

## NOTA TÉCNICA

### Estudio de un caso de hipoalbuminemia severa

Belén Vila Dorrio<sup>a</sup>, Patricia Blanco Arias<sup>c</sup>, Marta Diaz Ondina<sup>a</sup>, Carmen Santos Quintairos<sup>b</sup>, Juan Luis Hernández Domínguez<sup>a</sup>, José Dobarro Casado<sup>d</sup> y Gabriel Jaime Sánchez<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario Universitario, Ourense, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario, Ourense, España

<sup>c</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Sección Neurogenética, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>d</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Atención Primaria, Carballiño, Ourense, España

Recibido el 16 de mayo de 2011; aceptado el 17 de enero de 2012

Disponible en Internet el 15 de marzo de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Hipoalbuminemia;  
Analbuminemia;  
Ataxia;  
Apraxia

**Resumen** La ataxia con apraxia oculomotora e hipoalbuminemia severa (AOA/EAOH) es una entidad rara que se caracteriza por un inicio temprano de ataxia cerebelosa de progreso lento, seguida por apraxia oculomotora y neuropatía periférica severa que lleva a la cuadriplejia. Pertenece al grupo de ataxias autósomicas recesivas (ARCA), siendo la de mayor frecuencia tras la ataxia de Friedreich, y la primera en población japonesa. El diagnóstico definitivo es mediante el estudio molecular del gen APTX que codifica para la aprataxina.

Se presenta el caso de una mujer de 52 años, con síntomas y datos sugerentes desde la infancia que ha sido diagnosticada 30 años después.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Hypoalbuminemia;  
Analbuminemia;  
Ataxia;  
Apraxia

**A case study of severe hypoalbuminemia**

**Abstract** Ataxia with oculomotor apraxia and severe hypoalbuminemia (AOA/EAOH) is a rare entity characterized by early onset of slowly progressive cerebellar ataxia, followed by oculomotor apraxia and peripheral neuropathy leading to severe quadriplegia. AOA/EAOH belongs to the group of autosomal recessive ataxias, being the most frequent after Friedreich's ataxia. Definitive diagnosis provided by identification of mutations in the APTX gene encoding aprataxin.

This case study of a 52 year-old woman with childhood onset of the disease, suggested by symptoms and several additional findings, who has been diagnosed 30 years later.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [gabriel\\_jaime\\_sanchez@hotmail.com](mailto:gabriel_jaime_sanchez@hotmail.com), [gabriel.jaime.sanchez@sergas.es](mailto:gabriel.jaime.sanchez@sergas.es) (G.J. Sánchez).

## Introducción

La hipoalbuminemia es una situación clínica en la cual existe, una disminución del nivel sérico de albúmina por debajo de 3,5g/dL. Algunos autores la clasifican como «severa» cuando es menor de 2,2g/dL. Existen múltiples causas que pueden desencadenar un descenso en la concentración de albúmina plasmática, y que se pueden clasificar en cuatro categorías: disminución de la síntesis, aumento del catabolismo, aumento de las pérdidas y alteración de la distribución<sup>1-3</sup>.

La hipoalbuminemia por disminución de la síntesis (insuficiencia hepática, desnutrición) o aumento del catabolismo (procesos inflamatorios) tiende a ocurrir en un período relativamente largo de semanas o meses. Dado que la albúmina plasmática tiene una vida media de 17 a 20 días y que solo un 20-30% de los hepatocitos sintetizan albúmina en un determinado momento, existe una gran capacidad de reserva en estas situaciones<sup>1-3</sup>.

Las pérdidas de albúmina se producen por hemorragias, nefropatías, enteropatía perdedora de proteínas y pérdidas exudativas (quemaduras, dermatopatías y drenajes quirúrgicos). Una disminución significativa de la albúmina sérica como consecuencia de estas pérdidas, puede ocurrir en cuestión de horas<sup>1-3</sup>.

La alteración en la distribución de la albúmina entre los compartimentos intravascular y extravascular es probablemente la causa más frecuente de la hipoalbuminemia en el paciente crítico. Debido al aumento en la permeabilidad capilar puede producirse una salida rápida de la albúmina al espacio intersticial. El movimiento promedio de la albúmina es solo de 16 horas, por lo que los cambios en la distribución de la albúmina pueden llevar a hipoalbuminemia en pocas horas, como sucede por ejemplo en la sepsis<sup>4</sup>.

La consecuencia más sensible de la hipoalbuminemia es el desarrollo de edemas, debido a la disminución de la presión oncótica del plasma; y si esta es muy importante pueden aparecer también, ascitis y derrame pleural<sup>5</sup>.

Esporádicamente aparecen hipoalbuminemias severas, que paradójicamente cursan con edemas parciales e incluso ausencia de edema. Es el caso de la analbuminemia congénita, antes hipoalbuminemia idiopática. Bennhold et al. describieron el primer caso en 1954<sup>6</sup>.

## Caso clínico

Mujer de 53 años, sin antecedentes familiares de ataxia. Hija única de padres consanguíneos. Ingresa en Medicina Interna en 2007, para estudio de edema intenso en miembros inferiores. Fue diagnosticada de *ataxia de Friedreich* a los 38 años en 1993.

De la revisión de la historia clínica y los informes aportados por la paciente, observamos que existe ataxia de inicio temprano (antes de los 8 años); neuropatía periférica de predominio distal con déficit motor que condujo a cuadriplejia a los 45 años; marcada atrofia cerebelosa; hipoalbuminemia persistente; pies cavos y escoliosis. No presenta retraso mental.

Al ingreso y tras las exploraciones y estudios realizados, se encuentra: edemas en miembros inferiores, con pulsos periféricos presentes; movilidad abolida con

arreflexia generalizada e hipoestesia en las 4 extremidades; severa dismetría bilateral; obesidad y marcada lipodistrofia; no presenta ascitis ni cardiopatía y se observa *nistagmus* marcado.

En cuanto a la enfermedad degenerativa de la paciente, no puede excluirse el diagnóstico previo de ataxia de Friedreich, pero llama la atención la intensa afectación neuropática y la atrofia cerebral, por lo que debería tomarse en cuenta la posible existencia y/o solapamiento de otras ataxias sensitivo-motoras hereditarias.

En el estudio de edemas no se encuentran síntomas clínicos ni resultados de laboratorio coherentes con pérdida de proteínas, malnutrición, malabsorción, enfermedad autoinmune, parasitosis, ascitis, neoplasia, proceso inflamatorio agudo, etc. Desde el punto de vista bioquímico, el hallazgo más relevante es la hipoalbuminemia severa (<1g/dL), presente desde hace años (tabla 1). Los estudios de imagen e histopatológicos no revelan nada anormal.

## Hipótesis diagnóstica

Al no poder establecerse el origen de la hipoalbuminemia, se realiza una revisión bibliográfica exhaustiva para hipoalbuminemia severa/ataxia y se encuentran 2 posibles causas: *Analbuminemia* y *Ataxia de inicio temprano con apraxia ocular e hipoalbuminemia severa* (EAOH/AOA).

La analbuminemia [OMIM#103600], es un trastorno autosómico recesivo, en que los individuos afectados (homocigotos) presentan una virtual ausencia de albúmina circulante, pero paradójicamente cursa con edemas parciales e incluso ausencia de edema<sup>7,8</sup>.

EAOH/AOA forma parte del grupo de ataxias cerebelosas autosómicas recesivas (ARCA), un conjunto heterogéneo de enfermedades que incluyen la ataxia de Friedreich, la de mayor frecuencia relativa (38%)<sup>9-11</sup>.

AOA se presenta como 2 entidades diferentes: ataxia con apraxia ocular tipo 1 (AOA1) y tipo 2 (AOA2). Los dos tipos son muy similares, pero están causadas por mutaciones en diferentes genes<sup>12,13</sup>.

AOA1 [OMIM#208920] fue descrita inicialmente en familias japonesas en 1971. Un fenotipo similar fue descrito en familias portuguesas en 2001, lo que permitió obtener el mapa de AOA1 en el cromosoma 9p13, seguido de la identificación de las mutaciones en el gen APTX<sup>14-16</sup>.

El gen APTX codifica aprataxina, una proteína, cuya función aún se desconoce, pero que podría tener un papel importante en los mecanismos de reparación del ADN. Consta de 7 exones, y hasta la fecha, se han encontrado 16 mutaciones diferentes. Todas las mutaciones identificadas hasta ahora se localizan en los exones 5, 6 y 7<sup>17-20</sup>.

AOA1 se sospecha en individuos con ataxia cerebelosa de inicio temprano, apraxia oculomotora, neuropatía periférica e hipoalbuminemia severa; todo ello presente en el fenotipo de la paciente, por lo que se propone estudio molecular del gen APTX.

Por otra parte, se cuestiona el diagnóstico de ataxia de Friedreich ya que la paciente no muestra miocardiopatía, pero sí atrofia cerebral severa e hipoalbuminemia<sup>21-24</sup>. El diagnóstico diferencial incluye asimismo: analbuminemia<sup>8</sup>, AOA2<sup>25-28</sup>, ataxia con deficiencia de PTT-vitamina E<sup>29-31</sup>; ataxia tipo SCA2, la cual está asociada a ataxia

**Tabla 1** Resultados de laboratorio

Magnitud	Resultado	Unidades	Rango referencia
<b>Proteínas</b>			
Complemento, C3 <sup>a</sup>	248	mg/dL	70 - 176
$\alpha_1$ -antitripsina sérica <sup>a</sup>	210	mg/dL	79 - 200
$\alpha_1$ -antitripsina fecal	< 0,02	mg/g	hasta 0,30
<b>Bioquímica</b>			
Proteína <sup>a</sup>	4,3	g/dL	6,0 - 8,0
Albúmina <sup>a</sup>	< 1,0	g/dL	3,5 - 4,5
$\alpha_1$ -globulinas <sup>a</sup>	0,5	g/dL	0,1 - 0,4
$\alpha_2$ -globulinas <sup>a</sup>	1,2	g/dL	0,6 - 1,0
$\beta$ -globulinas	1,1	g/dL	0,6 - 1,3
$\gamma$ -globulinas	1,1	g/dL	0,7 - 1,5
Transferrina <sup>a</sup>	394	mg/dL	192 - 360
Creatininio	0,4	mg/dL	0,5 - 1,5
Colesterol total <sup>a</sup>	305	mg/dL	< 200
Vitamina E	11,2	$\mu$ g/mL	5,0 - 20,0
Creatina-cinasa	75	U/L	30 - 180
Alanina-aminotransferasa	38	U/L	10 - 45
Fosfatasa alcalina	323	U/L	75 - 350
$\gamma$ -Glutamiltransferasa	25	U/L	5 - 50
Antígeno carcinoembrionario	1,5	ng/mL	0,3 - 5,0
$\alpha$ -Fetoproteína	2,5	ng/mL	0,9 - 8,0
<b>Urianálisis</b>			
Tira reactiva	Negativo	-	Negativo
Proteinuria	Negativo	-	Negativo
Microalbúmina	3,0	mg/dL	3,0 - 20,0
<b>Inmunología</b>			
Acs. antinucleares	Negativo	-	< 1/40
Acs. citoplasma neutrófilo	Negativo	-	< 1/20
Acs. antiendomisio	Negativo	-	< 1/10
Acs. antiproteinasa 3 (PR3)	1,1	UA	0-5
Acs. antimieloperoxidasa	1,7	UA	0-5
Acs. antitransglutaminasa	0,7	U/mL	0-10

UA: Unidades arbitrarias.

<sup>a</sup> Magnitudes fuera del rango de referencia.**Tabla 2** Características diferenciales entre: AOA (AOA1/AOA2) vs ataxia Friedreich

	AOA1	AOA2	Friedreich
Mapa sitio	9p13	9q33-34	9q13
Gen	APTX	SETX	FXN
Inicio	2 - 18 años	10 - 22 años	5 - 25 años
Atrofia cerebelosa	Sí, severa	Sí, severa	No siempre
Cardiomiopatía	No	No	Sí
Neuropatía	Sensitivo motora	Sensitivo motora	Axonal sensitiva
Corea	Sí, desaparece	Sí, persiste	No
Mioclonía	Sí, desaparece	Sí, persiste	No
Apraxia oculomotora	Temprana y grave	Leve a moderada	No
Retraso mental	A veces	A veces	No
Hipoalbuminemia	Sí	Sí	No
Hipercolesterolemia	Sí	Sí	No
Diabetes mellitus	No	No	Sí
$\alpha$ -Fetoproteína	Normal	Elevada	Normal
Creatinacina	Normal	Elevada	Normal

(\*) Solo se describen las características genéticas, los aspectos clínicos y los datos de laboratorio que permiten distinguir entre sí las 3 entidades diagnósticas.

cerebelosa y movimientos oculares lentos<sup>32-34</sup>; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 1 con neuropatía sensitivo-motora y pies cavos<sup>35,36</sup>. Se realizan estudios moleculares específicos con resultados normales. Las diferencias entre AOA1, AOA2 y ataxia de Friedreich se especifican en la [tabla 2](#).

## Material y métodos

Se extrajo el ADN genómico mediante procedimiento automatizado (Chemagic Magnetic Separador Module1), CHEMAGEN®<sup>37</sup>. El protocolo consiste en la separación de ácidos nucleicos con bolas magnéticas a partir de sangre periférica recogida sobre EDTA como anticoagulante, previo consentimiento informado por parte de la paciente. Se amplificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) los 7 exones codificantes y las uniones exón-intrón del transcripto con el marco de lectura más largo del gen APTX (número de acceso GenBank NM\_175073). Este análisis detecta la práctica totalidad de mutaciones conocidas para APTX. Las condiciones de amplificación consistieron en una desnaturización inicial de 3 minutos a 95 °C, 35 ciclos de 20 segundos a 95 °C, 30 segundos a 60 °C y 40 segundos a 72 °C, con una extensión final de 3 minutos a 72 °C. En cada reacción se añadieron 0,75U de GoTaq® DNA Polymerase (Promega), GoTaq® DNA Polymerase buffer 1X, magnesio a 1,5 mM, cada cebador a 0,2 μM y 50 ng de ADN genómico, en un volumen final total de 25 microlitros. Los productos de PCR se purificaron enzimáticamente mediante incubación con ExoSAP-IT® (USB Corporation) 15 minutos a 37 °C e inactivación 15 minutos a 80 °C.

La secuenciación cíclica bidireccional se realizó con el kit Big Dye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems)<sup>38</sup>, seguida de la purificación de los productos con Montage SEQ<sub>96</sub> Sequencing Reaction Cleanup kit (Millipore Corporation)<sup>39</sup>, y electroforesis capilar con el secuenciador automático 3730XL DNA Analyzer (Applied Biosystems).

Los cebadores utilizados se recogen en la [tabla 3](#). Cada exón se amplificó por PCR con la pareja de cebadores F y R correspondiente (por ejemplo, exón 1: con los cebadores APTX-1F y APTX-1R), posteriormente el producto de PCR se secuenció en el sentido directo con dicho cebador F (forward) y sentido inverso con el cebador R (reverse) correspondiente.

Los electroferogramas se analizaron mediante el paquete informático «Staden Package», diseñado para el ensamblaje, edición y análisis de secuencias de ADN<sup>40</sup>.

## Resultados

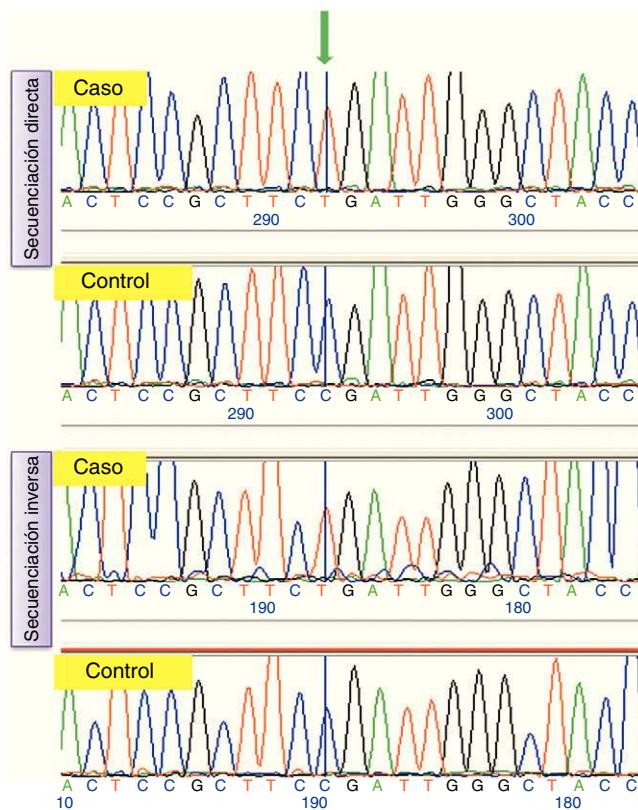
La paciente es portadora de un cambio en homocigosis de una citosina por una timina en el quinto exón del gen APTX (NM\_175073.1: c.739C > T), lo que predice la sustitución de un codón codificante para el aminoácido arginina por un codón de parada, produciéndose por tanto una proteína truncada (NP\_778243.1: p.R247X). Esta mutación ha sido descrita previamente como causante de AOA1 por Mosesso et al.<sup>17</sup>.

En la [figura 1](#), se presentan los electroferogramas correspondientes al quinto exón. Se incluye la secuenciación en ambas direcciones del caso a estudio frente a un caso control.

**Tabla 3** Cebadores utilizados para la amplificación por PCR y para la secuenciación cíclica bidireccional de los siete exones codificantes del gen APTX

CEBADORES	SECUENCIA (5' -> 3')
APTX-1F	acttgctcaagatgaaacgc
APTX-1R	ccctgggttggctaaaaga
APTX-2F	caataacagggtattgctaataaggc
APTX-2R	ccaaggcacctgccttatgt
APTX-3F	acataaggcaagggtctgg
APTX-3R	gatttcacgcccacaaacaa
APTX-4F	aaggcaatggagtgaagcag
APTX-4R	tgccaatgtgaaaagctct
APTX-5F	tcctctctaaaactggctta
APTX-5R	aggcagaagtggactcaa
APTX-6F	gcagaggctttcccathtt
APTX-6R	tagcttctaggtcccccaag
APTX-7F	atacctggcctggcatactg
APTX-7R	ctctacattgtggccactcaa

Los exones codificantes amplificados han sido numerados de forma consecutiva del 1 al 7. La correspondencia con la denominación exónica de la secuencia referencia de GenBank NM\_175073 es la siguiente: exón 1 = exón 3, exón 2 = exón 4a, exón 3 = exón 5b, exón 4 = exón 6, exón 5 = exón 7, exón 6 = exón 8, exón 7 = exón 9.



**Figura 1** Electroferogramas correspondientes al quinto exón codificante de la isoforma del gen APTX.

## Discusión

La hipoalbuminemia es una situación clínica muy frecuente<sup>41</sup>. La presencia de edema, hace que en la mayoría de los casos la causa de la hipoalbuminemia pueda ser explicada<sup>2,3,5</sup>.

Cuando existe hipoalbuminemia marcada sin edema o edema parcial el diagnóstico debe dirigirse hacia analbuminemia congénita o EAOH/AOA. La analbuminemia puede ser fácilmente detectada por los análisis de rutina de laboratorio, como electroforesis del suero<sup>42-44</sup>. En cuanto a EAOH/AOA, entidad diagnóstica relativamente reciente, el estudio es más complejo, pues síntomas principales como la ataxia y neuropatía requieren diagnóstico diferencial con otras enfermedades y, la apraxia oculomotora puede aparecer tardíamente o pasar inadvertida en exámenes rutinarios o estar solapada con la presencia de nistagmus<sup>12,13,45</sup>.

En el caso que acabamos de exponer, existió hipoalbuminemia severa durante años, casi siempre sin edemas; pero nunca se investigó su origen por distintas razones: bien porque la situación de hipoalbuminemia sin edemas no es habitual en el contexto clínico; bien porque se considerara normal en la situación de la paciente (inmovilización prolongada, obesidad y lipodistrofia) e incluso porque se pensase en un error de laboratorio.

Es probable que la presencia de síntomas clínicos moderados en relación con la hipoalbuminemia, atribuidos a un efecto compensatorio por el incremento de la síntesis de otras proteínas, que estabilizan la presión oncótica; hizo que no se tomara en cuenta el descenso de albúmina. En este escenario las alteraciones en el metabolismo de los lípidos son muy importantes y consisten en un aumento significativo del colesterol total<sup>46,47</sup> (tabla 1).

Los resultados de laboratorio siempre aportan valor añadido al estudio clínico y forman parte importante del proceso diagnóstico, por lo que los informes reiterados por nuestro laboratorio de albumina < 1 g/dL debieron ser atendidos. La interpretación de la hipoalbuminemia fue sesgada, pues no se tuvo en cuenta cuando no existió edema. Sin embargo, cuando se llevó a cabo el estudio a fondo sobre el origen de la misma se pudo descartar el diagnóstico inicial de ataxia de Friedreich y obtener el diagnóstico definitivo de AOA1, si bien es cierto que todavía no se conoce, a día de hoy la causa por la que se produce un descenso tan significativo de albúmina en AOA1.

La conclusión es que puede presentarse la situación clínica de hipoalbuminemia no explicada por los mecanismos habituales; y que independientemente de la presencia de edema o de su baja incidencia, debería investigarse siempre su origen.

## Agradecimientos

Agradecemos al profesor Lorenzo Minchiotti (*Department of Biochemistry «A. Castellani» University of Pavia. Italy*) la ayuda que nos ha prestado en el estudio de este caso y la realización del estudio molecular del gen ALB.

## Bibliografía

1. Peters JT. All about albumin: biochemistry, genetics and medical applications. San Diego, CA: Academic Press; 1996. p. 432.
2. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. Clin Nutr. 2001;20:271-3.
3. Doweiko JP, Nomplegg DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. JPENJ Parenter Enteral Nutr. 1991;15:207-11.
4. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. Lancet. 1985;1:781-4.
5. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. Clin Nutr. 2001;20:265-9.
6. Benhnold H, Peters H, Roth E. Über einen Fall von kompletter Analbuminaemie ohne wesentliche klinische Krankheitszichen. Verh Dtsch Ges Inn Med. 1954;60:630-4.
7. Minghetti PP, Rufner DE, Kuang WJ, Dennison OE, Hawkins JW, Beattie WG, et al. Molecular structure of the human albumin gene is revealed by nucleotide sequence within q11-22 of chromosome 4. J Biol Chem. 1986;261:6747-57.
8. Register of analbuminemia cases [consultado 21 May 2008]. Disponible en: <http://www.albumin.org>
9. Di Donato S, Gellera C, Mariotti C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias II. Autosomal recessive ataxias. Neurol Sci. 2001;22:219-28.
10. Espinós-Armero C, González-Cabo P, Palau-Martínez. F. Clasificación, aspectos genéticos y fisiopatologías cerebelosas autosómicas recesivas. Rev Neurol. 2005;41:409-22.
11. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol. 2007;6:245-57.
12. Le Ber I, Rivaud-Péchoux S, Brice A, Dürr A. Autosomal recessive cerebellar ataxias with oculomotor apraxia. Rev Neurol (Paris). 2006;162:177-84.
13. Gascon GG, Abdo N, Sigut D, Hemidan A, Hannan MA. Ataxia-oculomotor apraxia syndrome. J Child Neurol. 1995;10:118-22.
14. Barbot C, Coutinho P, Chorao R, Ferreira C, Barros J, Fineza I, et al. Recessive ataxia with ocular apraxia: review of 22 Portuguese patients. Arch Neurol. 2001;58:201-5.
15. Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Mendonca P, Barros J, et al. Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia-oculomotor apraxia to 9p13, and evidence for genetic heterogeneity. Am J Hum Genet. 2001;68:501-8.
16. Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoux S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. Brain. 2003;126:2761-72.
17. Mosesso P, Piane M, Palitti F, Pepe G, Penna S, Chessa L. The novel human gene aprataxin is directly involved in DNA single-strand-break repair. Cell Mol Life Sci. 2005;62:485-91.
18. Tranchant C, Fleury M, Moreira MC, Koenig M, Warter JM. Phenotypic variability of aprataxin gene mutations. Neurology. 2003;60, 868±70.
19. Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ikeguchi K, Nijjima K, Kaneko J, et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. Neurology. 2002;59:590-5.
20. Sano Y, Date H, Igarashi S, Onodera O, Oyake M, Takahashi T, et al. Aprataxin, the causative protein for EAOH is a nuclear protein with a potential role as a DNA repair protein. Ann Neurol. 2004;55:241-9.
21. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. New Engl J Med. 1996;335:1169-75.
22. Ludger Schöls, Georgios Amoiridis, Horst Przuntek, Gabriele Frank, Jörg T. Epplen and Cornelia Epplen Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. Brain. 1997;120:2131-40.
23. Palau F, De Michele G, Vilchez JJ, Pandolfo M, Monros E, Cocozza S, et al. Early-onset ataxia with cardiomyopathy and

- retained tendon reflexes maps to the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9q. *Ann Neurol.* 1995;37:359–62.
24. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y, et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature.* 1988;334:248–50.
25. Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Pechoux S, Guimaraes J, Benomar A, Chamayou C, et al. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain.* 2004;127:759–67.
26. Asaka T, Yokoji H, Ito J, Yamaguchi K, Matsushima A. Autosomal recessive ataxia with peripheral neuropathy and elevated AFP: novel mutations in SETX. *Neurology.* 2006;66:1580–1.
27. Watanabe M, Sugai Y, Concannon P, Koenig M, Schmitt M, Sato M, et al. Familial spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy, peripheral neuropathy, and elevated level of serum creatine kinase, gamma-globulin, and alpha-fetoprotein. *Ann Neurol.* 1998;44:265–9.
28. Anheim M, Fleury MC, Franques J, Moreira MC, Delaunoy JP, Stoppa-Lyonnet D, et al. Clinical and molecular findings of ataxia with oculomotor apraxia type 2 in 4 families. *Arch Neurol.* 2008;65:958–62.
29. Kayden HJ. The neurologic syndrome of vitamin E deficiency: A significant cause of ataxia. *Neurology.* 1993;43:2167–9.
30. 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;9:141–5.
31. Burck U, Goebel HH, Kuhlendahl HD, Meier C, Goebel KM. Neuromyopathy and vitamin E deficiency in man. *Neuropediatrics.* 1981;12:267–78.
32. Belal S, Cancel G, Stevanin G, Hentati F, Khati C, Ben Hamida C, et al. Clinical and genetic analysis of a Tunisian family with autosomal dominant cerebellar ataxia type 1 linked to the SCA2 locus. *Neurology.* 1994;44:1423–6.
33. Wadia NH, Swami RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain.* 1971;94:359–74.
34. Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol.* 1998;55:1353–7.
35. Berciano J, et al. Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. *Neurología.* 2011, doi:10.1016/j.nrl.2011.04.015.
36. Berciano J, Gallardo E, García A, Combarros O. Onofre Combarros Pes cavus pathogenesis in Charcot–Marie–Tooth disease type 1a. *Brain.* 2006;129:E51.
37. Disponible en: [http://www.chemagen.com/fileadmin/downloads/chemagic\\_Blood100\\_Kit.pdf](http://www.chemagen.com/fileadmin/downloads/chemagic_Blood100_Kit.pdf) [consultado 16 Abr 2011].
38. Disponible en: [http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb\\_marketing/documents/generaldocuments/cms\\_081527.pdf](http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb_marketing/documents/generaldocuments/cms_081527.pdf) [consultado 16 Abr 2011].
39. Disponible en: [http://www.millipore.com/userguides.nsf/a73664f9f981af8c852569b9005b4eee/779a3b8a0d0009eb85256b4a006e2f51/\\$FILE/P36400.pdf](http://www.millipore.com/userguides.nsf/a73664f9f981af8c852569b9005b4eee/779a3b8a0d0009eb85256b4a006e2f51/$FILE/P36400.pdf) [consultado 16 Abr 2011].
40. Disponible en: <http://staden.sourceforge.net/> [consultado 16 Abr 2011].
41. Numeroso F, Barilli AL, Delsignore R. Prevalence and significance of hypoalbuminemia in an internal medicine department. *Eur J Intern Med.* 2008;19:587–91. Epub 2008 Apr 18.
42. Weinstock JV, Kawanishi H, Sisson J. Morphologic, biochemical and physiological alterations in a case of idiopathic hypoalbuminemia [analbuminemia]. *Am J Med.* 1979;67:132–9.
43. Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J. Congenital analbuminemia: biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *Eur J Pediatr.* 2004;163:664–70.
44. Duly EB, Grimason S, Barnes G, Trinick TR. Measurement of serum albumin by capillary zone electrophoresis, bromocresol green, bromocresol purple, and immunoassay methods. *J Clin Pathol.* 2003;56:780–1.
45. Moschner C, Perlman S, Baloh RW. Comparison of oculomotor findings in the progressive ataxia syndromes. *Brain.* 1994;117(pt 1):15–25.
46. Baldo-Enzi G, Baiocchi MR, Vigna G, Andrian C, Mosconi C, Fellin R, et al. Analbuminemia: A natural model of metabolic compensatory systems. *J Inher Metab Dis.* 1987;10:317–29.
47. Baldo G, Fellin R, Manzato E, Baiocchi MR, Ongaro G, Baggio G, et al. Characterization of hyperlipidemia in two patients with analbuminemia. *Clin Chem Acta.* 1983;128:307–19.