

PREZENTĂRI DE CAZ

Deficitul de carnitină – cauză de cardiomiopatie dilatativă la copil

Carmen Cristina Olteanu¹, Ettore Pedretti², Giuseppa Privitera²

Articol primit în data de 11 octombrie 2011. Articol acceptat la data 5 decembrie 2011.

Rezumat: Este prezentat cazul unei fete de 6 ani cu dureri musculare, la care investigațiile paraclinice au condus la diagnosticul de cardiomiopatie dilatativă. Luând prin eliminare majoritatea patologiilor care pot determina această afecțiune cardiacă (de multe ori etichetată idiopatică la copil), s-a identificat cauza disfuncției ventriculare și a durerilor musculare ca fiind deficitul de carnitină. Corectarea tulburării metabolice prin tratament de substituție a permis restabilirea completă a funcției miocardice și dispariția simptomatologiei clinice.

Cuvinte cheie: cardiomiopatie dilatativă, carnitină

Abstract: We present a case of a six years old girl with muscular pain. The imaging findings established the diagnosis of dilated cardiomyopathy. Cardiomyopathies may be idiopathic or secondary to an underlying systemic disorder (especially in a young population). Taking one by one the majority of etiologies of dilated cardiomyopathy we identified the carnitine deficiency to be the cause of the impaired contractility and left ventricular dilatation and of the muscular pain. The appropriate therapy with carnitine restored the ventricular function and the muscular pain disappeared.

Keywords: dilated cardiomyopathy, carnitine

INTRODUCERE

Dilatația cardiacă cu afectarea funcției sistolice este modalitatea uniformă de prezentare a diverselor forme de cardiomiopatie dilatativă (CMD). Factori infecțioși, ischemici, metabolici, toxici și ereditari au fost implicați în patogeniza acestei afecțiuni, a cărei prevalență în populație este de 36,5/100.000. La copil, cauza primară a CMD (forma sporadică și ereditară) nu este identificată în mai mult de 70% din cazuri. Cascada evenimentelor celulare și moleculare care conduce la instalarea insuficienței cardiace rămâne de asemenea insuficient cunoscută. Mulți pacienți cu CMD idiopatică au o boală silențioasă clinic în copilărie, dezvoltând simptomele mai târziu, sugerând că există un defect congenital subtil în funcția miocardică care inițiază un proces degenerativ gradual¹.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unei fete în vârstă de 6 ani, fără antecedente patologice heredocolaterale semnificative, fără antecedente de moarte subită la vârstă tânără în familie, cu o stare bună de sănătate până la momentul internă-

rii, cu creștere ponderală în limite normale și dezvoltare psihomotorie corespunzătoare vârstei, dar care a început să acuze cu 6 luni înainte astenie și dificultate la mers asociată cu dureri la nivelul musculaturii gambelor și al musculaturii spinale. Durerile erau intense și în repaus, producând chiar și trezirea din somn. Examenul obiectiv la internare: stare de nutriție bună, paloare cutanată, compensată respirator și hemodinamic, pulsuri periferice prezente și simetrice, suflu sistolic 1/6 apical, fără raluri pulmonare, fără hepatomegalie, tonus muscular redus la nivelul membrelor superioare și inferioare.

Radiografia cardio-pulmonară la internare evidențiază un indice cardio-toracic crescut (**Figura 1**), iar electrocardiograma (ECG) era modificată: ritm sinusal, ax QRS la stânga, hipertrofie ventriculară stângă (**Figura 2**).

Ecocardiografia a relevat situs solitus, levocardie, concordanță atrioventriculară și ventriculoarterială, întoarcere venoasă pulmonară și sistemică normală, fără vizualizare de șunt interatrial, sept interventricular intact, valve atrioventriculare și semilunare cu morfologie normală, regurgitare mitrală ușoară, cavități

¹ Spitalul clinic de urgență pentru copii "Grigore Alexandrescu", București

² U.O. Pediatria della Val d'Arda, Piacenza (Italia)

✉ Contact address:

Dr. Cristina Olteanu - Spitalul clinic de urgență pentru copii "Grigore Alexandrescu", Bd. Iancu de Hunedoara Nr. 30-32, 011743. București, Sector 1. Tel: +40-21-316.93.66 interior 140
E-mail: c_cristina_olteanu@yahoo.com

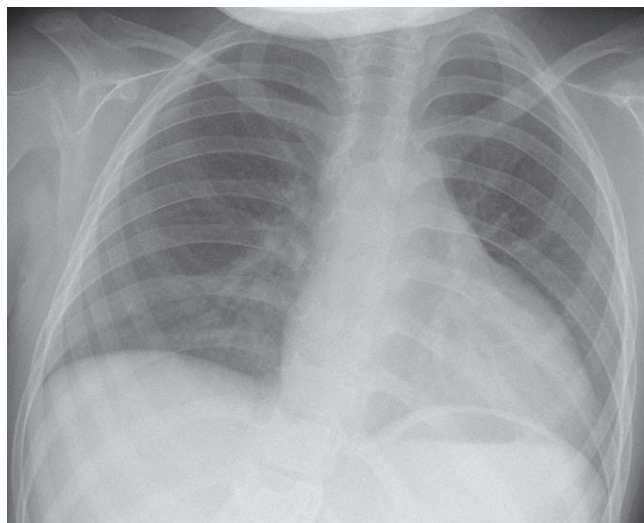


Figura 1. Radiografie cardio-pulmonară în incidență postero-anterioară: indice cardio-toracic mărit.

drepte de dimensiuni normale, cavități stângi dilatate (diametrul telediastolic ventricul stâng: 47 mm), fracție de ejeție globală ventricul stâng redusă (45%), fracție de scurtare redusă (23%), hipochinezie la nivelul segmentului bazal al septului interventricular și al peretelui anterior al ventriculului stâng, artere coronare cu origine normală din aortă, presiuni pulmonare estimate normale, fără coarctăție de aortă, fără flux de canal arterial, pericard indemn. Concluzii: Cardiomiopatie dilatativă (**Figura 3**).

Examenle uzuale de laborator au fost negative. CKMB, troponina I, mioglobina au fost negative, ho-

mocisteina era în limite normale. Markerii pentru boala de colagen au fost de asemenea negativi, serologia virală pentru Coxsackie, Adenovirus, HIV, Citomegalovirus, Epstein-Barr, Hepatita A, B, C, Herpes virus, Rubeolă, Echo, Parvovirus, virusuri gripale A, B a fost negativă, determinările pentru Toxoplasma, Borellia sau teste endocrinologice (TSH, T3, T4) au fost toate negative. Dozarea nivelului de carnitină plasmatică a evidențiat un nivel extrem de scăzut (0,7 micromoli/l, valori normale: 21,7-47,3 micromoli/l) cu carnitină urinară dozabilă (determinare calitativă). Înainte de începerea tratamentului de substituție, suspectând o cauză metabolică a cardiomiopatiei dilatative, ne-am asigurat că pacienta primea o dietă adecvată cu aport proteic crescut și carne. În aceste condiții, s-a inițiat terapia substitutivă cu L-carnitină 300 mg/kg corp/zi (doza uzuală fiind 100-400 mg/kg corp/zi). În timpul administrării carnitinei s-a observat normalizarea valorilor plasmatică de carnitină, chiar depășind ușor valoarea normală. S-a testat suspendarea administrării carnitinei pentru o săptămână și a fost reconfirmată valoarea extrem de scăzută sub normal a carnitinei plasmatică. A fost reluată administrarea de L-carnitină 150 mg/kg corp/zi fracționată în patru prize, fiind continuată și în prezent cu foarte bună toleranță. Pe parcursul terapiei cu Carnitină (în doza menționată anterior), Enalapril (0,3 mg/kg corp/zi, în priză unică) și Carvedilol (0,4 mg/kg corp/zi în două prize), s-a constatat o ameliorare a datelor ecografice, iar astenia, durerile musculare și

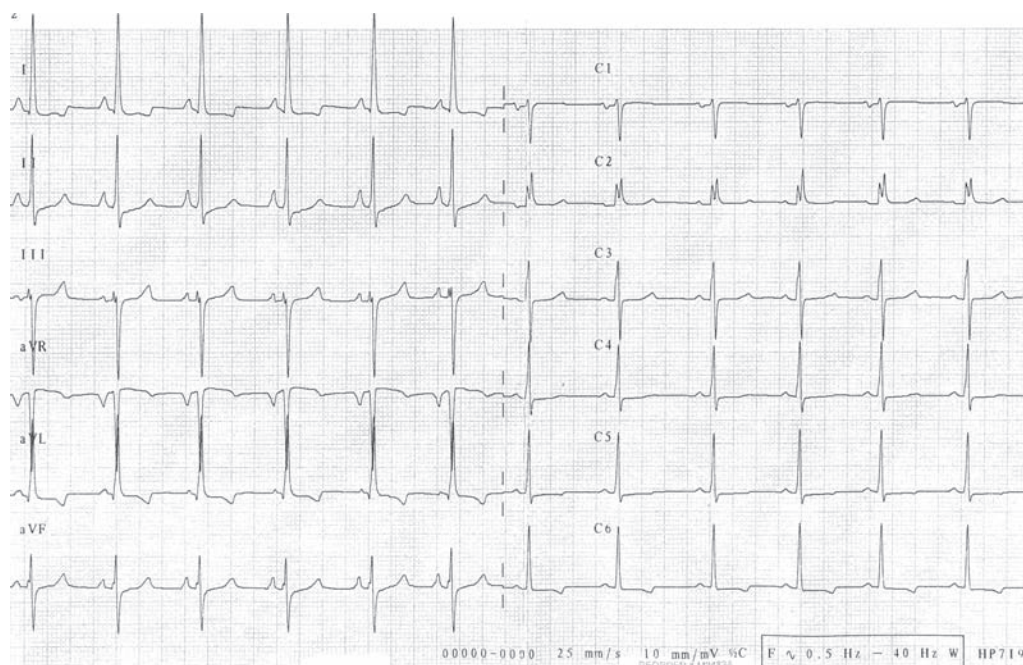


Figura 2. Electrocardiogramă: ritm sinusal 80/minut, ax QRS la stânga, hipertrofie ventriculară stângă.

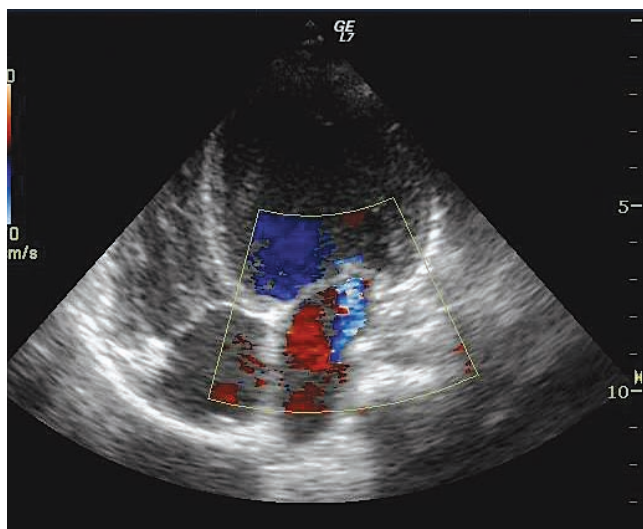


Figura 3. Ecocardiografie transtoracică secțiune apical 4 camere: dilatarea cavităților stângi, insuficiență mitrală ușoară.

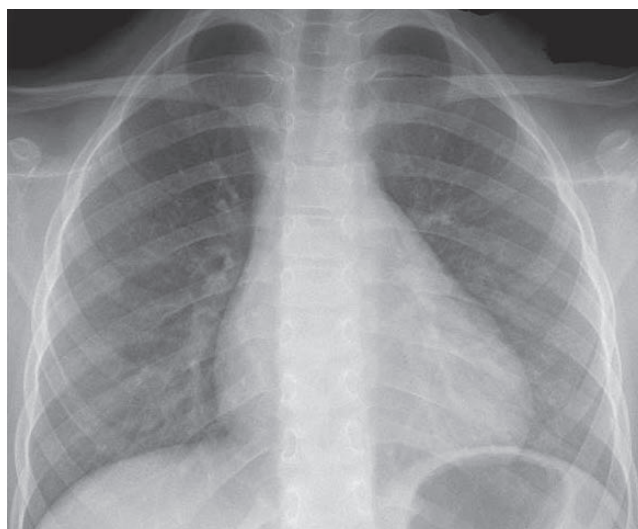


Figura 4. Radiografie cardio-pulmonară în incidență postero-anterioară: indice cardio-toracic în limite normale.

dificultățile la mers au dispărut. În prezent, la doi ani de la începerea tratamentului de substituție, nivelul carnitinei plasmatică este 19,5 micromoli/l, iar carnitina urinară este în continuare crescută: 546 micromoli/l (valori normale: 4-29 micromoli/l). Radiografia cardio-pulmonară arată un indice cardio-toracic în limite normale (**Figura 4**), electrocardiograma s-a normalizat (**Figura 5**). Ecocardiografia este normală, demonstrând o bună contractilitate miocardică (fracție de ejeție globală ventricul stâng: 65%, fracție de scurtare: 35%), dimensiuni normale ale ventriculului stâng (diametrul

telediastolic: 40 mm), fără insuficiență mitrală (**Figura 6, 7**).

DISCUȚII

Oxidarea mitocondrială a acizilor grași cu lanț lung este o importantă sursă de energie pentru inimă și pentru mușchii scheletici în timpul efortului aerobic prelungit. Carnitina (acid beta-hidroxi-gama-trimetilaminobutiric) este un cofactor esențial pentru transferul acizilor grași cu lanț lung prin membrana mitocondrială pentru beta-oxidarea acestora în interiorul mitocondriei. In-

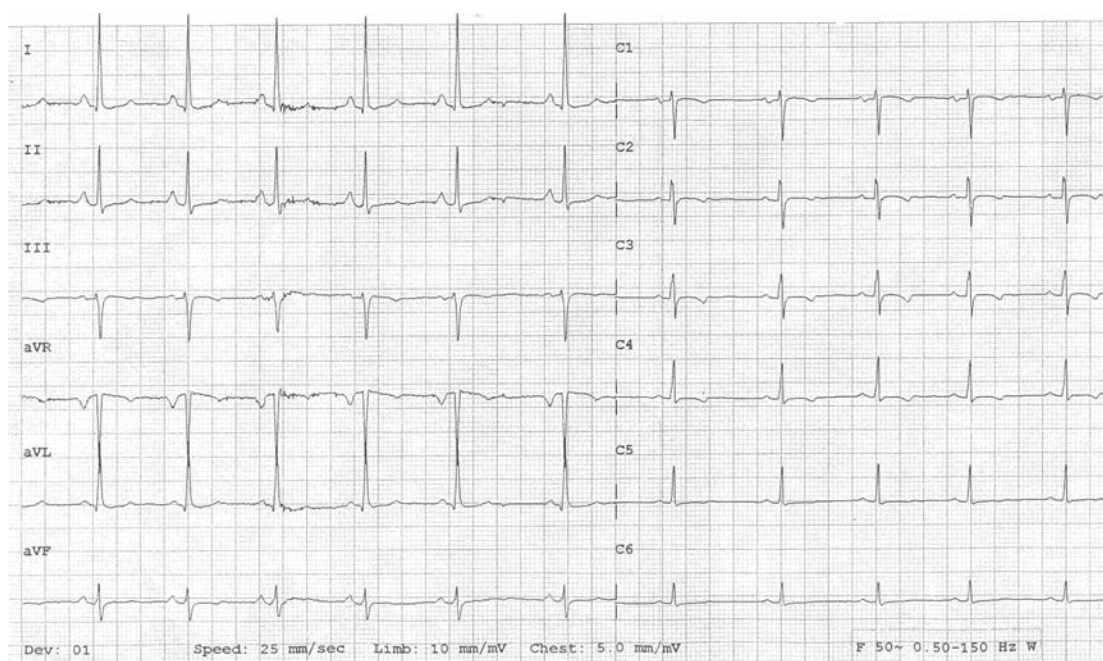


Figura 5. Electrocardiogramă: ritm sinusal 75/minut, ax QRS normal, modificări nespecifice de fază terminală.

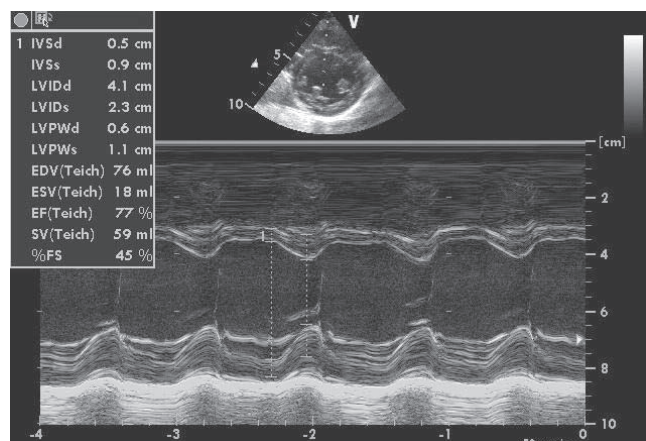


Figura 6. Ecocardiografie transtoracică secțiune parasternal ax scurt: cavitați stângi de dimensiuni normale.

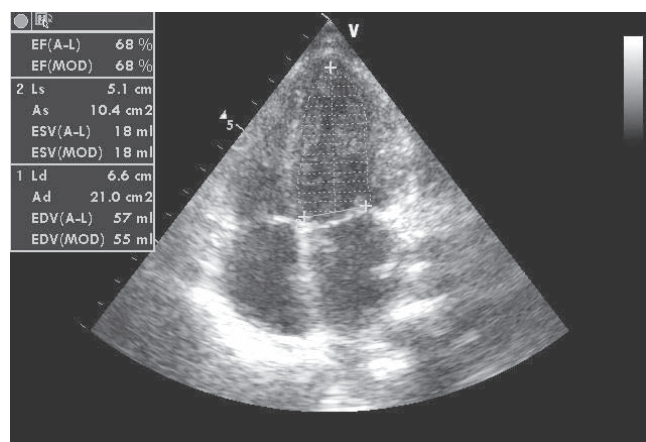


Figura 7. Ecocardiografie transtoracică secțiune apical 4 camere: cavitați stângi de dimensiuni normale, fracție de ejeție ventricular stângă normală.

tervin enzime și transportori care acumulează carnitina în celulă. OCTN2, transportor membranar plasmatic, transferă carnitina în celulă, aceasta se conjugă cu diferite reziduuri de acil cu ajutorul acil-CoA-sintetazei și formează acilcarnitina. Acilcarnitina se conjugă cu acizii grași cu lanț lung urmând să fie transportată din citosol prin membrana mitocondrială externă cu ajutorul enzimei carnitin-palmitoil-transferază 1 (CPT1). Carnitin-acilcarnitină-translocaza (CACT) transferă acilcarnitina prin membrana mitocondrială internă, iar acizii grași ajung în matricea mitocondrială unde sunt din nou conjugați cu coenzima A cu ajutorul enzimei carnitin palmitoil transferază 2 (CPT2) urmând a fi betaoxidăți.

Necesarul de carnitina este asigurat prin dietă (proteine de origine animală) și în mică măsură prin sinteza endogenă din reziduurile de trimetil-lizina generate de catabolismul proteic². Rata de turnover a carnitinei (300-500 micromoli/ zi) reprezintă sub 1% din depozite. 98% din depozitele de carnitina sunt intracelula-

re. Carnitina este eliminată prin excreție urinară după reabsorbția în proporție de 98% din cantitatea filtrată, pragul renal pentru carnitina determinând concentrațiile plasmatice și depozitele totale de carnitina.

Deficitul de carnitina poate fi primitiv sau secundar și pot fi implicate diferite mecanisme.

La copil deficitul este de obicei primitiv, datorându-se deficitului de transportor membranar plasmatic al carnitinei dependent de sodiu (OCTN2), deficit apărut prin mutația genei SLC22A5. Deficitul de carnitina se instalează prin pierdere excesivă renală, fiind afectat procesul de reabsorbție de la nivelul tubilor renali. Consecința este afectarea oxidării acizilor grași în mușchiul cardiac și scheletic. În plus, pierderea renală a carnitinei generează nivele plasmatice scăzute, depozite tisulare scăzute și diminuează captarea hepatică a acesteia prin difuziune pasivă, afectând cetogeneza. Boala este autosomal recesivă și este numerotată în OMIM[®] - Online Mendelian Inheritance in Man^{®5} la numărul # 212140, fiind extrem de rară (1/40.000 nașteri). Pacienții pot avea hipocetoză, hipoglicemie, encefalopatie hepatică, miopatie scheletică sau cardiomiopatie. Această formă răspunde favorabil la suplimentarea aportului de carnitina.

Defectul hepatic al isoformei enzimei CPT1 se prezintă cu atacuri recurente de hipocetoză și hipoglicemie. Inima și mușchii care prezintă o formă distinctă de CPT1 nu sunt afectate. Acești pacienți pot avea nivele crescute ale carnitinei plasmatice. Această formă este numerotată în OMIM[®] - Online Mendelian Inheritance in Man^{®5} la numărul # 255120.

Deficitul de CACT se prezintă de cele mai multe ori în perioada neonatală cu hipoglicemie, hiperamonemie, cardiomiopatie cu aritmii severe și moarte subită. Nivelul carnitinei plasmatice este foarte scăzut. Numerotarea în OMIM[®] - Online Mendelian Inheritance in Man^{®5} este # 212138.

Deficitul de CPT2 se întâlnește mai frecvent la adult și se manifestă cu rabdomioliză favorizată de efortul fizic prelungit (OMIM # 255110). Formele mai severe se pot manifesta din perioada neonatală, cu simptomatologie asemănătoare cu cea întâlnită în deficitul de CACT și pot fi asociate sau nu cu alte anomalii congenitale (forma neonatală letală - OMIM # 608836; forma infantilă - OMIM # 600649).

Tratamentul pentru deficitul de CPT1, CPT2, CACT este dieta săracă în grăsimi și suplimentarea acesteia cu trigliceride cu lanț mediu care pot fi metabolizate de mitocondrie independent de carnitina, suplimentarea aportului de carnitina și evitarea efortului fizic susținut.

Pe lângă aceste forme, mai este descrisă și o formă clinică cu manifestări exclusiv miopatică (OMIM # 212160). În aceasta formă cu deficit muscular de carnitină și miopatie prin încărcare grasă valorile carnitinei serice și hepatice sunt normale.

Studiile clinice și pe animale au arătat că o deficiență moderată pe termen scurt nu are un efect major pe funcția contractilă miocardică, deși substratul oxidativ poate fi alterat. Totuși, după perioade lungi de deficiență de carnitină se produc alterări în structura inimii, cu afectarea consecutivă a funcției contractile. Mecanismul implicat este probabil producția inadecvată de ATP. De asemenea, deficiența de carnitină poate produce și modificări în expresia genică a unor enzime cheie necesare unui metabolism cardiac normal.

CONCLUZII

În diagnosticul diferențial al etiologiei CMD, în particular la copil, este importantă determinarea nivelului

plasmatic al carnitinei^{3,4}, cu atât mai mult cu cât această tulburare metabolică este corectabilă terapeutic, cu rezultate miraculoase asupra funcției miocardice.

Conflict de interese: niciunul.

Bibliografie:

1. Timothy M. Olson, MD, Timothy M. Hoffman, MD, David P. Chan, MD. Dilated congestive cardiomyopathy. In Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents, Seventh edition. Eds: Hugh d. Allen, MD, ScD(Hon), David J. Driscoll, MD, Robert E. Shaddy, MD, Timothy F. Feltes, MD, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1195-1207.
2. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Nov;1033:42-51.
3. Wang SM, Hou JW, Lin JL. A retrospective epidemiological and etiological study of metabolic disorders in children with cardiomyopathies. *Acta Pediatr Taiwan* 2006 Mar-Apr; 47(2): 83-7.
4. Gesuete V, Ragni L, Picchio FM. The "big heart" of carnitine. *G. Ital Cardiol (Rome).* 2010 Sep; 11(9): 703-5.
5. OMIM [®] - Online Mendelian Inheritance in Man [®]. Johns Hopkins University