

Miopatia w przebiegu niedoboru palmitylotransferazy karnityny II

Myopathy in the course of carnitine palmitoyltransferase II deficiency

Marta Durka-Kęsy¹, Adam Stępień¹, Kazimierz Tomczykiewicz¹, Anna Fidziańska², Irena Niebrój-Dobosz², Żanna Pastuszek¹

¹Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Zakład Badawczo-Leczniczy Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 6: 600-602

DOI: 10.5114/ninp.2012.32355

Streszczenie

Wrodzony niedobór palmitylotransferazy karnityny (CPT) II jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się zmiennością fenotypową zależną od wieku wystąpienia pierwszych objawów. Znane są trzy postacie choroby związane z niedoborem CPT II: noworodkowa, dziecięca i dorosłych. Postać noworodkowa jest najcięższa i nieuchronnie prowadzi do śmierci. Fenotyp kliniczny postaci dorosłych jest łagodny, z objawami miopatii występującymi jedynie po prowokacji czynnikami zewnętrznymi, np. nadmiernym wysiłkiem. W prezentowanym przypadku chorego z niedoborem CPT II objawy kliniczne miopatii były wyjątkowo dyskretne. Pacjent, 32 lata, został przyjęty do szpitala w celu diagnostyki bólu mięśni występującego podczas wysiłku. Uwagę zwracała atletyczna budowa ciała, pomimo że pacjent negował uprawianie sportu. W badaniu neurologicznym stwierdzono nadmierną męczliwość, ujawniającą się zwłaszcza przy próbie skakania na jednej nodze, bez innych nieprawidłowości. Badanie elektromiograficzne i badania biochemiczne z surowicy nie wykazały zmian typowych dla miopatii. Również rutynowe badanie histopatologiczne nie wykazało nieprawidłowości w strukturze włókien mięśniowych. Rozpoznanie ustalono na podstawie analizy ultrastrukturalnej i biochemicznej wykazującej zmiany typowe dla niedoboru CPT II.

Słowa kluczowe: miopatia, palmitylotransferaza karnityny, biopsja mięśnia.

Abstract

Congenital deficiency of carnitine palmitoyltransferase (CPT) II is a disease with an autosomal recessive inheritance of phenotypic variability which depends on age at the onset of symptoms. Three entities associated with deficiency of CPT II are known: the perinatal, the infantile and the adult form. The perinatal disease is the most severe form and is invariably fatal. On the other hand, the adult CPT II clinical phenotype is benign and requires additional external triggers such as high-intensity exercise to provoke myopathic symptoms. We report a case of adult CPT II deficiency presenting with the subtle symptoms of myopathy.

A 32-year-old man was admitted to the hospital complaining of muscle pain after exercise. Athletic appearance drew attention, because the patient denied practicing sport. Neurological examination revealed marked tiredness during the single-leg hop test without other abnormalities.

Electromyography (EMG) and serum biochemistry were not typical for myopathy. Routine histopathological examination did not reveal any abnormalities of structure of muscle fibers. Diagnosis was established after ultrastructural and biochemical analysis which revealed changes typical for CPT II deficiency.

Key words: myopathy, carnitine palmitoyltransferase, muscle biopsy.

Adres do korespondencji: Marta Durka-Kęsy, Klinika Neurologii WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, e-mail: darta@wp.pl

Pracę otrzymano: 1.09.2011; przyjęto do druku: 21.02.2012

Wstęp

Wrodzony niedobór palmitylotransferazy karnityny (CPT) II jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, należąca do miopatii mitochondrialnych spowodowanych zaburzeniem metabolizmu lipidów w mięśniach, które tworzą grupę tzw. miopatii tłuszczowych [1].

Mitochondrialna β -oksydacja długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*long-chain fatty acids* – LCFA) stanowi główne źródło energii dla komórek mięśniowych i hepatocytów [2]. Palmitylotransferaza karnityny jest enzymem katalizującym transport LCFA przez błonę mitochondrialną [1,3]. W transport LCFA zaangażowane są dwa enzymy – CPT I i CPT II, co powoduje, że wyróżnia się dwa typy miopatii spowodowanych niedoborem CPT [4]. Niedobór CPT I to rzadkie schorzenie, którego pierwsze objawy występują w 1. roku życia. Objawia się napadami hipoglikemii z hipoketonemią wywołanymi głodem, hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby; rzadko obserwuje się objawy mięśniowe oraz kardiomiopatię [5].

Niedobór CPT II to jedna z najczęstszych wrodzonych przyczyn mioglobulinurii. Za prawie 60% przypadków niedoboru CPT II odpowiada mutacja Ser113Leu [6]. Wyróżnia się trzy postaci choroby: noworodkową, dziecięcą i dorosłą. Postać noworodkowa przebiega z hipoglikemią, hipoketozą, uogólnionym stłuszczeniem, znamienne są nagłe zgony [7]. Późniejszy początek choroby wiąże się z łagodniejszym przebiegiem klinicznym. Związane jest to z resztkową aktywnością CPT II. W postaci dziecięcej aktywność CPT II osiąga do 10% normy, natomiast w postaci dorosłej do 20% normy [8,9]. W postaci dorosłej objawy są łagodne i pojawiają się dopiero po prowokacji. Tę postać niedoboru CPT II cechuje ostra nietolerancja wysiłku, z okresowo występującą rabdomiolizą oraz mioglobinurią. Choroba częściej występuje u mężczyzn. Objawy są prowokowane przez wysiłek, głód, zakażenia wirusowe, gorączkę, stres, leki, takie jak ibuprofen, benzodiazepiny, a także nadmierną podaż tłuszczów i znieczulenie ogólne. Chorzy cierpią na przewlekłe osłabienie, bóle, kurcze i sztywność mięśni przy wysiłku. Często stwierdza się hipertriglicerydemię. Zaburzeniom tym mogą towarzyszyć: mikrogryria, torbielowatość nerek, dysmorfizm twarzy, heterotopie w tkankach mózgu i wylewy podpajęczynówkowe. Rozstrzygająca dla ustalenia rozpoznania jest biopsja mięśnia, w której można uwiocznic nagromadzenie tłuszczu i zmniejszoną aktywność CPT. Mimo że enzym CPT jest enzymem mito-

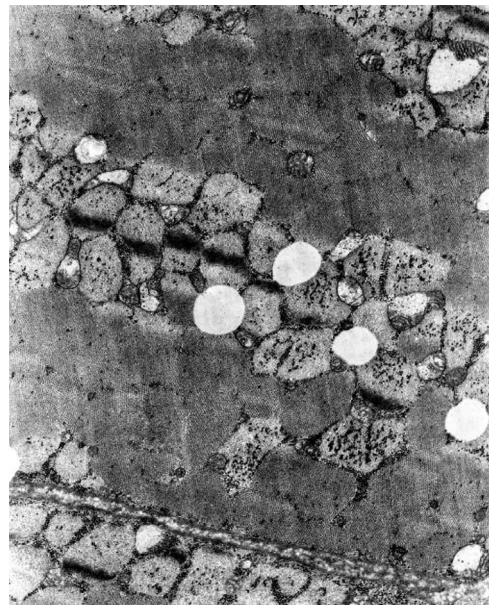
chondrialnym, zwykle nie stwierdza się włókien szmatowatych [10].

Leczenie niedoboru CPT II polega na zastosowaniu diety wysokowęglowodanowej i niskotłuszczowej oraz unikaniu czynników wywołujących objawy. W przypadkach rabdomiolizy powikłanej niewydolnością nerek konieczne może się okazać zastosowanie dializoterapii [11].

Opis przypadku

Mężczyzna, 32 lata, został przyjęty do kliniki z powodu powysiłkowych bólów mięśni ud i podudzi. Chory zgłaszał częste zasłabnięcia bez utraty przytomności, bóle głowy o charakterze ściskania, zrywania mięśniowe, bóle brzucha i biegunki. Negował występowanie ciemnego koloru moczu po wysiłku, uzależnienia od alkoholu i tytoniu. Wywiad rodzinny nie ujawniał obciążenia. Mężczyzna od dzieciństwa leczony był z powodu padaczki mioklonicznej i przyjmował kwas walproinowy w dawce 300 mg na dobę.

W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchylenia. W badaniu neurologicznym zaobserwowano nadmierną męczliwość (wrażną zwłaszcza przy próbie skakania na jednej nodze). Uwagę zwracała atletyczna budowa ciała, pomimo iż pacjent negował uprawianie sportu. W badaniach laboratoryjnych wykazano zwiększone stężenie triglicerydów (356 mg/dl), bez innych



Ryc 1. Badanie ultrastrukturalne wycinka mięśniowego chorego z miopatią w przebiegu niedoboru palmitylotransferazy karnityny

Fig. 1. Ultrastructural analysis of muscle biopsy of patient with carnitine palmitoyltransferase deficiency

nieprawidłowości w testach biochemicznych. W badaniu EMG nie stwierdzono cech miopatii. Próby miaśnieniczą i ischemiczną były ujemne. W EKG zanotowano zaburzenia przewodzenia śródprzedsionkowego, niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa i ujemny załamek T (II, III, aVF). Zapis EEG był nieprawidłowy, ze zmianami napadowymi podczas fotostymulacji i hiperwentylacji obustronnie w tylnych okolicach półkul z uogólnianiem się zmian. Echokardiogram i EKG metodą Holtera nie wykazały nieprawidłowości. Rutynowe badanie histopatologiczne pobranego wycinka mięśniowego nie wykazało nieprawidłowości w strukturze włókien mięśniowych. Badaniem ultrastrukturalnym komórek mięśniowych uwidoczniło liczne krople tłuszczu (ryc. 1.). Stężenie CPT było zmniejszone i wynosiło 1,3 nM/mgB/min (norma: 6,5–18 nM/mgB/min).

Po zmianie diety pacjent zaobserwował poprawę tolerancji wysiłku.

Wnioski

Typowymi objawami postaci dorosłej niedoboru CPT II są bóle mięśni i powysiłkowa mioglobulinuria. Prezentowany przypadek zasługuje na szczególną uwagę ze względu na wyjątkowo zwiewne objawy kliniczne miopatii oraz brak odchyłań w podstawowych badaniach laboratoryjnych i elektrofizjologicznych (z wyjątkiem hipertriglicydemii). Kluczowe dla rozpoznania okazało się badanie histopatologiczne mięśnia z następową analizą biochemiczną potwierdzającą niedobór CPT.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Angelini C., Freddo L., Battistella P. Carnitine palmitoyltransferase deficiency: clinical variability, carrier detection and autosomal – recessive inheritance. *Neurology* 1981; 31: 883-886.
2. Bonnefont J.P., Ogier H., Mitchell G. i wsp. Heterogeneity of carnitine palmitoyltransferase deficiencies. Deficiency of CPT I in hepatic form and CPT II in the muscular form. *Arch Fr Pediatr* 1985; 42 (supl. 1): 613-617.
3. Ogilvie I., Pourfarzam M., Jackson S. i wsp. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency presenting with exercise-induced myoglobinuria. *Neurology* 1994; 44: 467-473.
4. Schaefer J., Jackson S., Taroni F. i wsp. Characterisation of carnitine palmitoyltransferases in patients with a carnitine palmitoyltransferase deficiency: implications for diagnosis and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 620: 169-176.
5. Rajakumar Ch., Ban M.R., Cao H. i wsp. Carnitine palmitoyltransferase IA polymorphism P479L is common in Greenland Inuit and is associated with elevated plasma apolipoprotein A-I. *J Lipid Res* 2009; 50: 1223-1228.
6. Taroni F., Verderio E., Dworzak F. i wsp. Identification of a common mutation in the carnitine palmitoyltransferase II gene in familial recurrent myoglobinuria patients. *Nature Genet* 1993; 4: 314-320.
7. Hug G., Bove K.E., Soukup S. Lethal neonatal multiorgan deficiency of carnitine palmitoyltransferase II. *N Engl J Med* 1991; 325: 1862-1864.
8. Bonnefont J.P., Taroni F., Cavadini P. i wsp. Molecular analysis of carnitine palmitoyltransferase II deficiency with hepatocardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 971-978.
9. Sigauke E., Rakheja D., Kitson K. i wsp. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest* 2003; 83: 1543-1554.
10. Carey M.P., Poulton K., Hawkins C. i wsp. Carnitine palmitoyltransferase deficiency with an atypical presentation and ultrastructural mitochondrial abnormalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1060-1062.
11. Roe C.R., Yang B.Z., Brunengraber H. i wsp. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. *Neurology* 2008; 71: 260-264.