

Πρωτοπαθής ανεπάρκεια καρνιτίνης μυοπαθητικού τύπου σε ενήλικα άνδρα

Π. Ιωαννίδης, Μ. Νταλαμάγκα, Σ. Λιάτης,
Α. Βήλαχοπούλου, Α. Κασκαρά,
Θ. Παπαλήμπρος, Κ. Καρμανιώλης

Α' Παθολογική Κλινική, ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

Primary myopathic carnitine deficiency
in an adult male

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Ανεπάρκεια, Καρνιτίνη

Η καρνιτίνη είναι ένα μόριο-φορέας, που συμβάλλει στη μεταφορά των μακράς αλύσου λιπαρών οξέων στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου για τη β-οξειδωσή τους και την παραγωγή ενέργειας (εικ. 1). Η ανεπάρκεια καρνιτίνης είναι η κατάσταση εκείνη, κατά την οποία η συγκέντρωση της καρνιτίνης στο πλάσμα ή τους ιστούς είναι χαμηλότερη από την απαραίτητη για την επιτέλεση της φυσιολογικής της λειτουργίας. Η ανεπάρκεια καρνιτίνης περιλαμβάνει την πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή μορφή. Ως πρωτοπαθής ανεπάρκεια ορίζεται η μείωση της ενδοκυττάριας καρνιτίνης που δεν σχετίζεται με κάποια άλλη αναγνωρίσιμη συστηματική διαταραχή, η οποία θα μπορούσε να επιδράσει στην ελάττωση των ιστικών αποθεμάτων της καρνιτίνης. Ανάλογα με την ιστική κατανομή των χαμηλών επιπέδων καρνιτίνης προκύπτει η διάκριση σε συστηματική και σε μυοπαθητικού τύπου μορφή. Στην πρώτη παρατηρείται μείωση των επιπέδων καρνιτίνης σε όργανα όπως το ήπαρ, η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι μύες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυοργανικής δυσλειτουργίας σε μικρή ηλικία (μέχρι 7 ετών), ενώ στη δεύτερη τα χαμηλά επίπεδα περιορίζονται αυστηρά στο μυϊκό ιστό. Η δευτεροπαθής μορφή αφορά σε γενετικά καθορισμένα μεταβολικά ελλείμματα ή επίκτητες παθολογικές καταστάσεις, όπως συστηματικές νόσους και ιατρογενείς ή φαρμακευτικές παρεμβάσεις, που δευτερογενώς προκαλούν ανεπάρκεια καρνιτίνης (πίν. 1).

Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια καρνιτίνης μυοπαθητικού τύπου χαρακτηρίζεται από μεγάλη μείωση της καρνιτίνης στο μυϊκό ιστό, με φυσιολογικές όμως συγκεντρώσεις της στον ορό. Αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα (περί τις 30 αναφερόμενες περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία).^{1,2}

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας 36 ετών εισήχθη στην Κλινική για μυϊκή αδυναμία κεντρομελικού τύπου.

Η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετήθηκε χρονικά από τον ασθενή 10 μήνες πριν από την εισαγωγή του. Ανέφερε δυσχέρεια στη βάρδιση και ειδικά στην άνοδο κλίμακας, καθώς και στην έγερση από βαθύ κάθισμα. Με την πάροδο του χρόνου προσέθηκε αίσθημα κόπωσης και κατά την επιτέλεση χειρωνακτικών εργασιών. Τα συμπτώματα εισέβαλαν ήπια, δεν σχετιζόνταν με κάποιον εκλυτικό παράγοντα (λοιμώξη, έντονη σωματική καταπόνηση) και παρουσίαζαν προοδευτική επιδείνωση. Στο διάστημα αυτό ο ασθενής ανέφερε επίσης απώλεια βάρους 9 kg, χωρίς διαταραχή της όρεξης. Από το ιστορικό αναφέρονταν άλλα δύο παρόμοια επεισόδια, προ 3ετίας (διάρκειας 1 έτους) και προ 7ετίας (διάρκειας 2 μηνών), που υφέθηκαν αυτόματα.

Το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς ήταν ελεύθερο, εκτός από αναφερόμενη συγγενή ραιβοίπποποδία αριστερά, που θεραπεύτηκε στη βρεφική ηλικία. Ο ασθενής δεν ελάμβανε φάρμακα συστηματικά και δεν ακολουθούσε φαρμακευτική αγωγή κατά το

Πίνακας 1. Αιτιολογία της ανεπάρκειας καρνιτίνης.

Πρωτοπαθής ανεπάρκεια

Συστηματική ανεπάρκεια
Μυοπαθητικού τύπου ανεπάρκεια

Δευτεροπαθής ανεπάρκεια

Γενετικώς καθορισμένα μεταβολικά ελλείμματα

– Διαταραχές οξειδωσης λιπαρών οξέων

- Παλμιτυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης I και II
- Τρανσλοκάση
- Ένζυμα οξειδωσης λιπαρών οξέων

– Διαταραχές μεταβολισμού αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου

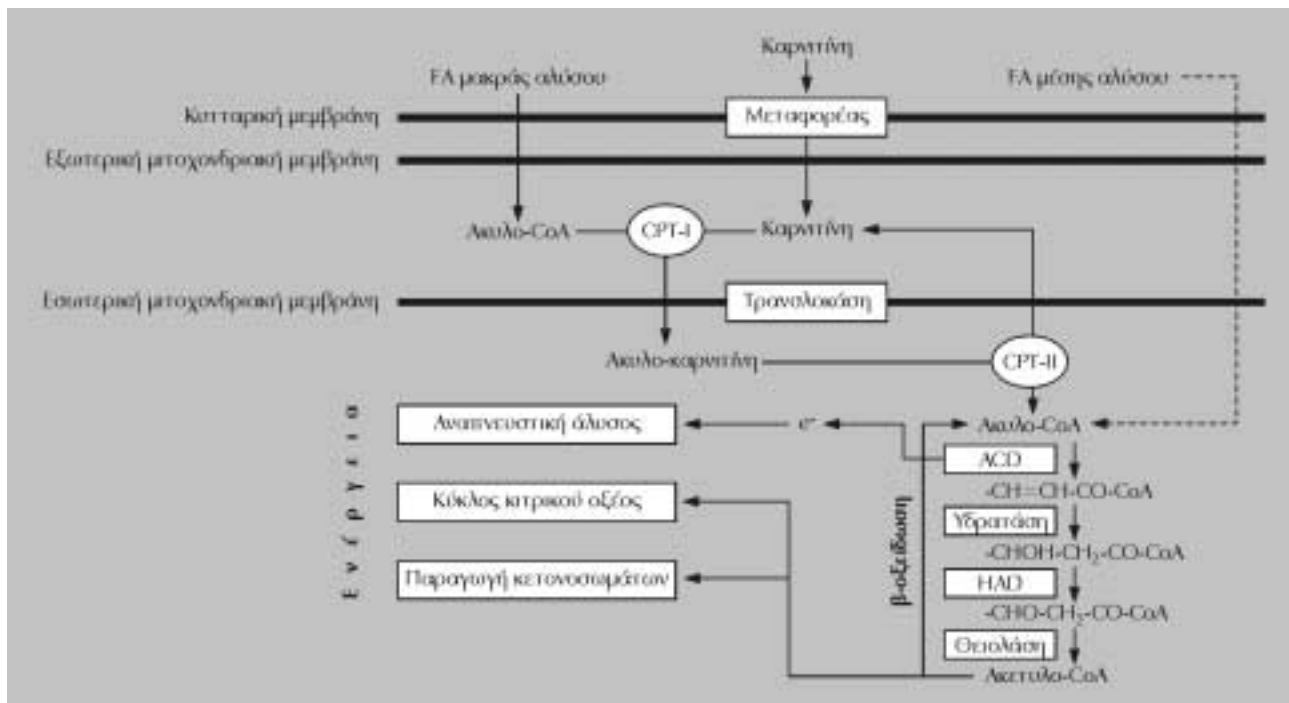
– Διαταραχές ενζύμων αναπνευστικής αλύσου

– Γλουταρική οξουρία

– Απαμινάση της αδενοσίνης

Επίκτητες παθολογικές καταστάσεις

- Μειωμένη πρόσληψη (παρεντερική διατροφή, μη παροχή καρνιτίνης στις τροφές, δυσασπορρόφηση)
- Μειωμένη βιοσύνθεση (κίρρωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, προωρότητα)
- Αυξημένες ανάγκες (κύηση, γαλουχία)
- Αυξημένες απώλειες (σύνδρομο Fanconi, νεφρική σωληναριακή οξέωση)
- Φάρμακα (βαλπροϊκό, πιβαμπικιλίνη, εμετίνη, زيدουδίνη)
- Ιατρογενείς παρεμβάσεις (αιμοδιύλιση)



Εικόνα 1. Ο ρόλος της καρνιτίνης στη μεταφορά των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) εντός του μιτοχονδρίου, η μεταβολική οδός της β-οξειδωσης και η συνεισφορά της στην παραγωγή ενέργειας. CPT-I και CPT-II: Παλμιτυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης I και II, ACD: Ακυλο-CoA δεϋδρογονάση, HAD: Υδροξυ-ακυλο-CoA δεϋδρογονάση.

τελευταίο 10μνο. Ήταν καπνιστής 15–20 σιγαρέτων ημερησίως και πότης οίνου-τσιπουρου, περί τα 50 g αλκοόλ ημερησίως.

Από τη φυσική εξέταση διαπιστώθηκε ατροφία των μυών της ωμικής και πυελικής ζώνης με αντίστοιχη μείωση της μυϊκής ισχύος τους. Ο ασθενής παρουσίαζε μυοπαθητική έγερση από το δάπεδο (σημείο Gower) και βάδισμα επί ευρείας βάσης (νήσσοιο). Επιπλέον, δεν εκλύονταν άμφω τα δикеφαλικά και τρικεφαλικά τενοντία αντανακλαστικά.

Από τον αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο προέκυψαν τα εξής: Hct 42,1%, Hb 14,4 g/dL, λευκά αιμοσφαίρια 4700/mm³ (φυσιολογικός τύπος), αιμοπετάλια 297000/mm³, TKE 3 mm, INR 1,07, γλυκόζη 85 mg/dL, ουρία 33 mg/dL, κρεατινίνη 0,9 mg/dL, SGOT 90 U/L, SGPT 28 U/L, ALP 103 U/L, γ-GT 22 U/L, CPK 865 U/L, CPK-MB 47 ng/mL, LDH 934 U/L, ολική χολερυθρίνη 0,65 mg/dL, Na 143 mEq/L, K 4,3 mEq/L, Ca 10,3 mg/dL, P 4 mg/dL, Mg 2 mEq/L, Pb (ολικού αίματος) 10 μg/dL, ουρικό οξύ 5,3 mg/dL, χοληστερόλη 179 mg/dL, τριγλυκερίδια 137 mg/dL, θυρεοειδικές ορμόνες κ.φ., ολικά λευκώματα 6,47 g/dL, λευκωματίνη 4 g/dL, σφαιρίνες 2,47 g/dL, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων κ.φ., ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών κ.φ., αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (-), ανοσοβιολογικός έλεγχος (-), γενική ούρων κ.φ. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικό.

Ο απεικονιστικός έλεγχος με ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία (CT) θώρακος και CT άνω-κάτω κοιλίας ήταν φυσιολογικός. Από το υπερηχογράφημα καρδιάς δεν υπήρχαν ενδείξεις μυοκαρδιοπάθειας. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος (κινητική-αισθητική αγωγιμότητα, μυογράφημα, αντίδραση κατά Desmedt) δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Η ανάλυση

DNA με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για νωτιαία μυατροφία τύπου III και μυϊκή δυστροφία Becker ήταν αρνητική. Έγινε βιοψία μύος (δεξιού τετρακεφάλου), η οποία έδειξε αυξημένες εναποθέσεις ενδοκυττάριου λίπους εντός των μυϊκών ινών. Η μέτρηση της καρνιτίνης στο μυϊκό ιστό έδειξε σημαντική μείωση της ολικής καρνιτίνης: 0,110 nmol/g (φυσιολογικές τιμές, ΦΤ 1,95±0,35) και της ελεύθερης καρνιτίνης: 0,103 nmol/g (ΦΤ 1,70±0,45). Ο λόγος ακυλο-καρνιτίνης/ελεύθερη καρνιτίνη ήταν 0,07.

Στον ασθενή χορηγήθηκε θεραπεία με L-καρνιτίνη σε δόση 2 g ημερησίως από του στόματος. Εντός 7 ημερών παρουσίασε ανταπόκριση στη θεραπεία με βελτίωση των συμπτωμάτων, ενώ εντός 20 ημερών είχε πλήρη κλινική και εργαστηριακή αποκατάσταση.

ΣΧΟΛΙΟ

Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια καρνιτίνης μυοπαθητικού τύπου είναι μια πάθηση με αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα, που μπορεί να εκδηλωθεί στα πρώτα χρόνια της ζωής, αλλά συνήθως εμφανίζεται κατά τη 2η ή 3η δεκαετία.¹ Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι κεντρομελική αδυναμία, εύκολη κόπωση, ενώ μπορεί να συνυπάρχει και καρδιομυοπάθεια.³ Η παθοφυσιολογική βάση της νοσολογικής αυτής οντότητας φαίνεται να αφορά το σύστημα μεταφοράς της καρνιτίνης διά της πλασματικής μεμβράνης του κυττάρου.^{2,4} Η έλλειψη καρνιτίνης προκαλεί αδυναμία χρησιμοποίησης των λιπαρών οξέων για παρα-

γωγία ενέργειας και συσσώρευση αυτών εντός των κυττάρων. Στο συγκεκριμένο ασθενή, η βιοψία του μυός έδειξε αυξημένη εναπόθεση ενδοκυττάρου λίπους εντός των μυϊκών ινών, εύρημα που οδήγησε στον περαιτέρω έλεγχο με προσδιορισμό της καρνιτίνης στο μυϊκό ιστό. Η ανεύρεση εξαιρετικά χαμηλών επιπέδων (<10% του φυσιολογικού) έθεσε τη διάγνωση της ανεπάρκειας καρνιτίνης. Αναφέρεται ότι η μείωση των επιπέδων της ιστικής καρνιτίνης πρέπει να είναι της τάξης του 10–20% του φυσιολογικού, ώστε η βιοχημική αυτή ανωμαλία να γίνει κλινικά εμφανής.⁵ Τα ασυμπτωματικά διαστήματα του ασθενούς κατά την τελευταία 7ετία, αλλά και η προηγούμενη ελεύθερη συμπτωμάτων περίοδος της ζωής του, πιθανόν αντανακλούν οριακή υπέρβαση των παραπάνω επιπέδων.⁶

Στη διερεύνηση ασθενών με ανεπάρκεια καρνιτίνης είναι ουσιαστική η διάκριση της πρωτοπαθούς από τη δευτεροπαθή μορφή. Στην πρώτη περίπτωση, η ανιχνευόμενη ανεπάρκεια είναι και η αιτία των νοσολογικών εκδηλώσεων, ενώ στη δεύτερη μπορεί να είναι απλώς επιφανικό.¹ Η περιγραφόμενη περίπτωση αφορά πρωτοπαθή διαταραχή, που μάλιστα περιορίζεται στο μυϊκό ιστό (μυοπαθητικός τύπος), καθότι δεν υπάρχουν ενδείξεις προσβολής άλλων οργάνων. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε κάποια συστηματική διαταραχή, ιατρογενής ή φαρμακευτική παρέμβαση, η οποία δευτερογενώς θα μπορούσε να προκαλέσει ανεπάρκεια καρνιτίνης. Όπως δε αναλύεται παρακάτω, φαίνεται ότι η παρούσα περίπτωση δεν αφορούσε σε κάποια ενζυμική διαταραχή σε μιτοχονδριακά ένζυμα σχετιζόμενη με ελλιπή οξειδωση του ακυλο-CoA, ικανή να προκαλέσει δευτεροπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης.

Οι πιο χαρακτηριστικές μορφές ενζυμικών διαταραχών, που δευτεροπαθώς οδηγούν σε ανεπάρκεια καρνιτίνης, εντοπίζονται στις μεταβολικές οδούς της οξειδωσης των λιπαρών οξέων κυρίως⁷ και των αμινοξέων δευτερευόντως.⁸ Στις περιπτώσεις αυτές, λόγω κωλύματος στη φυσιολογική αλληλουχία των αντιδράσεων σε κάποιο σημείο της αντίστοιχης μεταβολικής οδού, συμβαίνει συσσώρευση ακυλο-CoA και ακυλοκαρνιτίνης.⁹ Η τελευταία ουσία είναι καρνιτίνη εστεροποιημένη με ακυλο-ομάδα και, σε αντίθεση με την ελεύθερη καρνιτίνη, μπορεί να διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες και τελικά να απεκκρίνεται, κενώνοντας τις αποθήκες του οργανισμού σε καρνιτίνη.¹⁰ Τα επίπεδα ολικής καρνιτίνης μειώνονται σε 25–50% του φυσιολογικού,^{1,6} ενώ η αναλογία ακυλοκαρνιτίνης προς ελεύθερη καρνιτίνη αυξάνεται, λόγω της υπερπαραγωγής της πρώτης, σε επίπεδα μεγαλύτερα του 0,4¹ (φυσιολογική τιμή ≤0,25).¹¹ Στην περιγραφόμενη περίπτωση, η συγκέντρωση της ολικής καρνιτίνης στο μυϊκό ιστό ανιχνεύτηκε σε πολύ χαμηλά επίπεδα (5,6% του φυσιολογικού) και, επιπλέον, η αναλογία ακυλοκαρνιτίνης/ελεύθερη καρνιτίνη παρέμενε φυσιολογική, ενδείξεις που συννηγορούσαν υπέρ πρωτοπαθούς διαταραχής.

Ο μηχανισμός της απώλειας καρνιτίνης σε περιπτώσεις ενζυμικών ελλειμμάτων στην οξειδωση του ακυλο-CoA

ενδεχομένως λειτουργεί και προστατευτικά για τον οργανισμό, καθώς η ακυλοκαρνιτίνη που αποβάλλεται περιλαμβάνει και τη μη αποδομήσιμη ακυλο-ομάδα, προφυλάσσοντας το κύτταρο από την τοξική υπερσυγκέντρωσή της.^{6,7} Έτσι, μπορεί να απολογηθεί και η αδυναμία κλινικής ανταπόκρισης στην εξωγενή χορήγηση καρνιτίνης σε τέτοιες καταστάσεις. Αντίθετα, στις πρωτοπαθείς μορφές, παρότι η αύξηση των ιστικών επιπέδων μετά από εξωγενή χορήγηση είναι συνήθως ασήμαντη,⁶ υπάρχει αξιοσημείωτη κλινική βελτίωση.¹² Η άμεση και θεαματική κλινική ανταπόκριση του ασθενούς στην από του στόματος θεραπεία με L-καρνιτίνη είναι σαφής ένδειξη υπέρ πρωτοπαθούς μορφής της νόσου.

Συμπερασματικά, η ανεπάρκεια καρνιτίνης μυοπαθητικού τύπου είναι πάθηση που, σε αντίθεση με τη συστηματική μορφή, μπορεί να εκδηλωθεί και όψιμα (3η–4η δεκαετία της ζωής). Επιπλέον, θα πρέπει να αναζητείται στη διαφορική διάγνωση μυοπάθειας σε νέους ενήλικες, καθότι αποτελεί μια δυνητικά θεραπεύσιμη κατάσταση.

ABSTRACT

Primary myopathic carnitine deficiency in an adult male

P. IOANNIDIS, M. DALAMAGA, S. LIATIS,
A. VLACHOPOULOU, A. KASKARA,
T. PAPALAMPROS, K. KARMANIOLOS
1st Department of Internal Medicine,
NIMTS, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(6):597–600

The case is described of a 36 year-old man who presented with progressive proximal muscle weakness and weight loss. His serum creatine phosphokinase (CPK) levels were markedly elevated. The muscle biopsy showed lipid storage myopathy. The muscle carnitine concentration was extremely low (5.6% of normal levels), establishing the diagnosis of myopathic carnitine deficiency. The disorder was considered primary because there were no indications of any other identifiable condition which could result in a secondary carnitine deficiency. The patient was treated with L-carnitine (2 g/day) and showed rapid improvement. Myopathic carnitine deficiency is a curable disorder and therefore it should always be considered in cases of myopathy in young adults.

Key words: Carnitine, Deficiency

Βιβλιογραφία

1. PONS R, DE VIVO DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995, 10(Suppl 2):S3–S7

2. PONS R, CARROZZO R, TEIN I, WALKER WF, ADDONIZIO IJ, RHEAD W ET AL. Deficient muscle carnitine transport in primary carnitine deficiency. *Pediatr Res* 1997, 42:583–587
3. PAULSON DJ. Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998, 180:33–41
4. SCAGLIA F, WANG Y, LONGO N. Functional characterization of the carnitine transporter defective in primary carnitine deficiency. *Arch Biochem Biophys* 1999, 364:99–106
5. STANLEY CA. New genetic defects in mitochondrial fatty acid oxidation and carnitine deficiency. *Adv Pediatr* 1987, 34:59–88
6. STANLEY CA. Carnitine disorders. *Adv Pediatr* 1995, 42:209–242
7. TREEM WR. New developments in the pathophysiology, clinical spectrum, and diagnosis of disorders of fatty acid oxidation. *Curr Opin Pediatr* 2000, 12:463–468
8. GIBSON KM, LEE CF, HOFFMANN GF. Screening for defects of branched-chain amino acid metabolism. *Eur J Pediatr* 1994, 153(Suppl 1):S62–S67
9. MOORE SJ, HAITES NE, BROOM I, WHITE I, COLEMAN RJ, POURFARZAM M ET AL. Acylcarnitine analysis in the investigation of myopathy. *J Inher Metab Dis* 1998, 21:427–428
10. SEWELL AC, BOHLES HJ. Acylcarnitines in intermediary metabolism. *Eur J Pediatr* 1995, 154:871–877
11. HARPER P, WADSTROM C, CEDERBLAD G. Carnitine measurements in liver, muscle tissue, and blood in normal subjects. *Clin Chem* 1993, 39:592–599
12. KERNER J, HOPPEL C. Genetic disorders of carnitine metabolism and their nutritional management. *Annu Rev Nutr* 1998, 18:179–206

Corresponding author:

K. Karmaniolas, 69 Souidias street, GR-115 21 Athens, Greece