

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS ATAXIAS CRÓNICAS

MARÍA CELESTE BUOMPADRE

Servicio de Neurología Infantil, Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan, Buenos Aires

Resumen Las ataxias crónicas cerebelosas autosómicas recesivas constituyen el grupo más amplio de ataxias hereditarias, con presentación principalmente en la edad pediátrica, se caracterizan por degeneración o desarrollo anormal del cerebelo y de la médula espinal. Hasta el momento el tratamiento etiológico está disponible sólo para algunas formas: aquellas con defecto metabólico conocido como la abetalipoproteinemia, la ataxia con deficiencia de vitamina E y la xantomatosis cerebrotendinosa. En estas entidades la modificación de la dieta, el suplemento con vitaminas E y A principalmente y la administración de ácido quenodexocólico pueden cambiar el curso de la enfermedad. En la mayoría de los otros tipos de ataxia el tratamiento es solo de soporte, como por ejemplo el uso de antioxidantes y quelantes del hierro en la ataxia de Friederich con el objetivo de disminuir los depósitos de hierro mitocondriales, de corticoides en la ataxia telangiectasia y de ubiquinona / coenzima Q10 en la ataxia por deficiencia de coenzima Q-10. Si bien hasta el momento ningún tratamiento es curativo para la mayoría de las ataxias crónicas autosómico recesivas, el diagnóstico precoz de estas entidades se asocia con una mejor respuesta a las diferentes drogas.

Palabras clave: ataxia cerebelosa, tratamiento, agentes antioxidantes, corticoides, vitamina

Abstract *Therapeutic developments in chronic ataxias.* Autosomal recessive cerebellar ataxias belong to a broader group of disorders known as inherited ataxias. In most cases onset occurs before the age of 20. These neurological disorders are characterized by degeneration or abnormal development of the cerebellum and spinal cord. Currently, specific treatment is only available for some of the chronic ataxias, more specifically those related to a known metabolic defect, such as abetalipoproteinemia, ataxia with vitamin E deficiency, and cerebrotendinous xanthomatosis. Treatment based on a diet with reduced intake of fat, supplementation of oral vitamins E and A, and the administration of chenodeoxycholic acid could modify the course of the disease. Although for most of autosomal recessive ataxias there is no definitive treatment, iron chelators and antioxidants have been proposed to reduce the mitochondrial iron overload in Friederich's ataxia patients. Corticosteroids have been used to reduce ataxia symptoms in ataxia telangiectasia. Coenzyme Q10 deficiency associated with ataxia may be responsive to Co Q10 or ubiquinone supplementations. Early treatment of these disorders may be associated with a better drug response.

Key words: cerebellar ataxia, treatment, antioxidant agents, corticosteroid, vitamin

Las ataxias crónicas forman un grupo heterogéneo, con edades de presentación diferentes. Las ataxias cerebelosas autosómicas recesivas (ACAR) constituyen el grupo más amplio de enfermedades referido como ataxias hereditarias y se caracterizan por degeneración o desarrollo anormal del cerebelo y de la médula espinal. En la mayoría de los casos, aparecen de forma precoz, antes de los veinte años. Por este motivo, en este capítulo se describen las terapias aprobadas y en desarrollo de algunas entidades en el grupo de las ACAR.

Si bien en los últimos 25 años se han descrito los defectos genéticos en muchas de las ataxias hereditarias, el crecimiento en el área de nuevos tratamientos es menor.

Hasta el momento el tratamiento etiológico está disponible para algunas formas de ataxia con defecto metabólico conocido como la abetalipoproteinemia, la xantomatosis cerebrotendinosa y la enfermedad de Refsum (poco frecuente en la infancia). En la mayoría de los otros tipos de ataxia el tratamiento es sólo de soporte, como por ejemplo el uso de antioxidantes en la ataxia de Friederich (AFRD).

Tratamiento en las ataxias metabólicas

Ataxia con deficiencia de vitamina E

La ataxia con déficit de vitamina E (ADVE) es una rara enfermedad neurodegenerativa caracterizada por síntomas espinocerebelosos progresivos y una marcada reducción de los niveles de vitamina E en plasma. En su forma clásica, la ADVE es similar a la AFRD. Sin embargo, difiere de la AFRD en la ausencia de mio-

cardiopatía y diabetes y por la presencia de túbulo cefálico y de distonía en un porcentaje de enfermos¹. El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles séricos de vitamina E por debajo de los valores de 2.5 mg/l (rango normal: 6-15 mg/l) con lipidograma normal y ausencia en el frotis de acantocitos. Es causada por una mutación en el gen que codifica a la proteína transportadora de alfa tocoferol (TTPA) en el cromosoma 8². La consecuencia de esta mutación es una proteína defectuosa, incapaz de incorporar correctamente el alfa tocoferol a las proteínas de muy baja densidad (VLDL) secretadas por el hígado^{3,4}. Por este motivo, los pacientes absorben correctamente la vitamina E, pero el alfa tocoferol no se mantiene en sangre (no existe reciclaje) y así la vitamina E se elimina rápidamente.

El tratamiento consiste en la suplementación por vía oral de vitamina E a dosis de 800 mg/día dividido en dos tomas. Diferentes autores destacan que si bien el tratamiento no es curativo enlentece el progreso de la enfermedad sobre todo si el diagnóstico se realiza en etapas tempranas⁵⁻⁸.

Abetalipoproteinemia

La abetalipoproteinemia (ABL) es causada por mutación del gen MTP que codifica para la proteína de transferencia de triglicérido microsomal (MTP). El resultado es una incapacidad de las células del intestino y del hígado de secretar B-100 lipoproteínas⁹. Los pacientes carecen de todas las lipoproteínas que contienen B-apolipoproteínas (quilomicrones, LDL, VLDL) lo que implica niveles reducidos de colesterol, casi indetectables de triglicéridos y de vitaminas lipofílicas (E, A y K) en plasma. Las manifestaciones neurológicas y oftalmológicas son similares a la AVED y las HDL se convierten en el principal transportador de vitamina E. La absorción de la vitamina A, también alterada, es la responsable de los cambios en la retina¹⁰. El tratamiento consiste en la suplementación, principalmente de vitamina E y A. Chowers y col.¹¹ documentaron que el tratamiento de los pacientes antes de los dos años de edad disminuyó de forma importante la degeneración retiniana. El tratamiento estándar actual recomendado es: modificación de la dieta y administración de vitaminas liposolubles. La dieta baja en grasas disminuye la esteatorrea y permite la absorción de otros nutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo. Se puede administrar vitamina E en altas dosis (2400 a 12 000 UI/día – 150 mg/kg/día), vitamina A en altas dosis (100-400 UI/kg/día); vitamina D (1000mg/día) y vitamina K (5 mg/día). Además se debe considerar el suplemento con hierro y ácido fólico¹².

Xantomatosis cerebrotendinosa

Enfermedad relacionada con la síntesis de ácidos biliares causada por la deficiencia de la enzima mitocondrial este-

rol 27-hidroxilasa (gen CYP27). Debido a ella se produce un defecto de síntesis hepática de ácidos biliares (especialmente ácido quenodesoxicólico) y acumulación de colestanol, un derivado del colesterol, en muchos tejidos. El hallazgo de una elevada concentración de colestanol, así como de la relación colestanol/colesterol y una elevada excreción de alcoholes biliares en orina constituyen el diagnóstico bioquímico¹³. El tratamiento se basa en la administración oral de ácido quenodesoxicólico, que previene los síntomas clínicos y el deterioro neurológico. Se puede administrar en conjunto con estatinas para inhibir al máximo la síntesis endógena de colesterol^{13,14}.

Ataxias debidas a defectos de la reparación del ADN

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia (AT) es una enfermedad multisistémica caracterizada por ataxia cerebelosa progresiva, apraxia oculomotora, telangiectasias oculocutáneas, coreoatetosis, infecciones sinopulmonares recurrentes, inmunodeficiencia variable y alto riesgo de malignidad. Las mutaciones en el gen ATM (cromosoma 11q22-23) son responsables de la AT¹⁰. Buoni y col.¹⁵ plantearon la posibilidad del uso de corticoides para el tratamiento en la AT luego de observar mejoría de los síntomas de ataxia en pacientes que recibían betametasona para el tratamiento de la bronquitis crónica. Otro estudio de diseño antes-después en pacientes con AT utilizó betametasona durante 10 días. Se objetivaron mejorías leves en algunas pruebas como dedo índice-nariz, sin embargo se registraron las reacciones adversas secundarias a la betametasona. Los autores concluyeron que el corticoide podría ser una alternativa terapéutica en pacientes de reciente diagnóstico; sin embargo, debería determinarse la menor dosis terapéutica¹⁶. En otro estudio randomizado, multicéntrico doble ciego cruzado, se evaluó y se comparó la evolución posterior al tratamiento corticoideo vs placebo en 2 grupos¹⁷. Tanto los criterios de inclusión como exclusión fueron bien definidos, la dosis de betametasona fue variable y se esperó 30 días para cruzar los pacientes de grupo con el fin de evitar efecto residual del corticoide. Para cuantificar resultados se aplicó la escala de ICARS¹⁸. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se evaluó marcha, postura y funciones cinéticas. Sin embargo, casi todos los pacientes desarrollaron reacciones adversas a los corticoides y más del 25% se volvió corticodependiente dentro del año. Por lo tanto se necesitan más estudios para determinar el mejor esquema terapéutico y la menor dosis de corticoides útil. Hasta el momento no está totalmente claro cuál es el modo de acción de la betametasona para reducir los síntomas atáxicos. Se piensa que podría interactuar con

receptores específicos de tejidos blanco que regulan la expresión de genes cortico-sensibles^{19, 20}, previenen o suprimen²¹ o favorecen las vías antioxidantes o los receptores de glucocorticoides. Algunos pacientes con AT pueden presentar durante la evolución de la enfermedad síntomas extrapiramidales (corea, distonía o bradicinesia). Aunque la neuroimagen no muestra compromiso de los ganglios de la base, la aparición de estos síntomas puede tornarse altamente incapacitante²².

La amantadina es un agente anti-influenza que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de las disquinesias inducidas por drogas²³, así también como para la fatiga crónica en la esclerosis múltiple²⁴. También se documentó una mejora de los síntomas en la ataxia cerebelosa y de la corea y aquinesia en la enfermedad de Huntington^{25, 26}. El mecanismo de acción de la amantadina no está claro, inicialmente se consideró que inhibía la recaptación sináptica de dopamina, pero probablemente su efecto mayor sea debido al antagonismo sobre los receptores estriatales de NMDA. Finalmente, incrementa la dopamina en el espacio sináptico por inhibición de su recaptación y por facilitar su liberación, mejorando la bradicinesia. Además, la amantadina inhibe los receptores NMDA y acelera el cierre de los canales de calcio disminuyendo finalmente su salida. Esto provoca un efecto positivo para los síntomas atáxicos y coreicos.

Partiendo de estos datos se diseñó un estudio abierto en pacientes con AT y amantadina como tratamiento de los trastornos del movimiento²². Todos fueron evaluados antes y después de las 8 semanas de tratamiento con escalas: para la ataxia el *ICARS*¹⁸, para los movimientos hiperquinéticos el *Abnormal Involuntary Movement Scale*²⁷ y para el parkinsonismo/bradicinesia la *Unified Parkinson Disease Rating Scale*²⁸. Se documentó una significativa mejoría de la ataxia, tanto en los ítems de marcha así como en el temblor y la disimetría. Los movimientos anormales y el parkinsonismo también mejoraron. Las reacciones adversas fueron leves y transitorias y desaparecieron luego de la suspensión de los síntomas. Los autores concluyeron que la amantadina es una droga efectiva y bien tolerada para los síntomas motores de la AT²².

Ataxias mitocondriales

Ataxia de Friederich

Desde que se descubrió la frataxina como molécula de la matriz mitocondrial, la AFRD se ha convertido en el prototipo de enfermedad mitocondrial causada por un gen nuclear. No obstante, no es la única ataxia que se puede considerar como mitocondrial. El gen FRDA, localizado en el cromosoma 9q13, es el responsable de producir dicha enfermedad²⁹. Este gen se expande a lo largo de 80 kb

y consta de siete exones, de los cuales los 5 primeros codifican para una proteína, la frataxina³⁰. La expansión anormal de repeticiones del triplete GAA, localizado en el primer intrón es la causa de la enfermedad. Hasta la actualidad no existe ninguna droga aprobada para el tratamiento de la AFRD, pero las nuevas terapias se basan principalmente en los defectos bioquímicos provocados por la ausencia o escasa presencia de frataxina en la matriz mitocondrial. Para poder comprender en qué se basan estas terapias, conoceremos brevemente las múltiples funciones de esta proteína.

Frataxina y la homeostasis del hierro

La primera hipótesis sobre la función que podía ejercer la frataxina vino de la observación de pacientes en donde se encontraba alterado el metabolismo del hierro. Además, existía daño provocado por radicales libres y disfunción mitocondrial³¹. Así se relacionó a la frataxina con la homeostasis del hierro. La acumulación del hierro en la mitocondria, a expensas del hierro citosólico, por una activación permanente del sistema de importe de hierro mitocondrial, podría ser la causa del estrés oxidativo. El hierro puede reaccionar con especies reactivas del oxígeno (ROS) y por la reacción de Fenton, generar nuevas ROS, pero más tóxicas como el radical hidroxilo (OH[•]) que causa peroxidación lipídica y daño en las proteínas y en los ácidos nucleicos³². Algunas de las proteínas que se ven más afectadas, son las que contienen *clusters* Fe-S, como los complejos I, II y III de la cadena de transporte electrónico y la aconitasa.

Frataxina como reguladora de la fosforilación oxidativa

Ristow y col.³³ indujeron una sobreexpresión de frataxina en adipocitos humanos y propusieron una segunda hipótesis que podía explicar la disminución de la fosforilación oxidativa en los pacientes con AFRD. Así, observaron un incremento en la actividad del transporte de electrones, un aumento en el potencial de membrana y por lo tanto una mayor producción de adenosina trifosfato, planteando que la frataxina podría ser un estimulador de la actividad oxidativa.

Frataxina como proteína de almacenaje del hierro

Una tercera hipótesis se planteó a partir de los experimentos realizados *in vitro* con la frataxina de levadura. En ella se propone que la frataxina podría unir hierro, posiblemente como una proteína de almacenaje³⁴. Cuando se añadía hierro ferroso en presencia de oxígeno se provocaba la formación de trímeros de frataxina que catalizaban la oxidación del hierro³⁵. Otra característica es que la unión del hierro es fácilmente reversible con la

adición de quelantes, por lo que el hierro está probablemente biodisponible. Se planteó que la frataxina podría ser una chaperona mitocondrial del hierro que previene de la reacción de Fenton escondiendo el hierro de las ROS, mientras se lo reserva para su utilización en otras rutas biosintéticas.

Frataxina como proteína chaperona del hierro

La frataxina podría ceder el hierro ferroso a la ferrocatalasa, una proteína asociada a la membrana mitocondrial cuya función es catalizar el último paso de la biosíntesis del grupo hemo³⁵ además de aportar hierro a otras proteínas, formación de clusters Fe-S y activación de la proteína aceptora del hierro, la aconitasa.

No existe un tratamiento que cambie el curso de la enfermedad, si bien es importante el control cardiológico para prevenir y tratar las arritmias. Es sustancial mantener el estado físico del paciente y combinar terapia física con natación.

En desarrollo existen terapias para incrementar la expresión de la frataxina, como por ejemplo los inhibidores de la deacetilación de histonas. Estos estudios se encuentran en fase I^{36, 37}. La eritropoyetina recombinante humana aumenta la expresión de frataxina en linfocitos y fibroblastos de pacientes con AFRD. En estudios realizados^{38, 39} la ataxia mejoró parcialmente pero el principal problema además del aumento del hematocrito, fue que en el tratamiento crónico se asoció con aplasia celular específicamente de línea roja^{40, 41}.

Acumulación de hierro en la mitocondria: el más estudiado de los siderofóros es el deferiprone que actúa como quelante del hierro⁴²⁻⁴⁵. Velasco-Sánchez y col.⁴⁶ realizaron un estudio prospectivo: 20 pacientes tratados con idebenona a 20 mg/kg/día y deferiprone a 20 mg/kg/día durante 11 meses. Los autores concluyeron que la terapia combinada estabilizó los síntomas neurológicos en aquellos pacientes que tenían las puntuaciones más bajas en los scores de ataxia. Sin embargo, la hipertrofia miocárdica disminuyó al igual que los depósitos de hierro en el núcleo dentado evaluados por RM. El informe preliminar de otro estudio doble ciego aleatorio, deferiprone vs. placebo (fase 2) en 80 pacientes con AFRD demostró que no existieron cambios significativos en los scores de ataxia, aunque se detectaron mejorías en la postura, marcha y funciones cinéticas en algunos pacientes³⁶. El tratamiento se asoció con disminución de la hipertrofia ventricular izquierda. La reacción adversa más frecuente fue la disminución de los niveles de ferritina sérica y la neutropenia, ambas reversibles.

Estrés oxidativo: diferentes agentes antioxidantes se han estudiado, como la vitamina E, la idebenona y la coenzima Q⁴⁷⁻⁵⁴. Se informaron mejorías en la función del músculo esquelético y cardíaco principalmente. También se registró estabilización de los síntomas neurológicos en

pacientes más jóvenes (sugiriendo que a menor edad de inicio de tratamiento la efectividad de la idebenona era mayor). Sin embargo, ningún estudio controlado randomizado con idebenona u otro tratamiento farmacológico ha mostrado beneficio significativo para los síntomas neurológicos asociados a la AFRD. La idebenona mostró un efecto positivo sobre la hipertrofia ventricular izquierda⁵⁵.

Hasta el momento no existe evidencia clara para recomendar idebenona en el tratamiento de la AF⁵⁶. Un importante número de otros antioxidantes están en desarrollo (fase preclínica), como el EPI-A0001 y el EPI-734³⁶.

Ataxia asociada con deficiencia de coenzima Q-10

La coenzima Q-10 o ubiquinona es una sustancia lipofílica localizada en la membrana celular y mitocondrial y se comporta como un potente antioxidante. El fenotipo más frecuente de la deficiencia primaria de coenzima Q-10 es la ataxia (mutación en el ABC1). Sin embargo, la respuesta al tratamiento en esta forma es variable⁵⁷⁻⁵⁹. En un estudio de pacientes con diagnóstico bioquímico de deficiencia de coenzima Q10 y ataxia vs ataxias sin diagnóstico etiológico, la suplementación con coenzima Q-10 por vía oral (30 mg/kg/día) a largo plazo mejoró llamativamente marcha y postura en pacientes con este diagnóstico⁶⁰. Por lo tanto, al ser una enfermedad potencialmente tratable, se recomienda la suplementación con Coenzima Q10 o su análogo sintético la ubidecrones.

La mayoría de las ataxias crónicas (AR) no tiene un tratamiento específico pero existen drogas que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes. Recordemos que la ataxia asociada a deficiencia de Coenzima Q10 puede responder a la administración de CoQ10 (300 a 600mg/día) o a su análogo sintético ubidecrones. Como la abetalipoproteinemia es una enfermedad potencialmente tratable, se recomienda la reducción de grasas a la dieta y la suplementación con vitamina A (100-400 UI/kg/día), vitamina E (2400 a 12 000UI/día o 150 mg/kg/día), vitamina D (1000 mg/día) y vitamina K (5 mg/día). En la ataxia por deficiencia de vitamina E se debería indicar 800mg/día de tocoferol. Para la xantomatosis cerebrotendinosa existe el ácido quenodexocólico (15 mg/kg/día) tres veces por día asociado a estatinas. Recordemos que el diagnóstico precoz de estas entidades se asocia con una respuesta mejor a las diferentes drogas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 47.
2. Arita M, Sato Y, Miyata A, et al. Human alpha-tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem J* 1995; 306: 437-43.
3. Traber MG, Sokol RJ, Kohlschutter A, et al. Impairment

- discrimination between stereoisomers of alpha-tocopherol in patients with familial isolated vitamin E deficiency. *J Lipid Res* 1993; 34: 201-10.
4. Traber MG, Ramakrishnan R, Kayden HJ. Human plasma vitamin E kinetics demonstrate rapid recycling of plasma RRR-alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10005-8.
 5. Mariotti C, Gellera C, Rimoldi M, 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.
 6. Gabsi S, Gouider-Khouja N, Belal S, et al. Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol* 2001; 8: 477-81.
 7. Federico A. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: a treatable neurologic disorder resembling Friederich ataxia. *Neurol Sci* 2004; 25: 119-21.
 8. Doria-Lamba L, De Grandis E, Cristiani E, et al. Efficacious vitamin E treatment in a child with ataxia with isolated vitamin E deficiency. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 494-5.
 9. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992; 258: 999-1001.
 10. Espinós-Armero, González-Cabo P, Palau-Martínez F. Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas. Clasificación, aspectos genéticos y fisiopatología. *Rev Neurol* 2005; 41: 409-22.
 11. Chowers I, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients. *Eye* 2001; 15: 525-30.
 12. Zamel R, Khan R, Pollex R, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 19.
 13. Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinousxanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. *J Child Neurol* 2003; 18: 633-8.
 14. Keren Z, Falik-Zaccai TC. Cerebrotendinousxanthomatosis (CTX): a treatable lipid storage disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009; 7: 6-11.
 15. Buoni S, Zannolli R, Sorrentino L, Fois A. Betamethasone and improvement of neurological symptoms in ataxia-telangiectasia. *Arch Neurol* 2006; 63: 1479-82.
 16. Broccoletti T, Del Giudice E, Amorosi S, et al. Steroid-induced improvement of neurological signs in ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Neurol* 2008; 15: 223-8.
 17. Zannolli R, Buoni S, Betti G, et al. A randomized trial of oral betamethasone to reduce ataxia symptoms in ataxia telangiectasia. *Mov Disord* 2012; 27: 1312-6.
 18. Trouillas P, Takayanagy T, Hallet M, et al. International Cooperative Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Science* 1997; 145: 205-11.
 19. Lu NZ, Cidlowski JA. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 331-9.
 20. Revollo JR, Cidlowski JA. Mechanisms generating diversity in glucocorticoid receptor signaling. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1179: 167-78.
 21. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, ed. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. Parker. New York: McGraw-Hill 2006, p 1587-612.
 22. Nissenkorn A, Hassin-Baer S, Lerman SF, et al. Movement disorder in ataxia-telangiectasia: treatment with amantadine sulfate. *J Child Neurol* 2012; 1-6.
 23. Luginer E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-DOPA induced dyskinesia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2000; 15: 873-8.
 24. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45: 1956-61.
 25. Verhagen L, Morris M, Farmer C, et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002; 59: 694-9.
 26. Magnet MK, Bonelly R, Hapfhammer HP. Amantadine in akinetic-rigid variant of Huntington's disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1194-6.
 27. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 1994; 9: 76-83.
 28. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 781-3.
 29. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, et al. Mapping of mutations causing Friederich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 1988; 334: 248-50.
 30. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, et al. Friederich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423-7.
 31. Waldvogel D, Van Gelderen P, Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friederich's ataxia. *Ann Neurol* 1999; 46: 123-5.
 32. Babcock M, De Silva D, Oaks R, et al. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh 1p, a putative homolog of frataxin. *Science* 1997; 276: 1709-12.
 33. Ristow M, Pfister MF, Yee AJ, et al. Frataxin activates mitochondrial energy conversion and oxidative phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 22: 12239-43.
 34. Adamec J, Rusnak F, Owen WG, et al. Iron-depend self-assembly of recombinant years frataxin: implications for Friederich ataxia. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 549-62.
 35. Park S, Gakh O, O'Neill HA, et al. Yeast frataxin sequentially chaperones and stores iron by coupling protein assembly with iron oxidation. *J Biol Chem* 2003; 278: 31340-51.
 36. Wilson R. Therapeutic Developments in Friederich Ataxia. *J Child Neurol* 2012; 27: 1212-6.
 37. Rai M, Soragni E, Jenssen K, et al. HDAC inhibitors correct frataxin deficiency in a Friederich ataxia mouse model. *PLoS One* 2008; 3: e1958.
 38. Boesch S, Sturm B, Hering S, Goldenberg H, Poewe W, Scheiber-Mojdehkar B. Friederich's ataxia: clinical pilot trial with recombinant human erythropoietin. *Ann Neurol* 2007; 62: 521-4.
 39. Boesch S, Sturm B, Hering S, et al. Neurological effects of recombinant human erythropoietin in Friederich's ataxia: a clinical pilot trial. *Mov Disord* 2008; 23: 1940-4.
 40. Tefferi A. Pharmaceutical erythropoietin use in patients with cancer: is it time to abandon ship or just drop anchor? *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1316-8.
 41. Pollock C, Johnson DW, Horl WH, et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 193-9.
 42. Richardson DR, Mouralian C, Ponka P, Becker E. Development of potential iron chelators for the treatment of Friedreich's ataxia: ligands that mobilize mitochondrial iron. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536: 133-40.

43. Richardson DR. Friedreich's ataxia: iron chelators that target the mitochondrion as a therapeutic strategy? *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 235-45.
44. Voncken M, Ioannou P, Delatycki MB. Friedreich ataxia-update on pathogenesis and possible therapies. *Neurogenetics* 2004; 5: 1-8.
45. Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rotig A, et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia. Biological and clinical implications. *Blood* 2007; 110: 401-8.
46. Velasco-Sánchez D, Aracil A, Montero R, et al. Combined therapy with idebenone and deferiprone in patients with Friedreich's ataxia. *Cerebellum* 2011; 10: 1-8.
47. Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE, Bradley JL, Schapira AH. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1371-9.
48. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002; 87: 346-9.
49. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1676-9.
50. Buyse G, Mertens L, Di Salvo G, et al. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. *Neurology* 2003; 60: 1679-81.
51. Pineda M, Arpa J, Montero R, et al. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 2: 470-5.
52. Di Prospero NA, Sumner CJ, Penzak SR, Ravina B, Fischbeck KH, Taylor JP. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose idebenone in patients with Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2007; 64: 803-8.
53. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 878-86.
54. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010; 67: 941-7.
55. Perlman S. A review of Friedreich ataxia clinical trial results. *J Child Neurol* 2012; 27: 1217-22.
56. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 18; 4: CD007791.
57. Mollet J, Delahodde A, Serre V, et al. CABC1 gene mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 661-72.
58. Duncan AJ, Bitner-Glindzic M, Meunier B, et al. A nonsense mutation in COQ9 causes autosomal-recessive neonatal-onset primary coenzyme Q(10) deficiency: a potentially treatable form of mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 558-66.
59. Montini G, Malaventura C, Salvati L. Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N Engl J Med* 2008; 358: 2849-50.
60. Pineda M, Montero R, Aracil A, et al. Coenzyme Q10-Responsive Ataxia: 2-Year-Treatment Follow-up. *Mov Disor* 2010; 25: 1262-8.