

MUJER DE 27 AÑOS CON EPISODIOS RECURRENTE DE RABDOMIÓLISIS Y ELEVACIONES SÉRICAS DE CPK.

Dr. Blai Morales Romero / Dra. Antònia Ribes Rubió.

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 27 años de edad derivada a nuestro hospital desde su centro de referencia en mayo de 2012 por presentar intolerancia al esfuerzo con episodios recurrentes de dolor muscular y rabdomiólisis, desencadenados por situaciones de estrés o ejercicio físico.

Antecedentes familiares: Hija de padres consanguíneos en 2º grado, de etnia gitana y primera hija de 5 hermanos. Dos de sus hermanos fallecieron por causa desconocida a los 18 y 4 meses de edad, mientras que sus otros dos hermanos no presentaban ninguna patología conocida.

Antecedentes patológicos: A los 4 años de edad presentó un episodio de síndrome de Reye que debutó con síndrome febril, vómitos y convulsión hipertónica que evolucionó a coma profundo e hipotonía generalizada. Además, la paciente presentó disfunción neurológica global y hepatomegalia. Los análisis de laboratorio mostraron elevaciones de GOT, GPT, amonio y creatina fosfoquinasa (CPK) con glucosas normales. Tras tratamiento de soporte y diálisis peritoneal, se evidenció una mejoría clínica considerable y las alteraciones bioquímicas se normalizaron a excepción de las transaminasas. Ante la persistencia de la hipertransaminasemia y de la hepatomegalia, se le realizó una biopsia hepática que mostró una infiltración grasa de los hepatocitos. Fue dada de alta a las tres semanas totalmente recuperada aunque sin un diagnóstico definitivo, presentando controles posteriores dentro de la normalidad.

A lo largo de su vida la paciente ha sufrido varios episodios de rabdomiólisis de corta duración, en ocasiones acompañados de mioglobinuria, con elevaciones de CPK en suero de

hasta 78.000 UI (IR: 38-174 UI/L). En el último episodio de rabdomiólisis, la paciente consultó en su centro de referencia en febrero de 2012 por dolor torácico de características mecánicas presentando elevaciones séricas de CPK.

Exploraciones: A su llegada a nuestro hospital la exploración física fue normal, así como los análisis bioquímicos en suero: amonio, glucosa, GOT, GPT, LDH y CPK. El examen neurológico también fue normal. No obstante, la paciente presentaba una disminución de la fuerza muscular y una tendencia al cansancio ante el mínimo esfuerzo. La ecocardiografía mostró la existencia de una cardiomiopatía dilatada afectando al ventrículo izquierdo.

Sospecha diagnóstica: Los antecedentes familiares de muerte prematura en dos de sus hermanos, uno de ellos por muerte súbita, junto con la existencia de un episodio de Síndrome de Reye en la infancia, los episodios recurrentes de rabdomiólisis con intolerancia al ejercicio, así como la existencia de cardiomiopatía, sugieren la existencia de una metabolopatía relacionada con el metabolismo de los ácidos grasos. Además, el hecho de que se trate de una familia consanguínea aumenta la sospecha de que pueda tratarse de una enfermedad monogénica con herencia autosómica recesiva, reforzando así nuestra hipótesis diagnóstica.

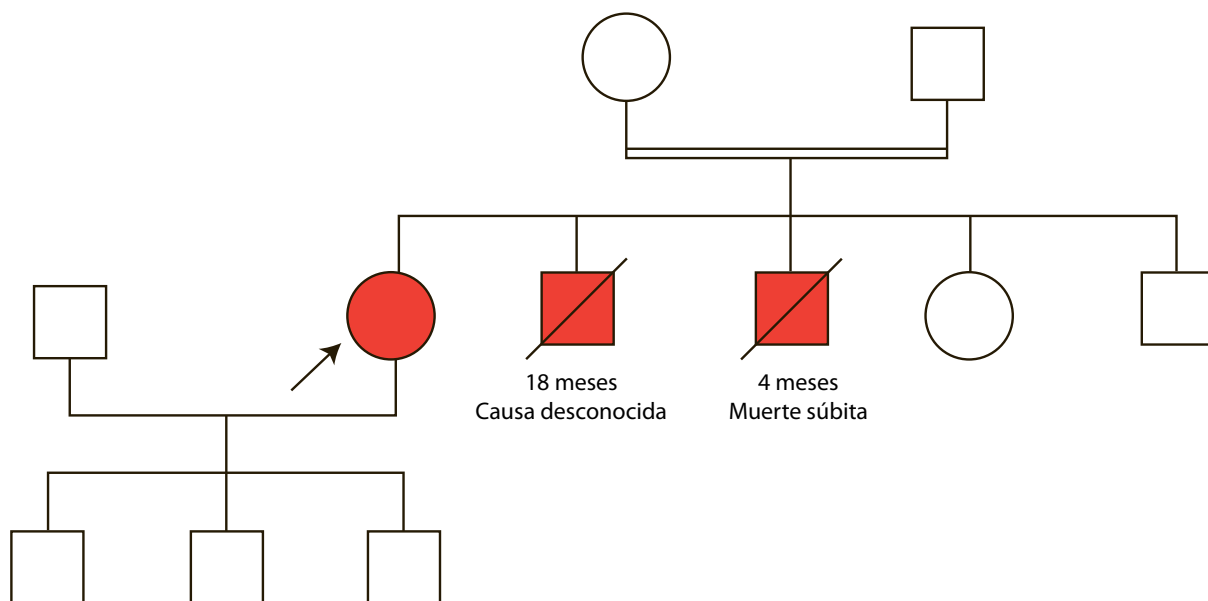


Figura 1: Árbol genealógico familiar.

Exploraciones complementarias: Ante la sospecha de una metabolopatía relacionada con la beta-oxidación mitocondrial, se le realizaron las determinaciones de ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gases-espectrometría de masas. También se midieron las concentraciones de carnitina libre (C0) y de acilcarnitinas en suero mediante espectrometría de masas en tándem. Los resultados de las acilcarnitinas quedan recogidos en la Tabla 1.

El perfil de ácidos orgánicos en orina fue normal, mientras que la concentración de carnitina libre en suero fue extremadamente baja. Además, el análisis de las acilcarnitinas

en suero mostró niveles significativamente elevados de las acilcarnitinas de cadena larga (C14-C18), destacando los incrementos de C16 y C18:1, junto con una disminución de acilcarnitina (C2).

ACILCARNITINAS EN SUERO O PLASMA	Resultado	Unidad		Intervalo Referencia
(C0) Carnitina libre	4.4	μmol/L	↓	14.0-69.7
(C2) Acetilcarnitina	1.0	μmol/L	↓	2.4-16.3
(C3) Propionilcarnitina	0.06	μmol/L		0.05-0.5
(C3-DC/C4-OH) 3-Hidroxi-butiril/Malonilcarnitina	0.13	μmol/L		0.08-1.80
(C4) Butiril/Isobutirilcarnitina	0.06	μmol/L		0.02-0.84
(C5-OH) 3-Hidroxiisovaleril/2-Metil-3-hidroxi-butirilcarnitina	0.17	μmol/L		0.01-0.38
(C5) Isovaleril/2-Metilbutirilcarnitina	0.03	μmol/L		0.03-0.30
(C5:1) Tigilil/3-Metilcrotonilcarnitina	0.03	μmol/L		0.01-0.40
(C5-DC) Glutarilcarnitina	0.11	μmol/L		<0.19
(C6) Hexanoilcarnitina	0.03	μmol/L		<0.17
(C6-DC) Adipilcarnitina	0.69	μmol/L	↑	<0.48
(C8) Octanoilcarnitina	0.02	μmol/L	↓	0.03-0.51
(C8:1) Octenoilcarnitina	0.04	μmol/L		0.04-0.34
(C10) Decanoilcarnitina	0.09	μmol/L		0.03-0.55
(C10:1) Decenoilcarnitina	0.05	μmol/L		0.04-0.25
(C10:2) Decadienoilcarnitina	0.02	μmol/L		<0.03
(C12) Dodecanoilcarnitina	0.27	μmol/L		0.02-0.31
(C12:1) Dodecenoilcarnitina	0.11	μmol/L		0.03-0.23
(C14) Miristoilcarnitina	0.43	μmol/L	↑	0.01-0.09
(C14-OH) 3-Hidroxi-miristoilcarnitina	0.01	μmol/L		<0.03
(C14:1) Miristoleilcarnitina	0.16	μmol/L		0.01-0.23
(C14:2) Miristolenilcarnitina	0.08	μmol/L		0.01-0.08
(C16) Palmitoilcarnitina	2.53	μmol/L	↑	0.03-0.26
(C16-OH) 3-Hidroxi-palmitoilcarnitina	0.02	μmol/L	↑	<0.01
(C16:1) Palmitoleilcarnitina	0.61	μmol/L	↑	<0.10
(C16:1-OH) 3-Hidroxi-palmitoleilcarnitina	0.10	μmol/L	↑	<0.02
(C18) Estearoilcarnitina	1.44	μmol/L	↑	0.01-0.06
(C18-OH) 3-Hidroxi-estearoilcarnitina	0.02	μmol/L	↑	<0.01
(C18:1) Linoleoilcarnitina	5.08	μmol/L	↑	0.04-0.26
(C18:1-OH) 3-Hidroxi-linoleoilcarnitina	0.02	μmol/L	↑	<0.01
(C18:2) Linoleilcarnitina	2.69	μmol/L	↑	0.01-0.10

Tabla 1: Concentraciones de acilcarnitinas en suero de la paciente.

RESOLUCIÓN DE CASO

Diagnóstico: El análisis de las concentraciones de carnitina libre y de acilcarnitinas en suero indicaban que podía tratarse de una deficiencia de Carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II) o bien de una deficiencia de Carnitina-Acilcarnitina Translocasa (CACT), dos enzimas implicados en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria para su utilización como fuente de energía.

El diagnóstico de confirmación se realizó mediante los siguientes estudios secuenciales:

1.- Estudio de la oxidación del ácido palmítico en fibroblastos. Se evidenció una tasa de oxidación de ácido palmítico del 4 % respecto a los controles, confirmándose la existencia de un problema a nivel de la oxidación de los ácidos grasos.

2.- Estudio de la actividad enzimática de CPT II en fibroblastos. Se detectó una actividad marcadamente disminuida: 4,3 nmol/min.mg proteína (Rango control 21,2-44,8 nmol/min. mg proteína), confirmando así que se trataba de una deficiencia de CPT II.

3.- Estudio molecular del gen CPT2. Se detectó la mutación *missense* c.1883A>C en homocigosis en el exón 5, que da lugar al cambio de triptófano por serina en la posición 628 de la proteína, p.Tyr628Ser. Esta mutación se ha descrito con anterioridad asociada a la forma severa infantil de la enfermedad.

Los resultados obtenidos en el estudio de la actividad enzimática de CPT II y en el estudio molecular del gen CPT2 confirmaron que se trataba de una deficiencia de Carnitina palmitoiltransferasa II.

Tratamiento y seguimiento: A la paciente se le indicó una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos, y se le recomendó evitar el ejercicio físico prolongado y los periodos largos de ayuno. También se le pautaron suplementos de carnitina y de triglicéridos de cadena media (MCT), y se le recomendó evitar los fármacos identificados como desencadenantes de las crisis metabólicas en la deficiencia de CPT II (ácido valproico, ibuprofeno y diazepam).

En la actualidad el seguimiento se basa en controles periódicos de los niveles séricos de carnitina libre y de acilcarnitinas, y en el ajuste de la dieta y de la medicación en caso que fuese necesario. Asimismo, a la paciente se le realiza un seguimiento de la cardiopatía causada por esta enfermedad.

Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT-II)

Los ácidos grasos son la principal fuente de energía en corazón y en músculo esquelético y su oxidación mitocondrial resulta particularmente importante en situaciones de estrés o ayuno. Además, la oxidación hepática de los mismos da lugar a los cuerpos cetónicos (ácido acetoacético y ácido 3-hidroxi-butírico) que, en situaciones de hipoglucemia, son sustratos energéticos vitales para órganos extrahepáticos como el cerebro.

Los ácidos grasos de cadena larga (AGCL) (C14-C18) representan la fracción principal de los ácidos grasos del organismo. Una vez internalizados por la célula, estos deben ser transportados a la matriz mitocondrial para su aprovechamiento a través de la beta-oxidación.

Los ácidos grasos de cadena larga, a diferencia de los de cadena media y corta, no pueden entrar a la mitocondria por difusión simple, de manera que lo hacen a través de un sistema de transporte dependiente de carnitina en el que intervienen tres proteínas de membrana con distintas actividades enzimáticas:

- Carnitina palmitoiltransferasa I (CPT I): Transfiere los ácidos grasos de cadena larga activados (acil-CoA) a la carnitina, formando las respectivas acilcarnitinas.
- Carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT): Interviene en la translocación de las acilcarnitinas de cadena larga a la matriz mitocondrial.
- Carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II): Reconvierte las acilcarnitinas de cadena larga en sus respectivos acil-CoA en la matriz mitocondrial liberando carnitina que puede salir de la mitocondria para su reutilización.

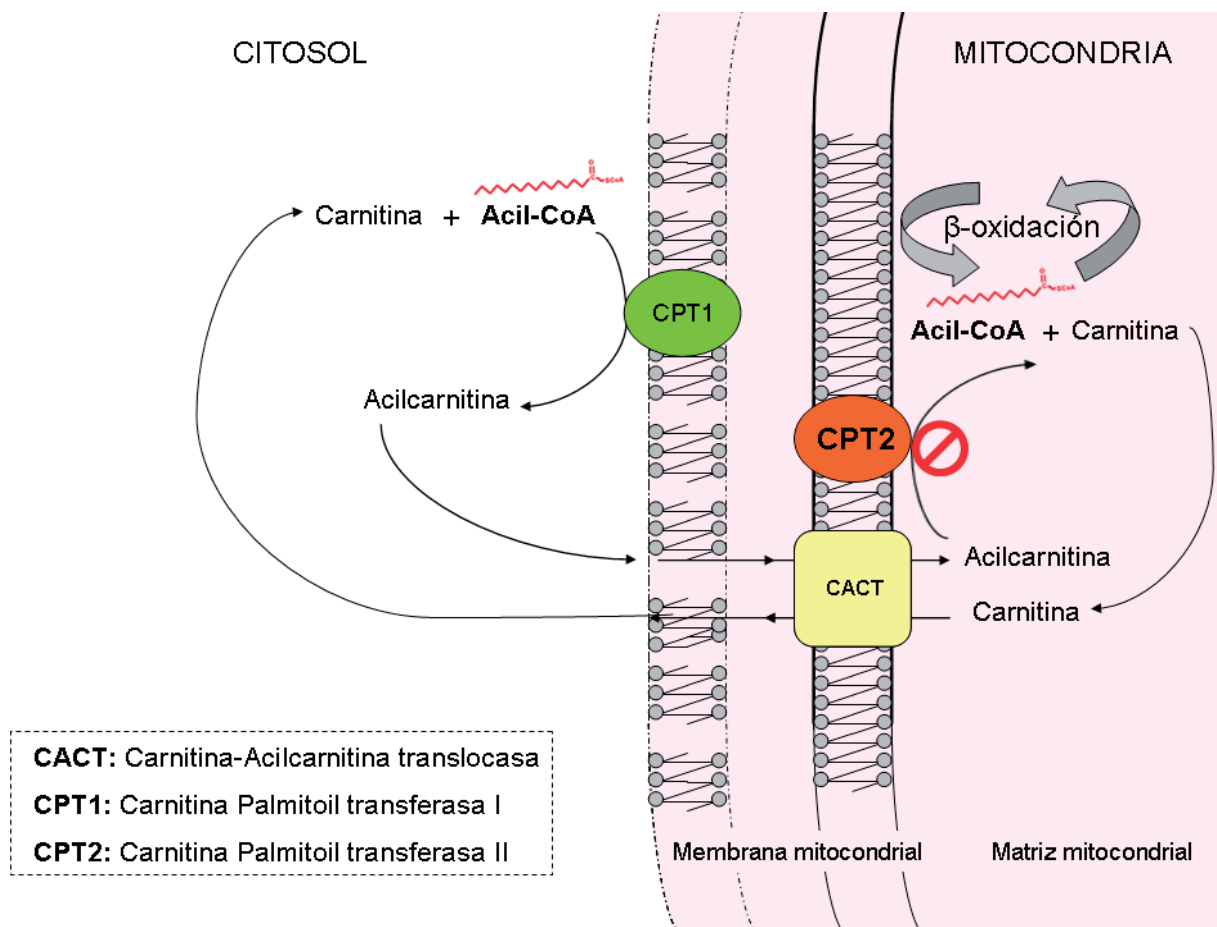


Figura 2: Sistema de transporte de los ácidos grasos de cadena larga (AGCL) al interior de la mitocondria.

Los pacientes con defectos en los enzimas CPT II o CACT, así como los que presentan deficiencias en la beta-oxidación mitocondrial, no son capaces de responder de manera adecuada ante situaciones de hipoglucemia o de alta demanda energética, produciéndose una acumulación plasmática de los ácidos grasos que no se pueden metabolizar en forma de acilcarnitinas.

El déficit de CPT II es uno de los errores congénitos del metabolismo lipídico más frecuentes. Se trata de un trastorno con herencia autosómica recesiva que tiene varias formas de presentación en función de la edad de debut y de las manifestaciones clínicas:

Forma miopática adulta: es la forma más frecuente. De carácter benigno, se presenta con episodios de rabdomiólisis, con o sin mioglobinuria, y están generalmente desencadenados por un ejercicio físico prolongado o, con menos frecuencia, por una situación de ayuno, ingesta elevada de grasas, procesos infecciosos o la toma de determinados fármacos. La edad de aparición de los primeros síntomas es muy variable, aunque se produce con mayor frecuencia entre los 6 y los 20 años de edad, siendo más frecuente en hombres (80 %). Las manifestaciones clínicas incluyen miopatía, debilidad muscular, mialgias y elevaciones séricas de las concentraciones de CPK que tienden a normalizarse entre los ataques.

Forma severa infantil: es la forma hepatocardiomuscular grave, de aparición temprana durante los primeros 2 años de vida y potencialmente fatal, aunque tratable si se diagnostica de manera precoz. El cuadro clínico se caracteriza por un fallo hepático grave con hipoglucemia hipocetósica, encefalopatía, hipertransaminasemia, hiperamonemia, elevaciones séricas de CPK y la posible aparición de hepatomegalia transitoria y esteatosis hepática (síndrome de Reye). Otras manifestaciones clínicas que aparecen con frecuencia son encefalopatía, convulsiones, neuropatía periférica, distrés respiratorio y acidosis metabólica. Además, esta forma se asocia a problemas cardíacos que se manifiestan en forma de cardiomiopatía hipertrófica dilatada y en forma de arritmias y problemas de conducción que pueden producir muerte súbita en estos pacientes. Las crisis metabólicas se suelen desencadenar en situaciones de ayuno, en procesos febriles o tras la toma de determinados fármacos.

Forma neonatal: es la forma menos frecuente de la enfermedad, de presentación fatal durante el período neonatal. En algunos casos las primeras manifestaciones clínicas se pueden observar incluso intraútero por la presencia de dismorfias y displasias renales, así como del sistema nervioso central. Estos pacientes suelen presentar sintomatología desde el nacimiento o tras de los primeros días de vida.

En la deficiencia de CPT II existe una correlación genotipo-fenotipo bastante significativa, de manera que las variantes patológicas *missense* se asocian a la forma miopática adulta mientras que las mutaciones nulas, que producen una proteína truncada o una ausencia total de la misma, están asociadas a la forma neonatal. No obstante, algunas variantes patológicas se han asociado tanto a la forma adulta leve como a las formas graves infantil y

neonatal de la deficiencia de CPT II, sugiriendo la existencia de otros factores moduladores que dan lugar a una expresión variable entre individuos que comparten las mismas mutaciones, incluso dentro de una misma familia.

Diagnóstico bioquímico

En los pacientes con la forma miopática adulta, tras un análisis de sangre se pueden observar elevaciones séricas de CPK y de transaminasas (GOT/GPT), bien durante los ataques agudos o bien después de un ejercicio intenso o un período largo de ayuno. Estas elevaciones tienden a normalizarse una vez remitida la fase aguda, aunque pueden permanecer elevadas en un 10 % de los pacientes. A diferencia de la forma infantil/neonatal, en la forma adulta la hipoglucemia es menos frecuente, a pesar de que la cetogénesis puede llegar a estar muy disminuida.

En las formas graves infantil y neonatal, además de aumentos de CPK y de transaminasas, aparece hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica e hiperamonemia.

Estudios complementarios:

- Análisis de acilcarnitinas en suero o plasma mediante espectrometría de masas en tándem:

La deficiencia de CPT II presenta de manera característica una elevación sérica o plasmática de las acilcarnitinas de cadena larga (C12 a C18), destacando las elevaciones de C16 y C18:1. Además se observa una disminución de la concentración de carnitina libre (C0) tanto en suero/plasma como en músculo esquelético, aunque en la forma de presentación adulta estos niveles pueden ser normales.

- Estudio del perfil de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas: en los pacientes con CPT II, dicho perfil no presenta alteraciones específicas, aunque puede observarse una excreción elevada de ácidos dicarboxílicos de cadena larga, producto de la oxidación peroxisomal de ciertos ácidos grasos que no pueden seguir su oxidación mitocondrial.

- Estudio de la oxidación de palmitato en fibroblastos en cultivo obtenidos de biopsia de piel: Este método permite detectar cualquier defecto en la beta-oxidación mitocondrial así como los defectos del transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria. El método se basa en la valoración de las acilcarnitinas deuteradas producidas a partir de la oxidación de un sustrato, generalmente palmitato marcado con deuterio (C16-D31), de manera que el patrón de elevación de las acilcarnitinas deuteradas será característico de cada defecto enzimático. En el caso concreto del déficit de CPT II, se puede observar un aumento de las acilcarnitinas deuteradas de cadena larga. El nivel residual de la oxidación de los AGCL es la magnitud que mejor correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

- Estudio de la actividad enzimática de CPT II en músculo, linfocitos o fibroblastos: Las diferentes formas de presentación de esta enfermedad parecen estar también correlacionadas con las diferentes actividades residuales del enzima.

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento de esta enfermedad se basa principalmente en la prevención de las crisis agudas mediante un adecuado control dietético, limitación del ejercicio físico, así como de otros factores desencadenantes. El tratamiento puede variar en función de la forma de presentación y puede consistir en una o varias de las siguientes medidas:

- Instauración de una dieta alta en carbohidratos y baja en grasas que favorezca la glucólisis como mecanismo principal de obtención de energía. El objetivo principal es suministrar suficiente cantidad de glucosa al organismo para prevenir la lipólisis en el tejido adiposo.
- Evitar los ayunos prolongados y el ejercicio intenso para prevenir el catabolismo lipídico realizando ingestas frecuentes de alimentos y con aportes extra de carbohidratos antes y durante un ejercicio prolongado.
- Suplementación dietética con L-carnitina, promoviendo la conversión del exceso de los acil-CoA potencialmente tóxicos en acilcarnitinas.
- Suplementación dietética con triglicéridos de cadena media C8-C10 (MCT) los cuales, a diferencia de los de cadena larga, pueden entrar a la mitocondria por difusión a través de la membrana. De esta manera, los MCT proporcionan al organismo un sustrato adicional para la obtención de cuerpos cetónicos.
- Evitar fármacos desencadenantes de las crisis agudas como ácido valproico, ibuprofeno o diazepam en dosis altas.
- Posibilidad de diagnóstico prenatal en mujeres embarazadas con riesgo de descendencia afecta. En estos casos se puede realizar un estudio genético o un estudio de la actividad enzimática en vellosidad corial o en cultivo de amniocitos.

El seguimiento consiste en controles de periodicidad mínima anual para su monitorización y ajuste de la dieta o del tratamiento en caso de que fuese necesario.

BIBLIOGRAFÍA

Isackson PJ, Bennett MJ, Lichter-Konecki U, Willis M, Nyhan WL, Sutton VR, et al. CPT2 gene mutations resulting in lethal neonatal or severe infantile carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008 Aug;94(4):422–7.

Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Jun 26;1486(1):1–17.

Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest.* 2003 Nov;83(11):1543–54.

Vladutiu GD, Bennett MJ, Fisher NM, Smail D, Boriack R, Leddy J, et al. Phenotypic variability among first-degree relatives with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Muscle Nerve.* 2002 Oct;26(4):492–8.

Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2004 [cited 2015 May 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Noviembre 2015 (recibido para publicación Julio 2015).