerpen, dienst Neurologie en Neuromusculair Referentie Centrum, e-mailadres: gert.vangoethem@molgen.vib-ua.be

Belangenconflict: geen Financiële ondersteuning: geen

Trefwoorden: alpers-syndroom, mitochondriale ziekten, occipitale-kwabepilepsie, *POLG*, polymerase gamma, progressieve externe oftalmoplegie, sensorische atactische neuropathie, valproaat-geïnduceerde hepatotoxiciteit.

Ontvangen 13 september 2009, geaccepteerd 21 december 2009.

ming is voor het gen van de katalytische subunit, ziet men in klinische publicaties ook vaak de 'informele' naam *POLG1* om het onderscheid te maken met *POLG2*, het gen dat codeert voor de accessoire subunit van polymerase gamma. Het *POLG*-gen is niet gelokaliseerd in het mtDNA, maar in het DNA van de celkern op chromosoom 15q25, en dergelijke mitochondriale ziekten erven dus autosomaal over. Zowel dominante als recessieve mutaties in dit gen zijn aangetoond.³ Afwijkingen in het mtDNA ontstaan secundair als somatische mutaties als gevolg van een verstoring van de replicatie van het mtDNA in de ouder wordende cel. De aanwezigheid van deze mtDNA-afwijkingen varieert van cel tot cel, resulterend in een mozaïekpatroon.

Soms vindt men een mtDNA-depletie; dit is een kwantitatief verlies van mtDNA in de cel.⁴ In andere gevallen stelt men de aanwezigheid van variabele hoeveelheden van verschillende, te korte, mtDNA-strengen vast. Men spreekt dan van multiële deleties van mtDNA.³

Het polymerase gamma-eiwit heeft 3 functionele domeinen: het exonucleasedomein (met de 3 functioneel belangrijke motieven I, II, en III), het evolutionair zeer sterk geconserveerde polymerasedomein (met de 3 functioneel belangrijke motieven A, B en C) en daartussen een verbindingsstuk, het zogenoemde linkerdomoien. Het exonucleasedomein verhoogt de nauwkeurigheid van de mtDNA-replicatie door een zogenoemde proofreadingactiviteit.¹

Sinds de eerste vermelding van *POLG*-mutaties in families met progressieve externe oftalmoplegie (PEO) in 2001, werden meer dan 150 verschillende pathogene mutaties gerapporteerd.^{3,5} Deze veroorzaken een uitgebreid spectrum aan neurologische en niet-neurologische verschijnselen met een zeer variabele ernst en aanvangsleeftijd.^{6,7} Uit de gemeenten frequenties van recessieve mutaties in de algemene bevolking kan men afleiden dat de tot nu toe geïdentificeerde patiënten slechts een fractie vormen van het totaal aantal verwachte patiënten (dit zouden er voor België en Nederland enkele tientallen per miljoen inwoners moeten zijn).³ Vermoedelijk worden in de toekomst nog meer nieuwe ziektebeelden gerapporteerd en in principe is elk mitochondriaal fenotype mogelijk. Hieronder volgt een beschrijving van de tot nu toe meest voorkomende klinische presentaties.

Klinische presentatie bij kinderen

Mycocerebrohepatopathisch spectrum (MCHS)

Deze aandoening bij jonge kinderen wordt gekenmerkt door een trias van 1) myopathie of hypotonie, 2) vertraagde ontwikkeling of mentale deterioratie en 3) leverfunctiestoornissen. Men ziet vaak ook enkele andere afwijkingen passend bij een mitochondriale ziekte. De afwijkingen typisch voor het alpers-syndroom, ontbreken bij leverbiopsie. Analyse van mtDNA in aangetaste weefsels vertoont meestal depletie.^{8,9}

Alpers-syndroom

Het alpers-syndroom (MIM# 203700) wordt ook wel alpers-huttenlochersyndroom, alpers hepatopathische poliomyelopathie of hepatocerebrale degeneratie in de kinderleeftijd genoemd. Het alpers-syndroom komt voor bij kinderen en adolescenten, maar ook bij volwassenen. De klinische trias bestaat uit refractaire epilepsie, psychomotore regressie en hepatopathie.^{4,8,10,11}

Patiënten met alpers-syndroom hebben verschillende soorten epilepsieaanvallen, vaak met een focale component en status epilepticus. EEG-afwijkingen zijn variabel met epileptische foci, bijvoorbeeld unilaterale occipitale ritmische hoge-amplitude delta-golven met gesuperponeerde polypieken. Soms is er een slechte correlatie tussen EEG-afwijkingen en de klinische symptomatologie. MRI kan focale corticale en thalamische letsels tonen, hoewel er soms geen significante afwijkingen zijn.^{12,13}

De psychomotore achteruitgang is vaak episodisch en kan worden uitgelokt door infecties. Soms wordt de hepatopathie gekenmerkt door acuut leverfalen. Dit kan worden uitgelokt door het gebruik van valproaat. Het leverbiopt vertoont karakteristieke histologische afwijkingen.^{4,10,11}

Klinische presentatie bij volwassenen

Op de tienerleeftijd beginnen vaak al de eerste subtiele symptomen, zoals evenwichtsmoeilijkheden bij de gymnastiekles, psychiatrische symptomen en migraine. De volgende ziektekenmerken komen het meest voor bij volwassenen: neuropathie, ataxie, myoclonus, epilepsie, migraine, myopathie, PEO, psychiatrische stoornissen en gastro-intestinale dismotiliteit. In principe kan een patiënt elke willekeurige combinatie of slechts één van deze kenmerken vertonen.¹⁴

Progressieve externe oftalmoplegie

PEO wordt gekenmerkt door ptosis en oftalmoparese. In het begin heeft de patiënt geen subjectieve last en ook de familieleden blijken meestal niets op te merken zodat de aanvangsleeftijd vaak moeilijk retrospectief vastgesteld kan worden. PEO begint op zijn vroegst na het dertigste levensjaar. De ptosis kan licht asymmetrisch zijn. De oftalmoparese start vaak met een lichte beperking van de opwaartse blik. In tegenstelling tot bij myasthenie komt diplopie bijna nooit voor. Zoals vermeld, bestaan er dominante en recessieve *POLG*-mutaties die PEO veroorzaken (autosomaal dominant (ad)PEO: MIM# 157640; autosomaal recessief (ar)PEO: MIM# 258450) en uiteraard vindt men bij sporadische of geïsoleerde PEO-patiënten soms ook mutaties in *POLG*.^{3,15-20} PEO komt meestal voor in combinatie met een van de hieronder vermelde ziektekenmerken.

Myopathie

Myopathie is doorgaans het meest uitgesproken ter hoogte van de proximale musculatuur. De eerste symptomen zijn inspanningsintolerantie en inspanningsgeïnduceerde spierpijnen, die hinderen bij duurinspanningen zoals lopen, traplopen en fietsen.¹⁴ In verder gevorderde stadia is bij klinisch onderzoek een slappe parese waarneembaar. Soms zijn er slikproblemen bij vaste voeding en is er een klinisch beeld dat men niet kan onderscheiden van dat van een oculofaryngeale myopathie. In een gevorderd stadium hebben patiënten door zwakte van de ademhalingsspieren last van respiratoir falen met CO₂-retenties en carbonarose. EMG toont myogene afwijkingen, maar kan ook neurogene afwijkingen vertonen in het geval van een geassocieerde neuropathie.¹⁶

In gevorderde stadia van myopathie toont het spierbiopt bij histologisch en histochemisch onderzoek typische tekens van mitochondriale myopathie zoals 'ragged-red' vezels en COX-negatieve vezels. Met elektronenmicroscopie vindt men afwijkingen van het aantal en de vorm van de mitochondriën.¹⁶ Een volledig normaal spierbiopt komt echter ook vaak voor bij *POLG*-mutaties. Biochemisch onderzoek van de activiteiten van de enzymen van de ademhalingsketen in mitochondriën in het spierweefsel is bijna altijd normaal. MtDNA in het spierweefsel bevat multiële deleties en soms ook mtDNA-depletie, hoewel dit technisch moeilijker vast te stellen

is. Ook mtDNA-deleties zijn niet altijd vast te stellen met Southern blot-analyse maar vaak wel met PCR-technieken.²¹

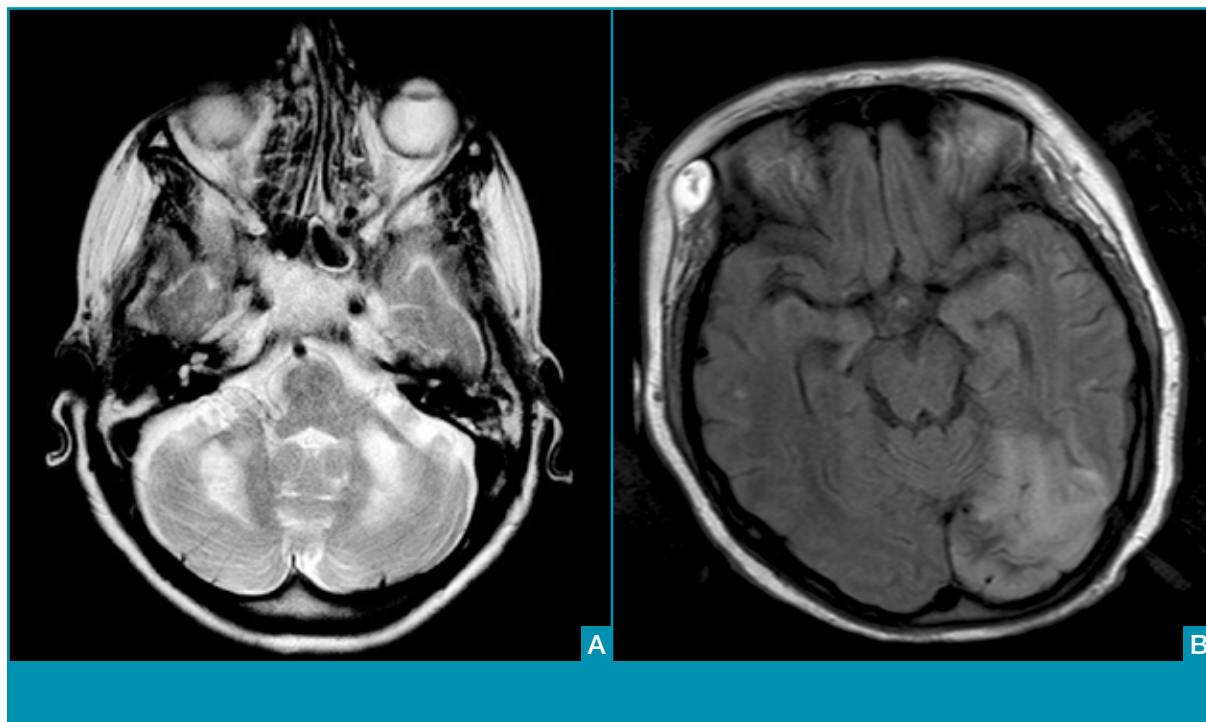
Neuropathie

Sommige patiënten met PEO hebben een bijkomende neuropathie die vaak aan de PEO voorafgaat, in sommige gevallen zelfs met enkele decennia.¹⁶ Neuropathie kan echter ook voorkomen zonder PEO in combinatie met andere ziektekenmerken.²¹ Er zijn voornamelijk gevoelsstoornissen zoals paresthesiën en pijn, en - meest frequent - sensorische ataxie resulterend in gang- en evenwichtsmoeilijkheden die toenemen in het donker.^{16,22,23} Gastroparese en intestinale dismotiliteit met pseudo-obstructies, constipatie en/of diarree berusten waarschijnlijk op een begeleidende autonome neuropathie, al is dit niet voldoende aangetoond.²⁴ Bij klinisch onderzoek worden areflexie, stoornissen van de vibratie en positiezin, een positieve proef van Romberg en ataxie aangetoond. De vinger-neusproef is meer gestoord met gesloten ogen. De knie-hakproef is meestal gestoord en gangataxie neemt toe in het donker. Af en toe rapporteert men holvoeten.

Het elektrofysiologisch onderzoek toonde in onze eigen reeks van patiënten steeds uitsluitend tekenen van een axonale, overwegend sensorische, polyneuropathie en hoewel ook demyeliniserende kenmerken in de literatuur worden vermeld, is het waarschijnlijk dat het hier gaat om secundaire demyelinisatie.^{16,21,25} Bij patiënten met weinig subjectieve klachten die bij klinisch onderzoek hoofdzakelijk matige stoornissen van de diepe gevoeligheid vertonen in combinatie met afwezige achillespeesreflexen, zijn soms geen 'sensory nerve action potentials' (SNAP's) aanwezig.

Ataxie

Klinisch heeft ataxie vooral sensorische kenmerken en vindt men bij deze patiënten een sensorische neuropathie.^{16,21,23} Desondanks ziet men bij MR-onderzoek van de hersenen van deze patiënten soms ook symmetrische letsels van de witte stof in het cerebellum (zie *Figuur 1* op pagina 149) en volgens andere auteurs zijn er naast sensorische ook cerebellaire kenmerken bij klinisch onderzoek.^{26,27} Na enkele decennia leidt de progressie van de ataxie tot een rolstoelafhankelijkheid. Met name in Finland zijn *POLG*-mutaties de meest frequente oorzaak van heredo-ataxie door



Figuur 1. A. Symmetrische cerebellaire witte stofletsels bij een patiënte met een ernstige sensorische atactische neuropathie. B. Typisch occipitaal letsel bij een jongvolwassene met refractaire occipitale epilepsie met fataal beloop.

de zeldzaamheid van Friedreichs-ataxie in deze genetisch relatief geïsoleerde populatie.²⁶

Andere bewegingsstoornissen

Naast ataxie wordt levodopa-responsief parkinsonisme het frequentst vermeld. Ook andere bewegingsstoornissen kunnen echter voorkomen waaronder choreo-athetose, palatumtremor, faciale dyskinesieën en focale ooglid dystonie; dit klinische domein wordt nog volop verder onderzocht.^{19,28-32} Op basis van de actuele beschikbare gegevens lijkt het echter weinig zinvol om diagnostiek naar *POLG*-mutaties te verrichten bij geïsoleerde en familiair voorkomende vormen van parkinsonisme zonder andere symptomen of tekenen die kunnen passen bij een mitochondriale disfunctie.

Myoclonus

Myoclonus kan voorkomen in associatie met epilepsie, maar soms ook afzonderlijk, en kan spontaan verdwijnen na verloop van tijd. Bij dergelijke patiënten kan het EEG normaal zijn.³³

Epilepsie

Zowel adolescenten als volwassenen kunnen een

onverwachte, plots optredende fulminante status epilepticus of epilepsia partialis continua vertonen.^{8,27,34,35} Toediening van valproaat resulteert vaak in hepatotoxiciteit met lactaatacidose, eventueel levernecrose en deterioratie van de epilepsie.^{21,27} Veel patiënten hebben een unilaterale occipitale epileptische haard en meestal hebben ze migraineaanvallen met een occipitaal aura voorafgaand aan de status epilepticus.³⁵ Dit beeld komt frequent voor bij patiënten met A467T- en/of W748S-mutaties; in Europa zijn dit de meest voorkomende *POLG*-mutaties en bij de meeste patiënten wordt de problematiek foutief toegeschreven aan een zogenaamde encefalitis. Veelal overlijden deze patiënten na enkele weken tot maanden van intensieve zorg. Deze problematiek werd reeds afzonderlijk besproken door Braun en Wokke.³⁶

Cognitieve achteruitgang

Deze heeft meestal een zeer langzame progressie en patiënten overlijden door andere pathologie alvorens er zich een ernstige dementie ontwikkelt.²⁷

'Stroke-like' episodes

'Stroke-like' episodes, zoals men typisch ziet bij 'mi-

tochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes' (MELAS), komen soms voor bij patiënten met *POLG*-mutaties.³⁷ In tegenstelling tot bij een ischemische stroke, komen de aangetaste hersengebieden niet overeen met de arteriële stroomgebieden.

Psychiatrische stoornissen zijn doorgaans slecht omschreven. Depressie wordt het frequentst gerapporteerd.^{27,38} Gehoorverlies is zoals bij andere mitochondriale aandoeningen, sensorineuraal.³⁸

Niet-neurologische kenmerken

Het meest voorkomend zijn cardiomyopathie, cataract, amenorree en vroegtijdige menopauze.²⁸ Er is tot op heden geen aanwijzing dat *POLG*-mutaties diabetes mellitus zouden veroorzaken.

Diagnostiek, follow-up en behandeling

De belangrijkste diagnostische middelen zijn de anamnese, de familieanamnese en het klinisch onderzoek, waarbij de klinische diagnose kan worden bevestigd of weerlegd door middel van DNA-analyse van het *POLG*-gen.

Andere aanvullende onderzoeken dienen gericht te worden uitgevoerd in functie van de symptomen en tekenen. Bij onderzoek van de liquor is de lactaatwaarde meestal normaal en kan de eiwitwaarde licht gestegen zijn. Onderzoek van perifere zenuwgeleidingen kan een subklinische axonale, overwegend sensorische, neuropathie aantonen die suggestief is voor *POLG*-mutaties. Bij MR-onderzoek van de hersenen kunnen typische letsels aangetoond worden, waaronder symmetrische letsels in de thalami, basale ganglia of hersenstam zoals men ziet bij de ziekte van Leigh en symmetrische wittestofletsels in het cerebellum (zie *Figuur 1*).^{16,21,27} Dergelijke afwijkingen zijn ook aangetoond bij patiënten die bij klinisch onderzoek alleen tekenen vertoonden van perifere neurologische aandoeningen zoals PEO of sensorische atactische neuropathie. Bij kinderen met alpers-syndroom is een focale corticale atrofie typisch.¹¹ Veel patiënten met ernstige epilepsie hebben een volstrekt normale MRI.^{13,35} Met 'single photon emission computed tomography' (SPECT) kan men soms een occipitale epileptische focus in beeld brengen.

Bij een patiënt met een suggestief klinisch beeld is een spierbiopsie overbodig: rechtstreeks DNA-

Tabel 1. Mitochondriale syndromen bij *POLG*-mutaties.

'Progressive External Ophthalmoplegia (PEO) geïsoleerd' ¹⁶⁻²⁰
'autosomal dominant Progressive External Ophthalmoplegia' (adPEO) ^{3,15,28}
'autosomal recessive Progressive External Ophthalmoplegia' (arPEO) ^{3,15,16}
'Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria, Ophthalmoplegia' (SANDO) ^{16,23}
'Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Myopathy' (MINGIM) ²⁴
'Myoclonus, Epilepsy and Ragged Red Fibers' (MERRF) ³³
'Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes' (MELAS) ³⁷
'Hepatopathy, Encephalopathy' ('Alpers' syndrome) ^{4,7-14,34,35}
'Myocerebrohepatopathy Spectrum disorders' (MCHS) ⁶⁻⁹
'Mitochondrial Recessive Ataxia Syndrome' (MIRAS) ^{21,26}
'juvenile SpinoCerebellar Ataxia and Epilepsy' (SCAE) ²²
'Ataxia Neuropathy Spectrum' (ANS) ⁷
'Myoclonus Epilepsy Myopathy Sensory Ataxia' (MEMSA) ⁷

onderzoek van het *POLG*-gen is immers sneller, minder invasief en goedkoper (hetzelfde geldt voor een leverbiopsie bij een kind met een suggestieve kliniek). Biopsie kan dus beter worden gereserveerd voor die patiënten die bij DNA-onderzoek geen mutaties in *POLG* blijken te hebben.⁶ Zowel in Nederland als in België is sneldiagnostiek mogelijk naar de in deze landen 2 frequentst voorkomende mutaties, de A467T- en W748S-mutatie. Bij een autochtone Belgische of Nederlandse patiënt met een klinisch beeld dat lijkt op het alpers-syndroom of een onverklaarde ernstige focale epilepsie maakt de afwezigheid van zowel de A467T- als de W748S-mutatie de kans op een andere *POLG*-mutatie erg klein. Bij de andere hierboven bescheven fenotypen of bij allochtone patiënten is dit echter niet van toepassing en bij sterke klinische verdenking is dus DNA-sequentieanalyse van het volledige *POLG*-gen noodzakelijk.

De follow-up van een patiënt met mutatie(s) in *POLG* is in principe geïndividualiseerd met aandacht voor het vroegtijdig opsporen van complicaties. Regelmatige intervalanamnese en uitgebreid klinisch onderzoek dienen de plaats van aanvul-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Denk aan *POLG*-mutaties bij adolescenten en jongvolwassenen met een onverkleerde acute encefalopathie en niet-controleerbare focale epilepsie, ook bij een normale MRI.
2. Denk aan *POLG*-mutaties bij kinderen met een cryptogene refractaire focale epilepsie, ook bij een normale MRI.
3. Denk aan *POLG*-mutaties bij een onverkleerde, overwegend sensorische, atactische neuropathie.
4. Gebruik nooit valproaat bij een patiënt met vermoedelijke of bewezen *POLG*-mutatie(s) vanwege het gevaar van fatale levernecrose. Houd hiermee rekening bij elke onverkleerde ernstige focale epilepsie bij een kind of jongvolwassene, met name bij occipitale epilepsie en/of epilepsia partialis continua.
5. De diagnose kan alleen worden gesteld door DNA-onderzoek, geen enkel ander onderzoek is voldoende sensitief om *POLG*-mutaties uit te sluiten. Aanvragen:
 - voor België: dnadiagnostics@ua.ac.be of www.molgen.ua.ac.be/dnadiagnostics/
 - voor Nederland: www.dnadiagnostiek.nl

lende onderzoeken en verwijzingen naar andere specialismen te bepalen. Concrete richtlijnen hiervoor ontbreken vooralsnog omdat het een nieuwe, heterogene en relatief zeldzame groep aandoeningen betreft. Dit schept een dilemma. Vanuit wetenschappelijk oogpunt zou het immers wenselijk zijn om zo veel mogelijk patiënten regelmatig te screenen naar alle mogelijk denkbare ziektekenmerken. Als behandelaar moet men echter vermijden om de individuele patiënt onnodig chronisch bloot te stellen aan een exhaustieve reeks van aanvullende onderzoeken. Dit moeilijke evenwicht kan dan ook beter worden overgelaten aan een specialist in deze materie.

Genetische counseling van familieleden is bijzonder moeilijk en moet eveneens worden overgelaten aan specialisten in deze materie.

De behandeling is op dit ogenblik louter symptomatisch. Het nut van anti-oxidanten zoals co-enzym Q10 en vitamine E, is niet bewezen. Gebruik van valproaat moet worden vermeden gezien het risico op fatale idiosyncratische reacties.

Conclusie

Het fenotypische spectrum van *POLG*-mutaties is zich nog steeds aan het uitbreiden. Het gaat hier om een relatief nieuwe soort systeemaandoeningen.

De opvallende heterogeniteit van dit klinische spectrum is bijzonder intrigerend en tot op heden onverkleerd. Zo kan bijvoorbeeld een patiënt, die

homozygoot is voor de A467T-mutatie, zich presenteren met een geïsoleerde sensorische atactische neuropathie, die eventueel na enkele tientallen jaren wordt gevolgd door zwakte in de extra-oculaire spieren, terwijl een andere persoon die eveneens homozygoot is voor dezelfde A467T-mutatie, asymptomatisch kan blijven tot er op jongvolwassen leeftijd abrupt een ernstige occipitale epilepsie ontstaat waarop na een gecompliceerd verloop van enkele maanden overlijden volgt.^{21,27}

In de klinische praktijk dient men de diverse presentatievormen die hierboven geschetst zijn, te herkennen. Er zijn immers geen kenmerken die alle patiënten met mitochondriale ziekten gemeen hebben. De algemeen geldende principes zijn niet van praktisch nut (deze betreffen exclusieve aantasting van postmitotische weefsels en eventueel lever, progressieve disfunctie in deze weefsels en het verschijnen van nieuwe symptomen of tekenen tijdens het verdere beloop van de ziekte). In feite kan het best aan *POLG*-mutaties gedacht worden bij elk mitochondriaal fenotype.

De diverse mitochondriale syndromen die in de literatuur door acronymen zijn benoemd die alle patiënten met *POLG*-mutaties, zijn wel goed bruikbaar als gecondenseerde klinische informatie voor specialisten in mitochondriale ziekten, maar voor de algemene neuroloog blijken ze meer verwarring dan duidelijkheid te creëren (zie *Tabel 1*). Er bestaat bovendien een belangrijke overlap tussen deze verschillende syndromen. Een rationele of didactische

classificatie van de presentatievormen in dit uitgebreide neurodegeneratieve spectrum blijkt heden ten dage helaas niet realistisch.

Referenties

- Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase, DNA polymerase gamma. *Genomics* 1996;36:449-58.
- Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991;337:508-10.
- Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001;28:211-2.
- Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 2004;55:706-12.
- National Institute of Environmental Health Sciences – National Institutes of Health (NIEHS). Te raadplegen op <http://tools.niehs.nih.gov/polg/> (bekeken op 13 september 2009).
- Chinnery PF, Zeviani M. 155th ENMC workshop: polymerase gamma disorders of mitochondrial DNA synthesis. *Neuromuscul Disord* 2008;18:259-67.
- 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;29E150-72.
- Ferrari G, Lamantea E, Donati A, Filosto M, Briem E, Carrara F, et al. Infantile hepatocerebral syndromes associated with mutations in the mitochondrial DNA polymerase-gammaA. *Brain* 2005;128:723-31.
- De Vries MC, Rodenburg RJ, Morava E, Van Kaauwen EP, Ter Laak H, Mullaart RA, et al. Multiple oxidative phosphorylation deficiencies in severe childhood multi-system disorders due to polymerase gamma (POLG1) mutations. *Eur J Pediatr* 2007;166:229-34.
- Davidzon G, Mancuso M, Ferraris S, Quinzii C, Hirano M, Peters HL, et al. POLG mutations and Alpers syndrome. *Ann Neurol* 2005;57:921-3.
- Nguyen KV, Ostergaard E, Ravn SH, Balslev T, Danielsen ER, Vardag A, et al. POLG mutations in Alpers syndrome. *Neurology* 2005;65:1493-5.
- Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, Taanman JW, Duncan AJ, Harting I, et al. Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia* 2009;50:1596-607.
- Brunetti-Pierri N, Selby K, O'Sullivan M, Henderson G, Truong K, Waters PJ, et al. Rapidly progressive neurological deterioration in a child with Alpers syndrome exhibiting a previously unremarkable brain MRI. *Neuropediatrics* 2008;39:179-83.
- Horvath 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.
- Lamantea E, Tiranti V, Bordini A, Toscano A, Bono F, Servidei S, et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 2002;52:211-9.
- Van Goethem G, Martin JJ, Dermaut B, Lofgren A, Wibail A, Ververken D, et al. Recessive POLG mutations presenting with sensory and ataxic neuropathy in compound heterozygote patients with progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord* 2003;13:133-42.
- Agostino A, Valletta L, Chinnery PF, Ferrari G, Carrara F, Taylor RW, et al. Mutations of ANT1, Twinkle, and POLG1 in sporadic progressive external ophthalmoplegia (PEO). *Neurology* 2003;60:1354-6.
- Di Fonzo A, Bordini A, Crimi M, Sara G, Del Bo R, Bresolin N, et al. POLG mutations in sporadic mitochondrial disorders with multiple mtDNA deletions. *Hum Mutat* 2003;22:498-9.
- Van Goethem G, Lofgren A, Dermaut B, Ceuterick C, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Digenic progressive external ophthalmoplegia in a sporadic patient: recessive mutations in POLG and C10orf2/Twinkle. *Hum Mutat* 2003;22:175-6.
- Hudson G, Deschauer M, Taylor RW, Hanna MG, Fialho D, Schaefer AM, et al. POLG1, C10ORF2, and ANT1 mutations are uncommon in sporadic progressive external ophthalmoplegia with multiple mitochondrial DNA deletions. *Neurology* 2006;66:1439-41.
- Van Goethem G, Luoma P, Rantamaki M, Al Memar A, Kaakkola S, Hackman P, et al. POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. *Neurology* 2004;63:1251-7.
- Winterthun S, Ferrari G, He L, Taylor RW, Zeviani M, Turnbull DM, et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations. *Neurology* 2005;64:1204-8.
- Milone M, Brunetti-Pierri N, Tang L-Y, Kumar N, Mezei MM, Josephs K, et al. sensory ataxic neuropathy with ophthalmoparesis caused by POLG1 mutations. *Neuromuscul Disord* 2008;18:626-32.
- Van Goethem G, Schwartz M, Lofgren A, Dermaut B, Van Broeckhoven C, Vissing J. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2003;11:547-9.
- Santoro L, Manganelli F, Lanzillo R, Tessa A, Barbieri F, Pierelli F, et al. A new POLG1 mutation with peo and severe axonal and demyelinating sensory-motor neuropathy. *J Neurol* 2006;253:869-74.
- 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.
- Tzoulis C, Engelsens BA, Telstad W, Aasly J, Zeviani M, Winterthun S, et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain* 2006;129:1685-92.
- Luoma P, Melberg A, Rinne JO, Kaukonen JA, Nupponen NN, Chalmers RM, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet* 2004;364:875-82.
- Mancuso M, Filosto M, Oh SJ, DiMauro S. A novel polymerase gamma mutation in a family with ophthalmoplegia, neuropathy, and Parkinsonism. *Arch Neurol* 2004;61:1777-9.

30. Davidzon G, Greene P, Mancuso M, Klos KJ, Ahlskog JE, Hirano M, et al Early-onset familial parkinsonism due to POLG mutations. *Ann Neurol* 2006;59:859-62.
31. Johansen KK, Bindoff LA, Rydland J, Aasly JO. Palatal tremor and facial dyskinesia in a patient with POLG1 mutation. *Mov Disord* 2008;23:1624-6.
32. Paus S, Zsurka G, Baron M, Deschauer M, Bamberg C, Klockgether T, et al. Apraxia of lid opening mimicking ptosis in compound heterozygosity for A467T and W748S POLG1 mutations. *Mov Disord* 2008;23:1286-8.
33. Van Goethem G, Mercelis R, Lofgren A, Seneca S, Ceuterick C, Martin JJ, et al. Patient homozygous for a recessive POLG mutation presents with features of MERRF. *Neurology* 2003;61:1811-3.
34. Uusimaa J, Hinttala R, Rantala H, Päivärinta M, Herva R, Röttä M, et al. Homozygous W748S mutation in the POLG1 gene in patients with juvenile-onset Alpers syndrome and status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49:1038-45.
35. Engelsen BA, Tzoulis C, Karlson B, Lillebø A, Laegreid LM, Aasly J, et al. POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. *Brain* 2008;131(Pt 3):818-28.
36. Braun KP, Wokke JH. Een op het syndroom van Alpers gelijkende epileptische encephalopathy door POLG-mutaties komt ook bij volwassenen voor. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2008;109:221-2.
37. Deschauer M, Tennant S, Rokicka A, He L, Kraya T, Turnbull DM, et al. MELAS associated with mutations in the POLG1 gene. *Neurology* 2007;68:1741-2.
38. Mancuso M, Filosto M, Bellan M, Liguori R, Montagna P, Baruzzi A, et al. POLG mutations causing ophthalmoplegia, sensorimotor polyneuropathy, ataxia, and deafness. *Neurology* 2004;62:316-8.