

LL. Carrasco Marina*, J. Ramos Lizana*,
M. Vázquez López**, J.M. Garrote de
Marcos**, A. Arregui Sierra**,
B. Bornstein***, J. Arenas****

An Esp Pediatr 1996;44:67-69.

Mioglobinuria recurrente en una niña, por déficit de carnitín palmitil transferasa

Introducción

La mioglobinuria es el resultado de una necrosis muscular aguda. Sus consecuencias pueden llegar a ser dramáticas e incluso mortales, por necrosis tubular aguda, trastornos electro-líticos, arritmias cardíacas o insuficiencia respiratoria⁽¹⁾. Sus causas pueden ser exógenas como traumatismos, tóxicos o fiebre; o endógenas, entre las que se encuentran las distrofias musculares de Duchenne y Becker, la hipertermia maligna y varios defectos del metabolismo, la mayoría de los cuales han sido descritos en los últimos 20 años^(1,2).

La mioglobinuria recurrente en los niños es muy rara y pocas veces puede encontrarse un defecto enzimático concreto⁽¹⁾. Presentamos el caso de una niña, que desde los 5 años sufría episodios recidivantes de mioglobinuria, en la que se pudo demostrar un déficit parcial de la enzima carnitín palmitil transferasa II (CPTII) muscular y que cedieron tras la administración oral de L-carnitina.

Caso clínico

Niña de 11 años, segunda hija de matrimonio no consanguíneo, nacida de embarazo, parto y período neonatal normales, con desarrollo ponderoestatural y psicomotor también normales. A los 5 años comienza a presentar episodios recidivantes⁽¹²⁻¹⁴⁾ de vómitos, mialgias y orinas oscuras, sin alteración del nivel de conciencia, coincidiendo con infecciones banales. No había antecedentes familiares de patología muscular.

En uno de estos episodios acude a nuestro servicio. La talla y el peso estaban en el percentil 90; presentaba dolor a la presión de masas musculares, sin déficit de fuerza. El resto de la exploración neurológica y el fondo de ojo eran normales y no presentaba organomegalias. Los exámenes complementarios evidenciaron una glucemia y un pH sanguíneo normales, discreta leucocitosis, una GOT de 268 U/L, una GPT de 113 U/L y una CPK de 17.028 U/L (CK-MB: 492 U/L). El ácido láctico estaba en el límite alto de la normalidad: 19 mg/dl y el amonio elevado: 86 mmol/L. En orina se encontraron indicios de cuerpos cetónicos y mioglobinuria intensa (6.400 µg/L).

*Unidad de Neuropediatría. **Servicio de Pediatría, ***Servicio de Bioquímica. Hospital «Severo Ochoa». Leganés (Madrid). ****Servicio de Bioquímica, Hospital «Doce de Octubre». Madrid.

Correspondencia: LL. Carrasco Marina. Servicio de Pediatría, Hospital «Severo Ochoa», Avda. de Orellana, s/n. 28911 Leganés (Madrid).

Recibido: Marzo 1994

Aceptado: Septiembre 1994

El estudio de carnitina sérica durante el episodio demostró los siguientes valores: carnitina libre: 77,7 µmol/L (VN = 35,4-83,3), ésteres de carnitina de cadena corta: 9,48 µmol/L (VN = 0-8,6) y ésteres de carnitina de cadena larga: 9,4 µmol/L (VN = 0,8-3), según el método de Di Donato⁽³⁾.

El estudio de aminoácidos en sangre y orina fue normal.

Se realizó un test de ejercicio isquémico en antebrazo en el que se objetivó una elevación normal del ácido láctico y el amonio. Cuadros clínicos similares se repitieron coincidiendo con infecciones banales, con resultados muy parecidos en los estudios de laboratorio. Los síntomas desaparecían tras 10-12 horas de infusión IV de suero glucosado, restableciéndose los valores de CPK y desapareciendo la mioglobinuria de la orina.

El TAC craneal, EEG y ECG fueron normales. En el EMG intercrítico se objetivaron signos miopáticos inespecíficos. El estudio del músculo al microscopio óptico no evidenció aumento de lípidos, la arquitectura fascicular estaba conservada y con ATPasa a pH 9,4 se observó una buena diferenciación de las fibras I y II con ligero predominio de las primeras, así como signos de reinervación.

Se utilizó la reacción «Foward» descrita por Di Mauro y Di Mauro⁽⁴⁾ para determinar la actividad enzimática de la CPT II, objetivándose una deficiencia parcial del enzima en el músculo: 0,17 nmol/min/mg proteínas (valores de referencia = 0,23-0,33). También se estudió en el músculo la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria por técnicas fotométricas convencionales (expresadas en relación con la actividad de citrato sintetasa)⁽⁵⁾ que fueron normales:

Complejo I: NADH dehidrogenasa: 2.629,3 U/CS (valores de referencia = 1.161-4.429).

Complejo II: Succinato dehidrogenasa: 8,7 U/CS (valores de referencia = 4,1-24,5).

Complejo I + III: NADH citocromo C-reductasa, sensible a rotenona: 24,5 U/CS (valores de referencia = 19-85,2).

Complejo II + III: Succinato-citocromo C-reductasa: 5,1 U/CS (valores de referencia = 4,7-20,9).

Complejo IV: Citocromo C oxidasa: 75 U/CS (valores de referencia = 23,8-187,1).

Citrato sintetasa: 441,17 U/L (valores de referencia = 147,7-472).

El tratamiento con L-carnitina oral a dosis de 1,5 gramos/día hizo desaparecer los episodios y la paciente lleva 2 años asintomática.

Discusión

El mecanismo por el que ciertos déficits enzimáticos provocan mioglobinuria recidivante se ha puesto en relación con la escasez de energía que producen en la célula, comprometiendo su integridad^(1,6). Por ello los desencadenantes de los episodios son el ejercicio, el ayuno o las infecciones, situaciones en las que aumentan las necesidades de energía. En nuestra paciente el factor desencadenante habitual fueron las infecciones.

Los primeros déficits enzimáticos causantes de mioglobinuria recidivante que se describieron fueron la enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V (1959), debida al déficit de la enzima muscular miofosforilasa; y la enfermedad de Tarui o glucogenosis tipo VII (1967), debida al déficit de fosfofructoquinasa (FFK); pero en los últimos 20 años se ha demostrado que también pueden ser causa de mioglobinuria otros cuatro defectos del metabolismo de los hidratos de carbono: fosfoglicerato quinasa (FGK) y mutasa (FGM), lactato dehidrogenasa (LDH) y fosforilasa quinasa (FK), así como un defecto del metabolismo de las purinas: mioadenilato deaminasa (MAD), un defecto de la vía de las pentosas: glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G6PD) y tres defectos del metabolismo lipídico CPT, Acil-Co A dehidrogenasa de cadena corta y Acil-Co A dehidrogenasa de cadena larga, todos ellos de herencia autosómica recesiva, excepto el de FGK y G6PD que se transmiten ligados al cromosoma X^(1,2,7,8).

El test de ejercicio isquémico en antebrazo, que consiste en la cuantificación del lactato y amonio en condiciones basales y tras el ejercicio isquémico, demuestra una curva plana en el déficit de miofosforilasa o FFK y con muy leve aumento en el de FGK, FGM y LDH, mientras que en el sujeto normal el lactato aumenta 3-5 veces sobre la basal. En el déficit de MAD se observa ausencia de elevación del amonio sobre la basal tras el ejercicio isquémico. La CPK intercrítica suele ser normal en los defectos de CPT y elevada en las glucogenosis. En nuestra paciente la CPK intercrítica era normal y el test de ejercicio isquémico demostró un aumento correcto del láctico y el amonio, orientándonos hacia un defecto en el metabolismo lipídico, el más frecuente de los cuales es el déficit de CPT^(1,2).

La CPT controla el transporte de ácidos grasos de cadena larga (AGCL) a la mitocondria, contribuyendo, por tanto, a la homeostasis energética durante el ejercicio prolongado y durante el ayuno. Es un proceso complejo que precisa de la síntesis de acil-Co A a partir de AGCL en el citosol. La acil-Co A, después de atravesar la membrana externa mitocondrial, se combina con la carnitina a través de la CPT I (que reside en el lado interno de la membrana externa mitocondrial) para producir Co A y acilcarnitina. Esta última pasa al interior de la mitocondria donde la CPT II convierte acilcarnitina y Co A en acil-Co A y carnitina y los acil-Co A sufren la beta-oxidación y forman cuerpos cetónicos⁽⁹⁾.

Está aceptada la existencia de una forma «muscular» del déficit de CPT, caracterizada por episodios de mioglobinuria recurrente con o sin alteración de la cetogénesis, en la que se demuestra un defecto de la CPT II, tanto en músculo como en fi-

broblastos, con actividad de CPT I normal en fibroblastos y, otra forma «hepática», mucho más rara y de presentación exclusivamente infantil, en la que se demuestra deficiencia de CPT I, con actividad normal de CPT II en fibroblastos y actividad normal de CPT I y CPT II en músculo, que se caracteriza clínicamente por episodios de hipoglucemia hipocetósica sin mioglobinuria, desencadenados por el ayuno⁽¹⁰⁾. Este defecto de la cetogénesis que ocurre en el déficit de CPT I y de forma variable en el déficit de CPT II, es común a todos los defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos⁽¹¹⁾.

Se ha postulado que CPT I y CPT II pueden ser proteínas distintas, y que la CPT I existe en isoformas tisulares mientras que la CPT II, no^(10,12). Nuestra paciente presentaba un defecto de CPT en su presentación muscular (déficit de CPT II) que es la causa más frecuente de mioglobinuria recurrente hereditaria^(1,2) y afecta tanto a niños como a adultos aunque es mucho más frecuente en estos últimos. Recientemente se han descrito casos de déficit profundo de CPT II en niños muy pequeños en los que había afectación hepática, muscular, cerebral y cardíaca que clínicamente se manifestaban por convulsiones, coma, miocardiopatía y arritmias y bioquímicamente con hipoglucemia hipocetósica, aumento de las aminotransferasas hepáticas, déficit de carnitina en plasma y músculo y aumento de CPK^(9,13,14). Se ha relacionado la severidad de estos cuadros con el grado de acúmulo de acilcarnitinas de cadena larga, con capacidad arritmogénica⁽¹⁵⁾, el cual sería menor en los déficits de CPT II de presentación más tardía⁽⁹⁾, como la de nuestra paciente. En éstos normalmente no hay afectación miocárdica.

En general, los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos se asocian, por causas actualmente desconocidas, con bajas concentraciones plasmáticas de carnitina total (< 30 micromoles/L; normal = 40-60), con aumento de los ésteres de carnitina (acilcarnitina) y descenso de la carnitina libre, aunque en el déficit de CPT I la carnitina total puede ser normal o elevada. En éste, casi nada de carnitina es esterificada porque la transferencia de grupos acil de Co A a carnitina requiere la acción específica de la CPT I^(10,11). Nuestra paciente presentaba un aumento de los ésteres de carnitina de cadena larga, hallazgo habitual en los déficits de CPT II⁽¹¹⁾. El tratamiento con carnitina en el déficit de CPT ha tenido resultados variables. Su uso se basa en la hipótesis de que la carnitina, vía transesterificación, limita la concentración de intermediarios acil-Co A, potencialmente tóxicos. Además la esterificación de grupos acil a la carnitina libera Co A, un cofactor intracelular crítico⁽¹¹⁾. En nuestra paciente obtuvimos un magnífico resultado con el uso de 1,5 g/día de L-carnitina oral y la recomendación de evitar ayunos prolongados o realizar ejercicio intenso.

Bibliografía

- 1 Tein L, Di Mauro S, De Vivo DC. Recurrent childhood myoglobinuria. *Adv Pediatr* 1990;**37**:77-117.
- 2 Tonin P, Lewis P, Servidei S. Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 1990;**27**:181-185.
- 3 Di Donato S, Rimoldi M, Garavaglia B, Uziel G. Propionil carnitine

- excretion in propionic and methylmalonic acidurias: a cause of carnitine deficiency. *Clin Chim Acta* 1984;**139**:13-21.
- 4 Di Mauro S, Di Mauro PM. Muscle carnitine palmitoyl transferase deficiency and myoglobinuria. *Science* 1973;**182**:929-931.
 - 5 Di Mauro S, Servidei S, Zenani M, Di Rocco M, De Vivo DC, Di Donato S, Uziel G. Cytocromo C oxidase deficiency in Leigh syndrome. *Ann Neurol* 1987;**22**:498-506.
 - 6 Di Mauro S, Bresolin N, Papadimitriou A. Fuels for exercise clues from disorders of glycogen and lipid metabolism. En: Serratrice G et al. (eds). *Neuromuscular diseases*. New York. Raven Press, 1984; 45-50.
 - 7 Glasgow AM, Engel AG, Bier DM. Hypoglycemia, hepatic dysfunction, muscle weakness, cardiomyopathy, free carnitine deficiency and long-chain acylcarnitine excess responsible to medium chain triglyceride diet. *Pediatr Res* 1983;**17**:319-326.
 - 8 Tein I, De Vivo DC, Hale DE, Clarke JTR, Zinman H, Laxer R, Shore A, Di Mauro S. Short-chain L-3-Hydroxyacyl-Co A Dehydrogenase deficiency in muscle: a new cause for recurrent myoglobinuria and encephalopathy. *Ann Neurol* 1991;**30**:415-419.
 - 9 Hugh, Bove KE, Sukup S. Lethal neonatal multiorgan deficiency of carnitine palmitoyltransferase II. *N Engl J Med* 1991;**325**:1862-1864.
 - 10 Demaugre F, Bonnefont JP, Mitchel G. Hepatic and muscular presentation of carnitine palmitoyltransferase deficiency: two distinct entities. *Pediatr Res* 1988;**24**:308-311.
 - 11 Hale DE, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders: A new class of metabolic diseases. *J Pediatr* 1992;**121**:1-11.
 - 12 Demaugre F, Bonnefont JP, Capanec C. Immunocuantitative analysis of human carnitine palmitoyltransferase I and II defects. *Pediatr Res* 1990;**27**:497-500.
 - 13 Demaugre F, Bonnefont JP, Colonna M. Infantile form of carnitine palmitoyltransferase II deficiency with hepatomuscular symptoms and sudden death. *J Clin Invest* 1991;**87**:859-864.
 - 14 Elpeleg ON, Joseph A, Branski D. Recurrent metabolic decompensation in profound carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *J Pediatr* 1993;**122**:917-919.
 - 15 Skata K, Hayashi H, Kobayashi A. Mechanism of arrhythmias induced by palmitylcarnitine in guinea pig papillary muscle. *Cardiovasc Res* 1989;**23**:505-511.