

DIFICULTĂȚI DIAGNOSTICE ÎNTR-UN CAZ DE MIOPATIE DATORATĂ TULBURĂRILOR METABOLISMULUI LIPIDIC

DIAGNOSTICAL DIFFICULTIES IN A MYOPATHY CASE DUE TO A LIPID DISORDER

Dana Craiu¹, Adriana Albeanu², Rodica Mera³, Sanda Magureanu⁴

1 - Conf. Dr., UMF Carol Davila, Clinica Neurologie Pediatrică, Spital AI Obregia, București
 2 - Rezident Neurologie Pediatrică, Clinica Neurologie Pediatrică, Spital AI Obregia, București
 3 - Dr – Neurologie Pediatrică și Psihiatria Copilului și Adolescentului, LSM Târgu Mureș
 4 - Prof. Univ., Neurologie Pediatrică și Psihiatria Copilului și Adolescentului,
 Clinica Neurologie Pediatrică, Spital AI Obregia, București

Rezumat

Metabolismul carnitinei ca și cauză a unei miopatii cu depozite lipidice poate fi afectat la mai multe niveluri: fie este vorba despre o deficiență primară sau secundară de carnitină, fie este vorba despre o deficiență a enzimelor responsabile de transportul acizilor grași în mitocondrie.

Pacienta D.F, în vîrstă de 13 ani, se internează pentru evaluarea unor episoade de scădere a forței musculare predominant proximală, declanșate de eforturi ușoare, dar prelungite. În cursul acestor episoade, pacienta a prezentat valori crescute ale enzimelor musculare și EMG de tip miogen. Între episoade, pacienta era normală clinic. Nu s-au pus în evidență simptome sistemicе sau prezența mioglobinuriei.

Înțial biopsia musculară a evidențiat depozite lipidice, însă o analiză mai detaliată ulterioară a scos în evidență prezența fibrelor roșii zdrențuite și a unor anomalii mitocondriale.

Având în vedere datele clinice și paraclinice, diagnosticul cel mai probabil este de miopatie cu depozite lipidice, secundară unei afectări mitocondriale, prin tulburări ale metabolismului carnitinei.

Cuvinte cheie: miopatie cu depozite lipidice, simptome episodice, carnitină.

Abstract

Carnitine deficiency could be a cause of lypid storage myopathy. The deffect could be located at different levels: either there is a primary or secondary carnitine deficiency, or a defect of the enzymes responsible for fatty acids transportation inside mytocondria.

Patient D.F, 13 years old, was admitted for episodes of loose or diminished muscle strenght, with predominant proximal distribution, provoked by mild but prolonged physical effort. During episodes, elevated muscle enzymes and myogen type EMG where proved. Between episodes, there was normal clinical neurologic examination and normal enzymes and EMG. There were no systemic sympyomes or myoglobinuria.

Muscle biopsy revealed lypidic accumulation and detailed analysis showed red ragged fibers and mitochondrial abnormalities.

Considering clinical and paraclinical findings, the most probable diagnosis is lypid storage miopathy, secondary to a mitochondrial deffect, with carnitine deficiency.

Key words: lipid storage miopathy, episodic involvment, carnitine deficiency.

Introducere

Miopatiile legate de metabolismul lipidelor apar datorită existenței unor defecte ale oxidării acizilor grași și pot fi sistematizate în:

- sindroame ale deficiențelor de carnitină
- sindroame ale deficienței de carnitină

palmitoil-transferaze și ale translocazei carnitină-acilcarnitină = defectele de transport al acizilor grași liberi în mitocondrie,

- sindroame ale defectelor β-oxidării intramitocondriale.

Alături de β-oxidarea acizilor grași, pot

fi prezente și defecte ale lanțului respirator mitocondrial, care împreună reprezintă anomalii mitocondriale ce pot frecvent determina apariția semnelor de afectare musculară.

O delimitare netă a miopatiilor mitocondriale și a celor cu depozite lipidice este extrem de dificilă și vom încerca să exemplificăm acest lucru prin descrierea unui caz rar de miopatie cu depozite lipidice secundară unei afectări mitocondriale.

Prezentarea cazului Istoric

Pacienta în vîrstă de 13 ani, se internează pentru evaluarea unor episoade de scădere a forței musculare predominant proximală, aparent declanșate la eforturi ușoare, dar prelungite și niciodată asociate cu mialgii sau deficite senzoriale.

Antecedentele heredocolaterale și cele personale fiziologice nu au fost semnificative, cu excepția faptului că, părinții relatează că la vîrsta de 4-5 ani copilul cerea permanent în brațe, nu putea merge (putem presupune fatigabilitate la efort).

Debutul bolii este în urmă cu 5 ani cu episoade de palpiții și fatigabilitate la efort, cu durata de minute, frecvența de 1 episod/săptămână, apărute la interval de 6 luni. Pentru acestea pacienta s-a aflat în evidență Clinicii de Cardiologie Tg.Mures unde a primit tratament cu Nebilet 5 mg/zi pentru o perioada de 1 an.

Ulterior a apărut deficitul motor predominant la nivelul centurii pélvine și a membrelor inferioare cu caracter episodic asociat cu hiperlordoză, întreepisoade pacienta fiind normală din punct de vedere neurologic. De asemenea, în cursul episoadelor, pacienta prezinta valori crescute ale creatinkinazei și transaminazelor serice. (CK=904U/l, LDH=1229U/l TGO=142U/l, TGP=259U/l)

Examenul clinic

Examenul clinic general: hiperlordoză, picior scobit, echilibrată cardiovascular, digestive și renal.

Examenul neurologic: nervi craniieni

normali, cu excepția episoadelor de boală în care nu poate să mestece, să vorbească, deglutiție dificilă; ortostațunea și mersul posibile cu sprijin, mers instabil, pe vârfuri, nu poate urca scările, nu aleargă; forța musculară segmentară diminuată proximal, predominant la nivelul membrelor inferioare (nu face flexia gambei pe coapsă), dar și la nivelul membrelor superioare; ROT prezente la nivelul membrelor superioare, reflexe achiliene diminuate, reflexe rotuliene absente la membrele inferioare; absența tulburărilor trofice; hipotonie generalizată; examen psihic normal.

Examenele paraclinice

Hemoleucograma, glicemia, calcemie, ionograma serică sau urină normale; probele hepatice, enzimele musculare au prezentat valori crescute (TGO=292U/l, TGP=350U/l, CK=7543U/l, LDH=2517U/l); testele pentru mioglobinurie și testele imunologice au fost negative; Electromiograma (EMG) a arătat traseu miogen atât în cursul episoadelor, cât și intercritic; Vitezele de conducere nervoasă (VCN), sensitive și motorii au fost normale; EKG traseu normal, Ecocardiografia a relevat: cord de dimensiune normală, valve suple, fără anomalii de structură sau dinamică; examenul fundului de ochi a fost normal.

Biopsia musculară (dr. Alexianu) efectuată din mușchi cvadriceps drept a arătat:

- variabilitate moderată de talie a fibrelor;
- repartiția pe tipuri histoenzimatică a fibrelor – fără modificări specifice;
- imunohistochimic – toate proteinele investigate normal exprimate (distrofina, utrofina, merozina, sarcoglicanii, citocrom-oxidaza);
- microscopie electronică – unele fibre excesiv bogate în picături lipidice mari.

Colaborând datele clinice și paraclinice expuse până acum, se poate ridica suspiciunea diagnostică de miopatie metabolică. Aceasta impune efectuarea diagnosticului diferențial cu următoarele entități:

- Deficitul muscular proximal, prelungit asociat cu ROT diminuate sau absente apare în:

o Distrofia musculară – forma centurilor

care este exclusă prin lipsa afectării musculaturii faciale, absența tulburărilor trofice și a afectării cardiovasculare;

o Distrofilele musculare Duchenne, Becker care sunt excluse prin absența contracturilor musculare, a afectării faciale, cardiace sau sistemică și a retardului mintal;

o Miopatii inflamatorii care sunt excluse prin absența semnelor cutanate, a febrei, mialgiilor și a altor semne de afectare sistemică.

- Evoluția episodică a simptomatologiei clinice poate apărea în paralizia periodică care a fost exclusă însă prin valorile normale ale ionogramei serice.

Dacă însă considerăm ca și suspiciune diagnostică miopatia datorată tulburărilor metabolismului lipidic, aceasta impune diagnostic diferențial cu celelalte afecțiuni ce aparțin grupului mare al miopatiilor metabolice:

- Deficit muscular intermitent asociat cu intoleranța la efort și fenomene de tip "second-wind" apare in:

- o Glicogenoza tip V (boala Mc'Ardle) exclusă prin rezultatul biopsiei musculare;

- o Deficite enzimatiche rare de tipul deficitului de fosfofructokinaza musculară, fosforilatkinaza musculară și altele.

- Intoleranța la eforturi prelungite și/sau a jeunului fără fenomene de tip "second-wind" apare in:

- o Miopatiile datorate anomaliei ciclului carnitinei și β-oxidării intramitocondriale – diagnostic ce ramane valabil;

- o Deficitul de mioadenilat deaminază – exclusă prin rezultatul biopsiei musculare.

Având în vedere dificultățile diagnostice create, biopsia musculară a fost repetată la o clinică din Austria alături de o serie de alte investigații suplimentare cu următoarele rezultate:

1. Biopsia musculară a evidențiat din punct de vedere morfolologic o leziune miopatică. Variabilitate crescută a diametrelor fibrelor. În colorația Gomori-Trichome s-au identificat fibre roșii zdrențuite (red-ragged fibers). Studiile histobiochimice enzimatiche au evidențiat o largire a pattern-ului mitocondrial

sarcoplasmatic. S-a observat o colorație intensă a fibrelor musculare pentru SDH (succinat-dehidrogenază) și o diminuare a colorației pentru COX (citocrom-C oxidază). Colorația Sudan-Schwarz a evidențiat numeroase picaturi lipide în interiorul fibrelor musculare de tip I. Microscopia electronică a confirmat prezența picaturilor lipide și a evidențiat și importante modificări structurale ale mitocondriei.

2. Analiza biochimică a enzimelor din complexele respiratorii mitocondriale a evidențiat o activitate scăzută a enzimelor NADH-O₂-oxidoreductază, succinat-citocrom-C-oxidoreductază și citocrom-C-oxidază, ceea ce denotă defecte ale lanțurilor respiratorii I, II și III, dar și o activitate crescută a citratsintetazei, ceea ce denotă o propagare crescută a mitocondriilor în celulele musculare și se corelează cu rezultatul biopsiei musculare.

3. Deoarece biopsia musculară a arătat prezența fibrelor roșii zdrențuite, iar studiile de biochimie au sugerat deficiențe multiple ale complexelor enzimatici, asociere sugestivă pentru prezența mutațiilor ADNmt, s-au realizat și studii de genetică moleculară ale ADNmt pentru depistarea mutațiilor punctiforme sau a delețiilor majore ale acestuia. S-au testat următoarele afecțiuni:

- Miopatii cu mutații largi ale ADN mt
- Sindromul Kears-Sayre - single large mtDNA deletion;
- Large scale tandem mtDNA duplication;
- Miopatii cu mutații punctiforme ale AND mt
- Sindromul Leight;
- Sindromul Pearson;
- Sindromul Wolfram - forma mitochondrială;
- Miopatii cu mutații punctiforme ale genelor ARNm – fără afectare oculară
- Miopatii cu mutații punctiforme ale genelor ARNm – cu afectare oculară (Oftalmoplegia progresivă externă)

Nu s-au găsit modificări specifice pentru nici una din afecțiunile enumerate.

Tratament

Pacienta a primit tratament cu vitamină B1- 40mg/zi, vitamină B6 - 90mg/zi, vitamină B12 – 0,25mg/zi, carnitină 80mg/zi, în urma căruia simptomatologia s-a ameliorat semnificativ (pacienta merge fără suport, urcă scările, nu a mai prezentat evoluție clinică ondulantă – episoade de agravare).

Diagnostic pozitiv

Luând în considerare suspiciunea diagnostică clinică, rezultatele obținute după biopsia musculară și răspunsul terapeutic, considerăm că este vorba despre o miopatie cu depozite lipidice, secundară unei afectări mitocondriale, prin tulburări ale metabolismului carnitinei.

Considerații teoretice și discuții

Miopatiile cu depozite lipidice – defecte ale transportului mitocondrial

De la prima descriere a lui Engel și colab. în 1970, pe baza unei descrieri anatomo-patologice cu picături lipidice printre fibrele musculare de tip I, și până în prezent, au fost descrise numeroase entități biochimice în cadrul miopatiilor datorate tulburărilor metabolismului lipidic, toate având în comun un defect în utilizarea musculară a acizilor grași cu lanț lung.(1)

Carnitina (acid β -hidroxi- γ -trimetil aminobutiric) are rol de cofactor în transportul acizilor grași cu lanț lung din citosol în mitocondrii și de a împiedica acumularea intramitocondrială de acil-coenzimă A (protejând astfel celula de efectele destabilizatoare ale acestor substanțe).(2)

Principala sursă de carnitină este dieta (carne, pește), dar cantitatea ingerată printr-o dietă normală este insuficientă pentru a acoperi cerințele organismului. Astfel carnitina este sintetizată și în diferite țesuturi (ex. ficatul).(3)

Concentrația plasmatică totală de carnitină este cuprinsă între 40-60 μ mol/l, dintre care 70-90% este reprezentată de carnitina liberă (neesterificată)(3)

Deficiența de carnitină poate fi primară sau secundară.

- Deficiența primară de carnitină

Diagnosticul de deficiență primară de carnitină poate fi pus atunci când sunt îndeplinite următoarele criterii:

- Existența unor niveluri foarte scăzute ale carnitinei plasmatică sau tisulară
- Existența unei afectări secundare a oxidării acizilor grași datorită nivelurilor reduse de carnitină
- Absența unui defect primar al oxidării acizilor grași

• Ameliorare clinică la majoritatea pacienților cînd se restabilește nivelul carnitinei.(2)

Există trei forme diferite de deficiență primară de carnitină:

- Deficiența primară musculară de carnitină asociată cu miopatie lipidică (descrisă în 1973)
- Deficiența primară sistemică de carnitină asociată cu encefalopatie hepatică și miopatie (descrisă în 1975)
- Deficiența primară sistemică de carnitină asociată cu cardiomiopatie progresivă (descrisă în 1981)(2).

În cazul pacientei noastre, poate fi vorba despre o deficiență primară musculară de carnitină asociată cu miopatie lipidică, avînd ca și argumente tabloul clinic, depozitele lipidice la biopsia musculară, cât și răspunsul bun la tratamentul cu carnitină.

- Deficiența secundară de carnitină

Deficitul secundar de carnitină a fost descris în aciduri organice, la câțiva pacienți cu defecte ale lanțului respirator mitocondrial (putând fi și cazul pacientei noastre, însă lipsesc argumente de către tabloul clinic, depozitele lipidice la biopsia musculară, cât și răspunsul bun la tratamentul cu carnitină).

Un alt subgrup important al miopatiilor prin tulburări ale metabolismului lipidic este reprezentat de sindroamele cu deficiență a carnitin-palmitoil-transferazelor și a translocazei carnitină-acilcarnitină. Dintre acestea, în cazul pacientei noastre poate fi, mai mult decît sigur, vorba despre deficiență de carnitin-palmitoil-transferază II (CPT II).

Aceasta este o boală metabolică cu transmitere autosomal recesivă și semidominantă, cu mare variabilitate fenotipică, care duce la afectare musculară, manifestată prin semne musculare dinamice episodice, uneori și cu afectare sistemică. Investigațiile paraclinice efectuate de noi nu au scos însă în evidență prezența mioglobinuriei. Diagnosticul s-ar putea susține prin demonstrarea unei scăderi a activității CPT II în fibroblastii de cultură sau fibrele musculare(2).

Sindroamele defectelor β -oxidării intramitocondriale sunt afecțiuni cu transmitere autosomal recesivă și cuprind deficiențele următoarelor enzime ce sunt localizate în matricea mitocondrială: dehidrogenaza acil-CoA cu lanț scurt, mediu, lung și foarte lung, flavoproteina de transfer al electronilor, proteina trifuncțională. Frecvent ele pot imita deficiența primară musculară de carnitină. În majoritatea cazurilor, tabloul clinic cuprinde simptome sistemicе, care lipsesc în cazul nostru. De asemenea, aceste sindroame pot fi excluse numai după determinarea nivelurilor plasmaticе totale ale carnitinei, separarea esterilor plasmatici ai carnitinei și determinarea acizilor dicarboxilici urinari(2).

Citopatiile mitocondriale pot apărea atât prin defecte ale oxidării acizilor grași (ex. miopatiile prin tulburări ale metabolismului lipidic), cât și prin defecte ale fosforilării oxidative și defecte ale lanțului respirator. În cazul pacientei noastre, analiza biochimică a enzimelor din complexele respiratorii mitocondriale a evidențiat defecte ale lanțurilor I, II și III, însă lipsa asocierii unor defecte genetice caracteristice și a afectării sistemicе, exclude multe dintre miopatiile mitocondriale cu etiologii specifice.

Concluzii

Am considerat utilă prezentarea acestui caz datorită problemelelor de diagnostic pe care le pune, realizând în acest fel și o prezentare pe scurt a miopatiilor datorate tulburărilor metabolismului lipidic.

Biopsia musculară detine un rol cheie în elucidarea diagnosticului în acest caz,

precum și fiecare etapă a acesteia: analiza histochemicală, imunohistochemicală, biochimică și microscopia electronică.

Diagnosticul de certitudine în acest caz s-ar putea pune prin teste genetice ce se vor dezvolta în viitor și care ar putea confirma că este vorba de o nouă entitate clinică din cadrul miopatiilor mitocondriale.

Bibliografie

- 1. Engel WK, Vick NA, Glueck CJ, Levy RI.** A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism. *N Engl J Med* 1970;282:697-704.
- 2. Măgureanu Sanda și autorii.** Afecțiuni neuromusculare la sugar, copil și adolescent, Editura mediacala Amaltea, 2004, 863-873.
- 3. Menkes, JH.; Sarnat, HB.; Maria, BL.** *Child Neurology*, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 153-154
- 4. Champe, PC, Harvey RA, Biochemistry, 2nd edition**, Lippincott's Illustrated Reviews, Lippincott Williams&Wilkins; 1994.
- 5. Arpa J, Campos Y, Gutierrez-Molina M et al., Benign mitochondrial myopathy with decreases succinate cytochrome c reductase activity.** *Acta Neurol Scand*, 90:281-284, 1994.
- 6. Engel WK, Cunningham CG, Rapid examination of muscle tissue: an improved trichrome stain method for fresh-frozen biopsies sections.** *Neurology*, 1963, 13:919-923.
- 7. Vu TH, Sciacco M, Tanji K et al., Clinical manifestations of mitochondrial DNA depletion.** *Neurology*, 50:1783-1790, 1998
- 8. Watmough NJ, Birch-Machin MA, Bindoff A et al, Tissue-specific defects of complex I of the mitochondrial respiratory chain.** *Biochem Biophys Res Commun*, 160:623-627, 1989.
- 9. De Vivo DC, Hirano M, DiMauro S, Mitochondrial disorders.** In Moser H (ed): *Handbook of clinical neurology*, vol 22. Amsterdam Elsevier, 1996, 389-446.