

Caso Clínico

Déficit de carnitina palmitoil transferasa II: peculiaridades en su diagnóstico

D. GABALDÓN PASTOR, N. GORRÍA REDONDO, M. MONTESCLAROS HORTIGÜELA SAETA, D. CONEJO MORENO

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Burgos.

RESUMEN

Introducción. El déficit de carnitina palmitoil transferasa II (CPT-II) es la miopatía metabólica más frecuente causante de crisis recurrentes de rabdomiólisis en la infancia, especialmente después del ejercicio.

Caso clínico. Niño de 13 años que consulta por dolor muscular y orinas oscuras tras haber realizado ejercicio físico intenso. Como antecedentes personales destaca un episodio hace un año de similares características. Los hallazgos analíticos más relevantes fueron: CPK 283.400 UI/L [38-190], AST 4.178 UI/L [5-35], ALT 768 UI/L [5-26], LDH 4.100 UI/L [135-225] y mioglobulinuria 17.446 µg/24 horas, con resto de parámetros analíticos dentro de la normalidad. Se realiza estudio metabólico en sangre y orina incluyendo: ácidos orgánicos, carnitina, acilcarnitinas, piruvato y lactato sin hallazgos patológicos. Ante la alta sospecha clínica y a pesar de la normalidad del estudio metabólico, se solicita estudio del gen de la CPT-II, encontrando la mutación c338C>T en homocigosis en dicho gen, lo cual confirma el diagnóstico.

Conclusiones. El déficit de CPT-II es la causa más frecuente de rabdomiólisis recurrente en la infancia dentro de las miopatías metabólicas. Para su diagnóstico es fundamental una alta sospecha clínica. Los estudios que confirman el diagnóstico son el análisis genético o la medición de la actividad enzimática en músculo, a pesar de un estudio metabólico normal. Las medidas higiénico-dietéticas, evitando los periodos de ayuno y siguiendo una dieta rica en hidratos de carbono de absorción lenta permiten a estos niños llevar a cabo una vida normal.

Palabras clave: Adolescente; Déficit de carnitina palmitoil transferasa II; Ejercicio; Hipoglucemia; Hipocetosis; Miopatías metabólicas; Rabdomiólisis recurrente.

ABSTRACT

Introduction. Carnitine palmitoyl transferase II deficiency (CPT-II) is the most common inherited cause of recurrent episodes of rhabdomyolysis in childhood, especially after exertion.

Case report. 13 year-old child with dark urine and myalgia after prolonged exercise. His medical history included a similar event a year ago. The main laboratory findings were: CPK 283,400 IU / L [38-190], AST 4,178 IU / L [5-35], ALT 768 IU / L. [5-26], LDH 4100 IU / L [135-225] and myoglobinuria 17,446 µg / 24 hours. Metabolic study in plasma and urine was performed including: organic acids, carnitine, acylcarnitines, pyruvate and lactate without abnormal findings. Given the high clinical suspicion and despite normal metabolic study, study of gene CPT-II is requested showing c338C>T homozygous mutation which confirms the diagnosis.

Conclusions. CPT-II deficiency is the most common cause of recurrent episodes of rhabdomyolysis in childhood. High clinical suspicion is the main factor in the diagnostic process. Genetic analysis or enzyme activity measurement in muscle will confirm the diagnosis despite normal metabolic studies in plasma and urine. Treatment consists of nutritional modifications including avoidance of fasting and a high slow burning carbohydrates diet.

Correspondencia: David Gabaldón Pastor. C/ Fernán González, 22 4ª. 09003 Burgos.

Correo electrónico: davidgalbal@hotmail.es

© 2016 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Key words: Adolescent; Carnitine palmitoyl transferase II deficiency; Exercise; Hypoglycemia; Hypoketosis; Metabolic myopathies; Recurrent rhabdomyolysis..

INTRODUCCIÓN

Las miopatías metabólicas se producen por un déficit de producción de energía muscular secundaria a una alteración metabólica^[1]. Una de las vías metabólicas frecuentemente afectadas incluye al metabolismo de los lípidos, siendo el déficit de carnitina palmitoil transferasa II (CPT-II) la miopatía metabólica más frecuente causante de crisis recurrentes de rhabdomiólisis en la infancia, especialmente después del ejercicio.

La CPT-II es una enzima que convierte la carnitina en acilcarnitina para formar acil-CoA para ser este posteriormente oxidado en la matriz mitocondrial mediante la β -oxidación^[2].

El déficit de CPT-II es un trastorno autosómico recesivo y se divide en tres formas clínicas en función de la edad de debut y de la gravedad del cuadro. La variante más grave es la forma neonatal letal, seguida de la forma infantil severa y por último la forma miopática que afecta aproximadamente a los 2/3 de los pacientes con CPT-II.

Presentamos un caso de rhabdomiólisis secundario a déficit de CPT-II por su peculiaridad en el proceso diagnóstico así como una puesta al día en esta patología poco conocida.

CASO CLÍNICO

Niño de 13 años que acude al Servicio de Urgencias por dolor muscular y presencia de orinas oscuras tras haber realizado ejercicio físico intenso en las horas previas. Refiere antecedente de un episodio similar un año antes. En la exploración clínica presenta dolor a la palpación en abdomen y masas musculares, sin otros hallazgos de interés. Se realiza análisis de sangre, objetivándose: CPK 283.400 UI/L (38-90), AST 4.178 UI/L (5-35), ALT 768 UI/L (5-26), LDH 4.100 UI/L (135-225) y mioglobinuria 170.446 μ g/24 h, siendo el resto de parámetros analíticos normales.

Se ingresa en Servicio de Pediatría y se realiza estudio analítico con serologías infecciosas y perfil autoinmunitario, sin encontrar etiología causal.

Se completa el estudio con ecografía abdominal y test de isquemia con resultado normal. Además, se realiza estudio metabólico en sangre y orina incluyendo: ácidos orgánicos, piruvato, lactato, carnitina y acilcarnitinas, incluyendo C16 y C18:1, sin hallazgos patológicos.

Ante la alta sospecha clínica y a pesar de la normalidad del estudio metabólico, se solicita estudio del gen de la CPT-II, encontrando la mutación c.338C>T en homocigosis en dicho gen, lo cual provoca un cambio de aminoácido Ser-113Leu. Se completó el estudio mediante el análisis genético a los progenitores, siendo ambos portadores de la misma mutación.

DISCUSIÓN

Desde la primera descripción de la forma miopática, se han descrito en la literatura aproximadamente 300 casos. Se desconoce la prevalencia de la enfermedad pero probablemente esté infraestimada debido a que las manifestaciones clínicas son con frecuencia insidiosas y no conllevan deterioro clínico^[3].

Los pacientes afectados de esta enfermedad alternan periodos asintomáticos con episodios de mialgias, debilidad muscular u orinas oscuras especialmente tras ejercicio continuado más de 30 minutos. Clínica similar puede ser inducida por el ayuno prolongado, falta de sueño, exposición al frío, infecciones, fiebre o incluso alteraciones emocionales. Otros factores que pueden inducir rhabdomiólisis en estos pacientes son la anestesia general, el ibuprofeno y altas dosis de diazepam^[4]. Estos pacientes, a diferencia de aquellos con defectos del metabolismo de los carbohidratos, no desarrollan verdaderos calambres o contracturas y no experimentan el fenómeno de segundo aliento^[4].

La confirmación diagnóstica del déficit de CPT-II se realiza mediante estudio genético o medición de actividad enzimática en músculo. La biopsia muscular no se recomienda dado que muestra datos inespecíficos y es normal en los periodos asintomáticos.

En los últimos años la espectrometría de masas en tándem de acilcarnitinas en suero se ha establecido como test de *screening* inicial de la forma miopática leve; suelen elevarse en la mayor parte de los casos específicamente las acilcarnitinas C16 y C18:1^[5,6].

Sin embargo ante un resultado normal de estas, si la sospecha clínica es alta, se deberá continuar con estudio genético o medición de la actividad enzimática.

En cuanto al tratamiento, es importante seguir dietas ricas en carbohidratos de absorción lenta y evitar periodos largos de ayuno. En general se puede realizar ejercicio físico no prolongado, ingiriendo previamente hidratos de carbono^[4].

El pronóstico de la forma miopática es generalmente favorable y un tratamiento adecuado permite llevar a cabo una vida normal.

Por lo tanto, aunque el déficit de CPT-II es un trastorno poco conocido en la actualidad y por lo tanto está infradiagnosticado, una alta sospecha clínica será lo que nos conducirá a su diagnóstico definitivo mediante estudio genético o medición de la actividad enzimática, a pesar de un estudio metabólico normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 87.
2. Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009; 10: 97-121.
3. Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 Aug 27 [Updated 2014 May 15]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>
4. Darras BT. Metabolic myopathies caused by disorders of lipid and purine metabolism. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 02, 2016.)
5. Rettinger A, Gempel K, Hofmann S, Gerbitz KD, Bauer MF. Tandem mass spectrometric assay for the determination of carnitine palmitoyltransferase II activity in muscle tissue. *Anal Biochem.* 2002; 302: 246-51.
6. Gempel K, Kiechl S, Hofmann S, Lochmüller H, Kiechl-Kohlendorfer U, Willeit J, et al. Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25: 17-27.