

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^c Unidad de cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javi6vega@hotmail.com (J.M. Martín Guerra).

<https://doi.org/10.1016/j.j.nrl.2020.02.002>

Ataxia por déficit de vitamina E en una familia con posible afectación cardíaca



Vitamin E deficiency ataxia in a family with possible cardiac involvement

La ataxia por déficit de vitamina E (AVED) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen codificante para la proteína transportadora de α -tocoferol (α -TTPA), localizado en el cromosoma 8q12.3¹. Dichas mutaciones conllevan niveles bajos de vitamina E como resultado de un defecto de su transporte hepático tras una adecuada absorción intestinal². Clínicamente se traduce en un síndrome cerebeloso con ataxia junto con respuesta cutáneo-plantar (RCP) extensora, arreflexia y déficits sensitivos superponible a la ataxia de Friedreich^{3,4}. No obstante, puede asociar otras manifestaciones neurológicas (disonía, temblor, mioclonus) o extraneurológicas (retinitis pigmentosa, xantelasmas, xantomas tendinosos o alteraciones cardíacas)⁵.

Describimos el caso de una mujer de 27 años con dificultad para el habla y la marcha iniciadas hacia los 8 años. Posteriormente desarrolló una ataxia cerebelosa con caídas. Como antecedentes familiares destacan abuela paterna con cuadro de alteración de la marcha y padres consanguíneos (fig. 1). El padre presentaba una miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

El examen general evidenció cifoescoliosis y pies cavos. La exploración neurológica objetivó disartria escandida con nistagmo evocado agotable a la mirada extrema bilateral con leve aumento de latencia en los movimientos sacádicos. Existía hipotonía global, dismetría bilateral, disidiadocinesia, ataxia troncular con signo de Romberg, marcha inestable de base amplia con paso irregular y tándem dificultoso. Destacaba una arreflexia generalizada junto con RCP extensor bilateral, hipopalestesia en extremidades inferiores. La resonancia magnética craneal mostró un platibasia. La electromiografía detectó una marcada alteración de la vía cordonal posterior y la vía piramidal tanto para extremidades superiores como inferiores. El ecocardiograma transtorácico resultó normal.

Ante el cuadro de ataxia progresiva con arreflexia y RCP extensor bilateral se consideró como primera opción diagnóstica una ataxia de Friedreich, aunque el análisis del gen de la frataxina fue normal. El estudio bioquímico confirmó la deficiencia de vitamina E siendo la concentración de α -tocoferol de 4,72 $\mu\text{mol/l}$ (18,6-46,2 $\mu\text{mol/l}$). El resto de datos de laboratorio resultaron normales. El diagnóstico se confirmó mediante secuenciación del gen TTPA, siendo la paciente portadora homocigota del cambio patológico c.513.514insTT. El estudio de ambos progenitores

mostró niveles de α -tocoferol normales en la madre y disminuidos en el padre, quien presentó una concentración de 11,61 $\mu\text{mol/l}$. Ambos progenitores resultaron portadores heterocigotos c.513.514insTT⁶⁻⁸. Se realizó un estudio genético extendido respecto la miocardiopatía, siendo el padre portador heterocigoto del cambio c.4288T>G en el MYH6 gen. Dicho gen codifica la cadena pesada de la subunidad α de la miosina cardíaca, expresada principalmente durante el período embrionario. Alteraciones en este gen se han implicado en un amplio espectro de enfermedades cardíacas incluyendo cardiomiopatías dilatadas e hipertróficas⁹ entre ellas la cardiomiopatía hipertrófica familiar 14 (OMIM #613251). c.4288T>G implica la sustitución de una leucina en la posición 1.430 por una valina. El estudio bioinformático considera esta variante de significado incierto.

La paciente inició tratamiento con vitamina E parenteral a dosis de 800 mg/día, sin embargo, los niveles de vitamina E plasmáticos permanecieron bajos, procediéndose a doblar la dosis. Clínicamente ha permanecido estable.

La vitamina E es una molécula liposoluble antioxidante con acción protectora frente a enfermedades relacionadas con estrés oxidativo como las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas o neoplásicas, gracias

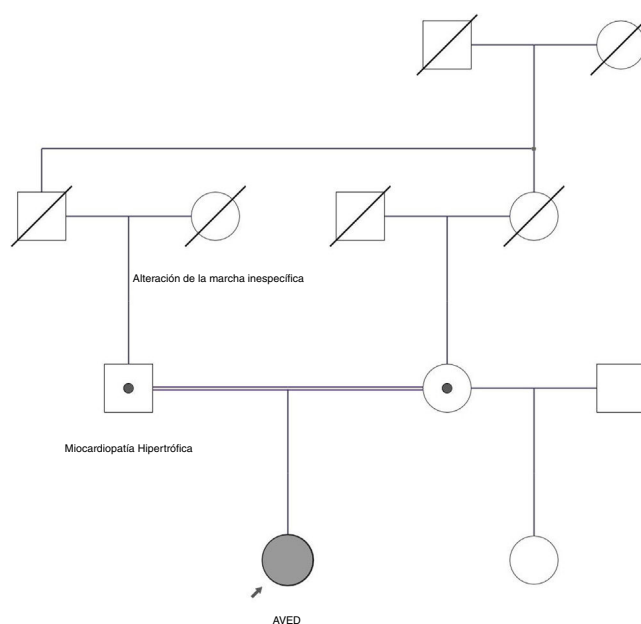


Figura 1 Árbol genealógico. Se observa que los padres de la paciente son consanguíneos primos-hermanos, siendo ambos portadores de mutación patógena en heterocigosis. El padre se encuentra afecto de miocardiopatía hipertrófica. La abuela paterna se encontraba afecto de alteración de la marcha inespecífica. Se desconoce el estado de portador de familiares fallecidos.

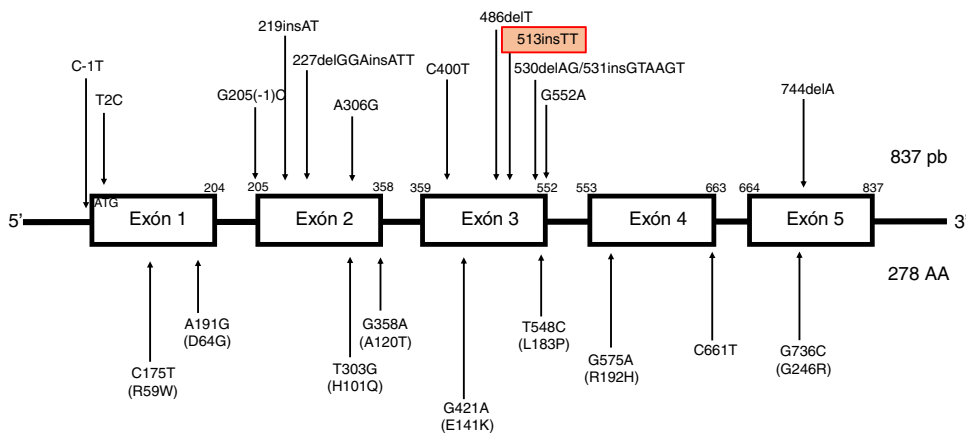


Figura 2 Descripción del gen TTPA. Localizado en el cromosoma 8, consta de 5 exones empalmados uniformemente con un marco de lectura abierto de 834 pares de bases y codifica una proteína citosólica de 278 aminoácidos. TTPA es el único gen descrito asociado con AVED. No se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido en la región de codificación de TTPA. Las mutaciones que causan enfermedades de TTPA incluyen mutaciones con cambio de sentido (*missense*), sin sentido (*nonsense*) y de sitio de empalme (*splicing site mutations*), así como pequeñas deleciones, inserciones e indelecciones (es decir, deleción e inserción simultáneas). AVED muestra una penetrancia casi completa en individuos que son homocigotos o heterocigotos compuestos para una mutación TTPA. Actualmente se han descrito mutaciones en todos los exones. Las mutaciones más frecuentes son el 744delA en el exón 5, predominante en poblaciones del norte de África y la mutación 513insTT en el exón 3, más frecuente en las familias de origen norte de Europa.

a su capacidad de eliminación de especies reactivas de oxígeno¹⁰. La deficiencia de vitamina E comporta problemas neurológicos derivados del descontrol en el estrés oxidativo con pérdida neuronal y desmielinización. Además se generan depósitos con productos derivados de la peroxidación lipídica y agregados de lipofuscina, conllevando un transporte axonal deficitario^{11,12}. Estudios *post mortem* correlacionan el fenotipo atáxico con una atrofia de las neuronas de Purkinje cerebelosas¹³.

Las mutaciones más frecuentes son el cambio de marco de lectura c.744delA (con alta frecuencia y efecto fundador en poblaciones norteafricanas) y c.513insTT en segundo lugar. Dicha variante patogénica consiste en la inserción de 2 residuos de timina en la posición de nucleótido 513, causando un cambio de marco de lectura y la aparición de un codón de parada prematuro. Se ha descrito en pacientes de origen norte europeo, holandeses, alemanes, daneses e italianos⁴, asociada predominantemente a clínica cerebelosa (fig. 2).

La presencia de miocardiopatía ha sido reportada en series de casos con una prevalencia entre 19-31%^{4,14,15}, en forma de hipertrofia ventricular izquierda, miocardiopatía dilatada o alteraciones electrocardiográficas. Adicionalmente, se ha reportado en pacientes con AVED el desarrollo de trastornos sistémicos prematuros (como enfermedad vascular aterosclerótica o cardiopatía isquémica y esteatosis hepática) en ausencia de factores de riesgo relevantes, dado que el α -tocoferol podría jugar un papel protector de la función miocárdica al reducir el estrés oxidativo^{15,16}.

No obstante, la presencia de cardiopatía en un portador heterocigoto no ha sido descrita previamente en la literatura. Hipotetizamos que, niveles bajos de α -tocoferol mantenidos de forma sostenida en el tiempo puedan estar en relación a la existencia de afectación cardiaca, ya que tanto los pacientes afectados (homocigotos y heterocigotos compuestos) como aquellos heterocigotos en los cuales pre-

senten niveles bajos de α -tocoferol comparten el factor metabólico principal que conduciría a la existencia de la miocardiopatía descrita en el AVED. Asimismo, cabe destacar que la madre de la paciente también es heterocigota para la misma mutación. Sin embargo, presenta unos niveles de α -tocoferol dentro de los límites de la normalidad y se encuentra asintomática tanto a nivel neurológico como cardiaco. Este hecho pone de manifiesto la posibilidad de la existencia de otros factores que puedan estar implicados en la relación genotipo-fenotipo en cuanto a los niveles de α -tocoferol. Por otra parte, el estado de portador heterocigoto para múltiples mutaciones recesivas puede representar una situación de vulnerabilidad, actuando en combinación y de esta forma predisponiendo a la expresión fenotípica. En nuestro caso, el déficit de α -tocoferol puede favorecer la expresión fenotípica de la mutación heterocigota en MYH6.

La importancia de la sospecha clínica radica en la realización de un diagnóstico precoz, permitiendo iniciar de forma temprana un tratamiento sustitutivo y así evitar el desarrollo de signos y síntomas incapacitantes¹⁷. Por último, sería recomendable el estudio cardiológico en pacientes y portadores.

Financiación

Este trabajo no ha sido financiado por ninguna entidad pública o privada.

Bibliografía

- Burck U, Goebel H, Kuhlendahl H, Meier C, Goebel K. Neuromyopathy and vitamin e deficiency in man. *Neuropediatrics*. 1981;12:267–78, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1059657>.

2. Yokota T, Igarashi K, Uchihara T, Jishage KI, Tomita H, Inaba A, et al. Delayed-onset ataxia in mice lacking α -tocopherol transfer protein: Model for neuronal degeneration caused by chronic oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:15185–90, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.261456098>.
 3. Harding AE, Matthews S, Jones S, Ellis CJK, Booth IW, Muller DPR. Spinocerebellar Degeneration Associated with a Selective Defect of Vitamin E Absorption. *N Engl J Med*. 1985;313:32–5, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198507043130107>.
 4. Mariotti C, Gellera C, Rimondi 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;25:130–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-004-0246-z>.
 5. Becker AE, Vargas W, Pearson TS. Ataxia with vitamin e deficiency may present with cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:374, <http://dx.doi.org/10.7916/D8B85820>.
 6. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Hamida M, Sokol Ben R, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the α -tocopherol transfer protein. *Nat Genet*. 1995;9:141–5, <http://dx.doi.org/10.1038/ng0295-141>.
 7. Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, Di Donato S, Reutenauer L, Mandel JL, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: Heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet*. 1998;62:301–10, <http://dx.doi.org/10.1086/301699>.
 8. Euch-Fayache G, Bouhhal EL, Amouri Y, Feki R, Hentati MF. Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Brain*. 2014;137:402–10, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt339>.
 9. Carniel E, Taylor MRG, Sinagra G, Di Lenarda A, Ku L, Fain PR, et al. Alpha-myosin heavy chain: A sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112:54–9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507699>.
 10. Packer L, Weber SU, Rimbach G. Molecular Aspects of α -Tocotrienol Antioxidant Action and Cell Signalling. *J Nutr*. 2001;131:369S–73S, <http://dx.doi.org/10.1093/jn/131.2.369s>.
 11. Cuddihy SL, Ali SS, Musiek ES, Lucero J, Kopp SJ, Morrow JD, et al. Prolonged α -tocopherol deficiency decreases oxidative stress and unmasks α -tocopherol -dependent regulation of mitochondrial function in the brain. *J Biol Chem*. 2008;283:6915–24, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M702572200>.
 12. Ulatowski L, Parker R, Warriar G, Sultana R, Butterfield DA, Manor D. Vitamin E is essential for Purkinje neuron integrity. *Neuroscience*. 2014;260:120–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.001>.
 13. Yokota T, Okeda R, Mizusawa H, Uchihara T, Kumagai J, Shiojiri T, et al. Postmortem study of ataxia with retinitis pigmentosa by mutation of the α -tocopherol transfer protein gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:521–5, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.68.4.521>.
 14. Marzouki N, Benomar A, Yahyaoui M, Birouk N, Elouazzani M, Chkili T, et al. Vitamin E deficiency ataxia with (744 del A) mutation on α -TTP gene: Genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. *Eur J Med Genet*. 2005;48:21–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.01.014>.
 15. Trotta E, Bortolotti S, Fugazzotto G, Gellera C, Montagnese S, Amodio P. Familial vitamin E deficiency: Multiorgan complications support the adverse role of oxidative stress. *Nutrition*. 2019;63:64:57–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.012>.
 16. Wallert M, Ziegler M, Wang X, Maluenda A, Xu X, Yap ML, et al. α -Tocopherol preserves cardiac function by reducing oxidative stress and inflammation in ischemia/reperfusion injury. *Redox Biol*. 2019;26:101292, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2019.101292>.
 17. 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;8:477–81.
- S. Lucas-Del-Pozo^{a,b}, D. Moreno-Martínez^c,
M. Tejero-Ambrosio^d
y J. Hernández-Vara^{a,b,*}
- ^a *Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España*
^b *Neurodegenerative Diseases Research Group, Vall d'Hebrón Research Institute (VHIR), Barcelona, España*
^c *Unidad de Enfermedades Raras, Centro de referencia para Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España*
^d *Institut de Neurociències, Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jorherna@vhebron.net
(J. Hernández-Vara).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.001>