

CASO CLÍNICO

Hallazgos clínicos y moleculares en una paciente con ataxia por deficiencia de vitamina E, homocigota para la mutación c.205-1G>C en el gen *TTPA*

Clinical and molecular findings in a patient with ataxia with vitamin E deficiency, homozygous for the c.205-1G>C mutation in the TTPA gene

Carmen Esmer,¹ Abel Salazar Martínez,² Enrique Rentería Palomo,³ Antonio Bravo Oro³

RESUMEN

Introducción. La ataxia por deficiencia de vitamina E es causada por mutaciones en el gen *TTPA*. Está caracterizada por ataxia, arreflexia, temblor cefálico, pérdida de la propiocepción, Babinsky, disdiadococinesia, retinitis pigmentosa y cardiomiopatía.

Caso clínico. Se trató de una paciente del sexo femenino de 11 años, padres consanguíneos, valorada por dolor y parestesias en miembros inferiores, disartria y problemas para escribir y masticar. El examen físico mostró fuerza distal disminuida, hiperreflexia, Babinsky, disminución en la propiocepción, pie cavo bilateral, dismetría, disdiadococinesia y Romberg positivo. El estudio para ataxia de Friedreich resultó normal, aunque presentó bajos niveles de α -tocoferol y se identificó una mutación homocigota c.205-1G>C en el gen *TTPA*. Se inició tratamiento con vitamina E con lo que mostró mejoría.

Conclusiones. Ante la presencia de manifestaciones parecidas a la ataxia de Friedreich se sugiere evaluar niveles plasmáticos de α -tocoferol y realizar estudios genéticos confirmatorios. El tratamiento con vitamina E disminuye los síntomas en los afectados y los presintomáticos no desarrollan manifestaciones del trastorno. Se han reportado pocos casos en Latinoamérica. En esta paciente se encontró una mutación en estado homocigoto fuera de las áreas de mayor prevalencia. Dichos hallazgos clínicos pueden indicar que la mutación c.205-1G>C se asocia con un cuadro severo.

Palabras clave: alfa-tocoferol, heredoataxia, gen *TTPA*, vitamina E.

ABSTRACT

Background. Ataxia with vitamin E deficiency is a disorder caused by mutations in the *TTPA* gene. Common symptoms include ataxia, areflexia, head titubation, loss of proprioception, Babinsky sign, dysdiadochokinesia, pigmentary retinopathy and cardiomyopathy.

Case report. The patient was the first child of consanguineous parents. She presented at 10 years of age due to bilateral lower limb pain and numbness and difficulty in speech, writing and chewing. Physical examination showed dysarthria, diminished distal strength, hyperreflexia, positive Babinsky sign, decreased proprioception, pes cavus, dysmetria, dysdiadochokinesia and positive Romberg sign. Genetic screening for the Friedreich's ataxia gene resulted negative, α -tocopherol levels were low and *TTPA* gene sequencing detected the homozygous mutation c.205-1G >C in intron 1. Treatment was initiated with vitamin E, showing improvement of symptoms.

Conclusions. The presence of Friedreich's ataxia-like phenotype suggests the need to perform tests of plasma levels of α -tocopherol and the confirmatory genetic test. Treatment with vitamin E decreases symptoms in both affected and presymptomatic individuals. Few patients have been described in America, and our case showed a homozygous mutation outside of high-prevalence areas. Clinical findings of this patient and a previous case would indicate that the c.205-1G>C mutation is associated with severe symptoms.

Key words: alfa-tocopherol, recessive ataxia, *TTPA* gene, vitamin E.

¹ Departamento de Genética

² Departamento de Gastroenterología Pediátrica

³ Departamento de Neurología Pediátrica

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. San Luis Potosí, S.L.P, México

Fecha de recepción: 15-05-13

Fecha de aceptación: 04-06-13

INTRODUCCIÓN

Desde su identificación por Evans y Bishop en 1922, el conocimiento sobre las acciones de la vitamina E en el mantenimiento de la estructura y función neurológica ha aumentado considerablemente.¹ La vitamina E es liposoluble, previene la oxidación de los lípidos en las membranas y se encuentra ampliamente distribuida en el cerebro y en la corteza cerebelar. Existen varios isómeros de vitamina E denominados α , β , γ , y δ tocoferol. El isómero α -tocopherol es la forma biológica más activa. Se absorbe en el intestino delgado y los quilomicrones la transportan hasta el hígado donde se une de forma selectiva a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), para posteriormente ser liberada a la circulación sanguínea.^{2,3} Esta vitamina se encuentra en casi todos los alimentos, de tal manera que su deficiencia en individuos sanos es rara y los estados deficientes se presentan en pacientes con problemas de mala absorción de lípidos (como resultado de colestásis hepática, intestino corto por resección) o en trastornos genéticos (como fibrosis quística, abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia homocigota), provocando un cuadro grave y progresivo de degeneración espinocerebelosa caracterizado por ataxia y arreflexia con daño al nervio periférico.⁴⁻⁷

La ataxia por deficiencia de vitamina E (AVED; OMIM #277460) es un trastorno neurodegenerativo heredado en forma autosómica recesiva, descrito por primera vez por Burck y colaboradores en 1981.⁸ El padecimiento se produce por la presencia de mutaciones en el gen *TTPA*, localizado en el cromosoma 8q13.1, que codifica la proteína del transportador del α -tocopherol.^{9,10} Actualmente, en los estudios por secuenciación del gen, se han identificado 25 mutaciones, que pueden ser del tipo de sentido erróneo, sin sentido, con corrimiento del marco de lectura, mutaciones en el sitio de corte y empalme y deleciones.¹¹

Las primeras manifestaciones se observan, en promedio, entre los 4 y 18 años de edad en individuos sin el antecedente de trastornos de malabsorción. El cuadro está caracterizado por ataxia progresiva, ausencia de reflejos miotáticos, temblor cefálico, pérdida de la propiocepción, Babinsky, disidiadocinesia, retinitis pigmentosa, disminución de la agudeza visual y cardiomiopatía.^{12,13}

La prevalencia no es bien conocida pero se considera baja. Zortea y colaboradores, en un estudio epidemiológico realizado en Italia, encontraron una prevalencia de

3.5:1,000,000.¹⁴ Las regiones con un mayor número de casos son el norte de África e Italia, en las que el padecimiento ocurre por la presencia de una mutación común con efecto de fundador c.744delA.¹⁵ Además, existen reportes de casos en otros países de Europa, Asia y un menor número en América, donde se han descrito el resto de mutaciones.¹⁶

En este trabajo se describen los hallazgos clínicos y moleculares en un caso de ataxia por deficiencia de vitamina E, homocigoto para la mutación c.205-1G>C en el gen *TTPA* en la que el fenotipo clínico no se encuentra bien caracterizado.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 11 años, de raza mestizo-mexicana, con abuelos y bisabuelos nacidos en México, padres consanguíneos (tío-sobrina en 3^{er} grado), producto de la cuarta gesta, tres medios hermanos vivos y sanos (de 28, 24 y 23 años) y un hermano de 6 años. Desde el inicio de la marcha autónoma, a los 16 meses, muestra caídas frecuentes y calambres durante el sueño en forma aislada. A los 10 años inició con dolor y parestesias en miembros inferiores, principalmente durante la deambulación. Fue evaluada por ortopedia. Se notó el trastorno de la marcha. En la radiografía de pelvis se observó el aplanamiento de las epífisis femorales y se le recomendó rehabilitación física. En las últimas semanas, los padres observaron problemas para escribir, dificultad para masticar y cambios en el tono de la voz. A la exploración neurológica se observaron las funciones mentales conservadas con lenguaje disártrico, fondo de ojo normal, pares craneales normales, fuerza distal disminuida 4/5 en las cuatro extremidades con marcada debilidad del tibial anterior, hiperreflexia generalizada, Babinsky bilateral, sensibilidad al tacto y dolor, temperatura normal, disminución de la percepción de la vibración en miembros inferiores, discriminación de la posición articular adecuada, pie cavo bilateral, marcha plantígrada sin base de sustentación amplia, discreta disimetría y disidiadocinesia, Romberg positivo. Cardiopulmonar sin compromiso, abdomen sin visceromegalias.

Se realizó el estudio radiológico de la columna vertebral. Resultó con ligera escoliosis a la izquierda de columna torácica, velocidad de conducción nerviosa normal, tele de tórax sin cardiomegalia, resonancia magnética de

cráneo sin alteraciones en el cerebelo ni en la sustancia gris o blanca. Valoraciones por oftalmología y cardiología, normales. Los estudios de laboratorio resultaron con alfafetoproteína 1.02 ng/ml (0.00-13.60 ng/ml), colesterol 121 mg/dl (<200 mg/dl), HDL 40.0 mg/dl (>65 mg/dl), LDL 67.8 (100-129 mg/dl), triglicéridos 66 mg/dl (<200 mg/dl). Se canalizó a genética con la sospecha diagnóstica de ataxia de Friedreich (FRDA). Después de estos se realizó el análisis del expandido GAA en el gen *FXN* que resultó normal.

Se decidió determinar los niveles de α -tocoferol que se encontraron en 1.1 mg/l (5-12 mg/l), por lo que se inició tratamiento con vitamina E (400 unidades diarias). Al mes de iniciado el tratamiento, se observó mejoría parcial. Mostró mayor longitud del paso y mejor seguridad al caminar. También disminuyeron los síntomas como la disartria, dismetría y disdiadococinesia.

Se extrajeron 5 ml de sangre periférica y se colocaron con EDTA. Posteriormente, se realizó la extracción de ADN (ácido desoxirribonucleico) mediante técnicas habituales. El gen *TTPA* se analizó mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en ADN genómico altamente purificado. Se llevó a cabo la secuenciación unidireccional de las regiones codificadoras (5 exones, 837 pares de bases) incluidas 20 pares de bases de ADN intrónico y las regiones altamente conservadas de las uniones exón-intrón. Se identificó una mutación homocigota c.205-1G>C por un cambio de una guanina por una citosina en la posición -1 del intrón 1. Esta mutación ocurrió en el sitio aceptor del splicing. Se saltó el exón dos y creó un corrimiento del marco de lectura y un codón de terminación en la proteína después del aminoácido 68.

DISCUSIÓN

Las ataxias hereditarias son un grupo de patologías con diversidad de etiologías, en las que los avances en biología molecular han permitido la identificación de los numerosos genes responsables. La clasificación más reciente se basa en el patrón de herencia: autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, ligadas al X y mitocondriales. Anteriormente se agrupaban, según el mecanismo patológico, en congénitas, metabólicas, degenerativas o por la edad de presentación, con inicio precoz antes de los 20 años o con inicio tardío después de los 20 años.^{17,18}

En este caso, los antecedentes familiares de consanguinidad y los hallazgos clínicos hicieron sospechar de una variante autosómica recesiva de heredoataxia. Ante estos hallazgos, los principales diagnósticos diferenciales que se establecieron fueron la FRDA (OMIM #229300), la abetalipoproteinemia (OMIM #200100) y la enfermedad de Refsum (OMIM #266500), los cuales presentan primordialmente manifestaciones progresivas de afección al cerebelo sin atrofia, tallo, tractos espinocerebelosos y otros signos que permiten, en ocasiones, su diferenciación clínica.¹⁹

Una de las mayores dificultades en la distinción clínica de estos padecimientos es que la AVED y la FRDA muestran similitudes importantes, como ataxia progresiva, disartria, ausencia de reflejos miotáticos, Babinsky, disminución de la sensibilidad a la vibración y neuropatía predominantemente axonal sensitiva. Las afecciones esqueléticas, como escoliosis y pie cavo, son más frecuentes en la FRDA, mientras que el temblor cefálico es más característico en AVED. Ambos padecimientos comparten manifestaciones no neurológicas, como cardiomiopatía y diabetes, aunque son más frecuentes en FRDA, mientras que los pacientes con AVED presentan distonía, deterioro cognitivo y episodios psicóticos en edades más tardías, por lo que no son signos que ayuden al diagnóstico en edad pediátrica (Cuadro 1).^{12,13}

El cuadro clínico de la paciente inició dentro del rango de edad descrito para el padecimiento, de cuatro a quince años. Su síntoma inicial fue el trastorno de la

Cuadro 1. Signos clínicos que diferencian AVED de FRDA

Manifestación clínica	FRDA	AVED
Pie cavo	+	Raro
Escoliosis	+	Raro
Neuropatía periférica	+	Ocasional
Debilidad muscular	+	-
Babinsky	+	(+)
Retinitis pigmentosa	-	(+)
Disminución de agudeza visual	Raro	(+)
Cardiomiopatía	+	(+)
Diabetes mellitus tipo I	+	(+)
Temblor cefálico	Raro	+
Alteraciones de conducción cardíaca	+	Raro
Episodios psicóticos	-	+

+ : generalmente presente; (+): depende de la mutación; -: generalmente ausente. FRDA: ataxia de Friedreich; AVED: ataxia por deficiencia de vitamina E

marcha, que en ese momento evidenciaba más una alteración en la propiocepción por daño a cordones posteriores. El examen neurológico mostró un cuadro incipiente de afección cerebelosa, sin problemas visuales, hiporeflexia, distonia o temblor cefálico. Hasta el momento no existe un consenso para los criterios diagnósticos de AVED. La evidencia en la literatura indica que, ante la presencia de un fenotipo neurológico parecido a la ataxia de Friederich, se realice la determinación de niveles plasmáticos de α -tocoferol mediante un estudio relativamente fácil y accesible.¹⁹ Aunque no hay un rango universal de niveles de vitamina E y depende de los métodos estandarizados en cada laboratorio, se espera que la concentración plasmática de α -tocoferol sea menor a 1.7 mg/l en los casos con AVED. Cuando, además, se identifican síntomas de mala absorción intestinal lipídica, se diagnostica abetalipoproteinemia.¹⁵

Otros estudios diagnósticos, como la neuroimagen, tienen utilidad limitada, ya que solo la mitad de los casos presentarán algún grado de atrofia cerebelosa. Por otro lado, los estudios neurofisiológicos son inespecíficos, ya que la velocidad de conducción nerviosa motora y sensorial son normales y los potenciales evocados somatosensoriales pueden mostrar incremento de las latencias no específico para la enfermedad.²⁰

La mayoría de los casos de AVED provienen de países de Europa del mediterráneo y están asociados con consanguinidad, lo cual es común en los padecimientos con herencia autosómica recesiva que presentan baja frecuencia.²¹ Pocos pacientes se han descrito en América. En este caso, el papel de la consanguinidad se evidenció al demostrar una mutación en estado homocigoto en una paciente mexicana. Esto aporta información acerca del perfil de mutaciones que pueden encontrarse fuera de las áreas de mayor prevalencia del padecimiento.

El gen *TTPA* es, hasta el momento, el único asociado a AVED.²² La secuenciación de los exones y de las uniones exón/intrón detecta mutaciones en el 90% de los individuos afectados. Las mutaciones más frecuentes son la c.744delA en el exón 5 en pacientes del norte de África y las mutaciones c.513_514insTT, c.400C>T, c.486delT en familias del norte de Europa.^{9,13} Entre las 25 mutaciones descritas a la fecha se conocen al menos seis mutaciones poco patogénicas. La mejor caracterizada por su frecuencia, desde el punto de vista clínico, es la mutación c.303T>G con inicio de sintomatología después de los 10

años, curso clínico leve y mayor frecuencia de retinopatía. Otras 13 mutaciones, como la c.744delA, muestran un fenotipo grave con inicio antes de los 10 años y alto riesgo de cardiopatía. Las seis mutaciones restantes no tienen un fenotipo definido. Entre ellas se encuentra la mutación c.125-1G>A.¹⁹

El único caso descrito previamente tiene origen francés y una mutación heterocigota compuesta c.744delA/c.125-1G>A. Sus síntomas iniciaron a los 2 años de edad con un curso clínico rápidamente progresivo con ataxia, disartria y arreflexia; a los 13 años perdió la capacidad de deambulación y puede considerarse como uno de los pacientes con inicio más temprano de las manifestaciones y de la discapacidad en la marcha, entre los descritos por Cavalier y colaboradores.¹³ Nuestro caso es el primero con homocigocidad para la mutación intrónica que también mostró un cuadro severo con inicio temprano de las manifestaciones, pero con muy buena respuesta a la suplementación con vitamina E. Se describe que los pacientes con fenotipo grave presentan mutaciones que afectan los sitios de corte y empalme y que generan codones de término prematuros que alteran marcadamente la función de la proteína. En cambio, los casos que son heterocigotos con una mutación con sentido erróneo (cambio de un aminoácido por otro) en uno de los alelos producen una proteína mutante con cierta actividad residual que favorece la presencia de manifestaciones menos graves. Las mutaciones que cambian un aminoácido por otro también presentan fenotipo grave cuando se afectan residuos funcionales importantes de la proteína.¹¹

La AVED es el mejor ejemplo de las alteraciones neurológicas que se presentan por la deficiencia crónica de vitamina E. Sus vías habituales de acción aún no se comprenden del todo, aunque se han descrito tres acciones principales que incluyen su papel como antioxidante en el sistema nervioso central y retina. También regula la acción de diferentes enzimas; por ejemplo, inhibe la proteína quinasa C, la 5-lipoxigenasa y la fosfolipasa A2 y activa la proteína-fosfatasa 2 y la diacilglicerol-kinasa.²³ Además, regula genes encargados de la apoptosis, en la regulación del ciclo celular y de los receptores de lipoproteínas.²⁴ De tal manera que la fisiopatogenia de la afección cerebelosa parece estar ocasionada por dos mecanismos: daño por radicales libres y defectos en la reparación del daño mono o bicatenario en el ADN.¹¹

Por esta razón, el tratamiento para la AVED consiste en la administración de dosis altas de vitamina E de por vida para normalizar los niveles plasmáticos. Aunque no se cuenta con estudios que determinen la posología óptima, se recomienda administrar entre 800 y 1500 mg o 40 mg/kg diarios de vitamina en niños.²⁵ Algunos de los síntomas, como la ataxia o el deterioro cognitivo, pueden ser reversibles. Sin embargo, en pacientes adultos, los trastornos de propiocepción y alteraciones de la marcha pueden permanecer.¹⁵ En caso de no recibir tratamiento los pacientes pierden la deambulación y requieren usar silla de ruedas entre los 11 y 50 años por la progresión de la ataxia. En este caso, tras dos años de recibir vitamina E en dosis de 800 unidades diarias, la paciente mostró mejoría en el lenguaje, ya no hay dolor en las extremidades, mejor coordinación, persiste con parestesias, la positividad a maniobra de Romberg ha disminuido considerablemente, sin dismetría ni disdiadococinesia. El tratamiento en individuos presintomáticos es exitoso ya que no desarrollan manifestaciones del trastorno. Por este motivo, la detección temprana es importante entre las familias con AVED.^{20,25}

Queda mucho por investigar sobre las acciones de la vitamina E en el sistema nervioso central. Además de sus funciones como antioxidante, puede tener propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras. Los estudios actuales se han enfocado en demostrar un efecto benéfico de la suplementación presintomática de la vitamina E, sola o formando parte de complementos multivitamínicos, sobre la pérdida neuronal en padecimientos como la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia, como el deterioro cognitivo por la edad y la esclerosis lateral amiotrófica, entre otros.^{26,27}

Para el diagnóstico etiológico de las heredoataxias en niños se requiere realizar un análisis sistemático de las manifestaciones neurológicas y no neurológicas acompañantes de los datos de compromiso cerebeloso. Aunque los estudios bioquímicos, neurofisiológicos y de neuroimagen pueden ser de utilidad, en ocasiones solamente el análisis molecular permite la confirmación diagnóstica de un padecimiento específico. La sospecha de AVED se establece en pacientes sin cuadros de mala absorción intestinal y con un cuadro neurológico similar a la FRDA. Es primordial confirmar el padecimiento en las primeras fases de la enfermedad, ya que la suplementación oportuna detiene la progresión de la enfermedad

y, dependiendo de la edad, puede disminuir algunas de las manifestaciones neurológicas y, en algunos casos, se logra la remisión completa.

Autor de correspondencia: Dr. Antonio Bravo Oro
Correo electrónico: antoniobravooro@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science* 1922;56:650-651.
2. Zingg JM. Vitamin E: an overview of major research directions. *Mol Aspects Med* 2007;28:400-422.
3. Traber MG, Sokol RJ, Burton GW, Ingold KU, Papas AM, Huffaker JE, et al. Impaired ability of patients with familial isolated vitamin E deficiency to incorporate alpha-tocopherol into lipoproteins secreted by the liver. *J Clin Invest* 1990;85:397-407.
4. Harding AE, Matthews S, Jones S, Ellis CJ, Booth IW, Muller DP. Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption. *N Engl J Med* 1985;313:32-35.
5. Willison HJ, Muller DP, Matthews S, Jones S, Kriss A, Stead RJ, et al. A study of the relationship between neurological function and serum vitamin E concentrations in patients with cystic fibrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1097-1102.
6. Harding AE, Muller DP, Thomas PK, Willison HJ. Spinocerebellar degeneration secondary to chronic intestinal malabsorption: a vitamin E deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1982;12:419-424.
7. Howard L, Ovesen L, Satya-Murti S, Chu R. Reversible neurological symptoms caused by vitamin E deficiency in a patient with short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1243-1249.
8. Burck U, Goebel HH, Kuhlendahl HD, Meier C, Goebel KM. Neuromyopathy and vitamin E deficiency in man. *Neuropediatrics* 1981;12:267-278.
9. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Ben Hamida M, Sokol R, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 1995;9:141-145.
10. Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S, Linder C, Reutenauer L, Dib C, et al. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nat Genet* 1993;5:195-200.
11. Di Donato J, Bianchi S, Federico A. Ataxia with vitamin E deficiency: update of molecular diagnosis. *Neurol Sci* 2010;31:511-515.
12. Benomar A, Yahyaoui M, Meggouh F, Bouhouche A, Boutchich M, Bouslam N, et al. Clinical comparison between AVED patients with 744delA mutation and Friedreich ataxia with GAA expansion in 15 Moroccan families. *J Neurol Sci* 2002;198:25-29.
13. Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, Di Donato S, Reutenauer L, Mandel JL, et al. Ataxia with isolated vitamin E defi-

- ciency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet* 1998;62:301-310.
14. Zortea M, Armani M, Pastorello E, Nunez GF, Lombardi S, Tonello S, et al. Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology* 2004;23:275-280.
 15. Mariotti C, Gellera C, Rimoldi M, Mineri R, Uziel G, Zorzi G, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in *TTPA* gene in Italian families. *Neurol Sci* 2004;25:130-137.
 16. Koht J, Bjørnarå KA, Jørum E, Tallaksen CM. Ataxia with vitamin E deficiency in southeast Norway, case report. *Acta Neurol Scand* 2009;189(suppl):42-45.
 17. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;1:1151-1155.
 18. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med* 2013;28.
 19. Schuelke M. Ataxia with vitamin E deficiency. En: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2005. pp. 1993-2013.
 20. Gabsi S, Gouider-Khouja N, Belal S, Fki M, Kefi M, Turki I, et al. Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol* 2001;8:477-481.
 21. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007;6:245-257.
 22. Arita M, Sato Y, Miyata A, Tanabe T, Takahashi E, Kayden HJ, et al. Human alpha-tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem J* 1995;306:437-443.
 23. Zingg JM. Modulation of signal transduction by vitamin E. *Mol Aspects Med* 2007;28:481-506.
 24. Zingg JM, Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E. *Curr Med Chem* 2004;11:1113-1133.
 25. Amiel J, Maziere JC, Beucler I, Koenig M, Reutenauer L, Loux N, et al. Familial isolated vitamin E deficiency. Extensive study of a large family with a 5-year therapeutic follow-up. *J Inher Metab Dis* 1995;18:333-340.
 26. Muller DP. Vitamin E and neurological function. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:710-718.
 27. Ricciarelli R, Argellati F, Pronzato MA, Domenicotti C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med* 2007;28:591-606.