- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.23.123 Thu, 25 Apr 2024, 03:51:18

Il "grande cuore" della carnitina

Valentina Gesuete, Luca Ragni, Fernando Maria Picchio

U.O. di Cardiologia Pediatrica e dell'Età Evolutiva, Università degli Studi, Bologna

Key words:
Cardiomyopathy; Carnitine; Heart failure.

Fat is the primary energy source for heart muscle. In the heart, carnitine is essential for normal fatty acid β-oxidation and even partial deficiency could lead to organ dysfunction. Dilated cardiomyopathy is one of the cardinal manifestations of carnitine deficiency in children.

We report the case of a female infant referred to our hospital at the age of 15 months with a 2-week history of dyspnea. She presented signs and symptoms of congestive heart failure. Severe cardiomegaly was seen on chest radiographs, while the echocardiogram showed a dilated and hypokinetic left ventricle with depressed systolic function, decreased fractional shortening and ejection fraction, and left atrial enlargement. Laboratory investigations showed carnitine deficiency. She needed intravenous inotropic support in association with conventional heart failure therapy.

Treatment with L-carnitine was started as soon as the samples for laboratory testing were taken. Cardiac function clearly and rapidly improved while on treatment.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (9): 703-705)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 21 gennaio 2010; nuova stesura il 22 febbraio 2010; accettato il 24 febbraio 2010.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Valentina Gesuete

Via Sardegna, 2
40139 Bologna
E-mail:
valegesuete@hotmail.it

Introduzione

I lipidi costituiscono un'importante fonte di energia per il cuore. Nel muscolo cardiaco, la carnitina è essenziale per una normale β-ossidazione degli acidi grassi ed anche un deficit parziale può portare a disfunzione d'organo.

La cardiomiopatia dilatativa pediatrica è una condizione rara ma seria e spesso minacciosa per la vita. Caratterizzata da dilatazione della camera ventricolare sinistra e da disfunzione sistolica, esita generalmente nello scompenso cardiaco congestizio. Tale malattia del miocardio, inoltre, è eterogenea dal punto di vista eziologico.

La cardiomiopatia dilatativa secondaria a deficit di carnitina è una forma rara ma trattabile di cardiomiopatia ad eziologia metabolica.

Riportiamo il caso di una bambina di 15 mesi affetta da cardiomiopatia dilatativa secondaria a deficit di carnitina con ripristino della funzione contrattile ventricolare sinistra grazie a supplementi di carnitina in associazione alla terapia antiscompenso.

Caso clinico

V.A. è nata a termine da genitori non consanguinei ed in buona salute, con punteggi Apgar pari a 9 e 10 ad 1 e a 5 min, peso alla nascita di 2.98 kg e buon adattamento neonatale.

All'età di 15 mesi è giunta alla nostra osservazione con una storia clinica di dispnea e difficoltà alimentari perduranti da 2 settimane.

All'esame obiettivo, la piccola appariva febbrile, irritabile, tachicardica (145 b/min) e presentava soffio cardiaco pansistolico (2/6 L) con ritmo di galoppo ed epatomegalia (fegato palpabile ad 1 cm dall'arcata costale). L'ECG documentava tachicardia sinusale con asse QRS nella norma (+70°), ipertrofia ventricolare sinistra con alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare. La radiografia del torace mostrava marcata cardiomegalia. Lo studio ecocardiografico rilevava ventricolo sinistro dilatato ed ipocinetico con frazione di eiezione pari al 20%, diametro telediastolico ventricolare sinistro di 51 mm alla morfometria M-mode, ridotta frazione di accorciamento. L'eco-Doppler evidenziava insufficienza mitralica di grado severo con marcata dilatazione dell'atrio sinistro. Gli esami di laboratorio mostravano ipoglicemia (53 mg/dl) e solo tracce di corpi chetonici nelle urine. Ulteriori esami rilevavano iperammoniemia (96 μmol/l), rialzo delle transaminasi (GOT 50 U/ml), anemia ipocromica microcitica (emoglobina 10.7 g/dl, volume corpuscolare medio 77.3 fL, ematocrito 30.1%) ed indici di citolisi (latticodeidrogenasi 628 U/l).

Al fine di individuare l'eziologia, sono stati eseguiti approfondimenti diagnostici tra cui prelievi di sangue e raccolta di urina per indagini metaboliche e la biopsia endomiocardica. Lo *screening* metabolico, costituito da valutazione dello stato redox, aminoacidemia quantitativa, dosaggio della carnitina e delle acetilcarnitine, degli acidi organici ed oligosaccaridi urinari, ha permesso di individuare un severo deficit del livello plasmatico di carnitina

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.23.123 Thu, 25 Apr 2024, 03:51:18

(C0 4.59 μmol/l, range normalità 14.50-50.40 μmol/l) e delle acilcarnitine a catena corta (C2 1.9 μmol/l, range normalità 5.34-18.01 μmol/l).

Inoltre, l'esame ultrastrutturale del campione bioptico miocardico ha documentato un quadro compatibile con alterazioni di tipo dismetabolico con incremento dei vacuoli lipidici mentre l'indagine molecolare eseguita mediante *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* per la ricerca di alcuni genomi virali a RNA è risultata negativa.

Alla luce del quadro clinico, laboratoristico e strumentale è stata posta diagnosi di cardiomiopatia dilatativa da deficit primario di carnitina.

È stato necessario ricorrere a terapia infusionale con inotropi in associazione alla convenzionale terapia antiscompenso (diuretici, β-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). In più, è stata intrapresa terapia sostitutiva con L-carnitina (100 mg/kg/die) per via orale con significativo miglioramento clinico ed iniziale miglioramento strumentale.

Attualmente, all'età di 4 anni, la piccola è in ottime condizioni di salute, presenta un buon accrescimento staturo-ponderale nonché sviluppo psicomotorio nella norma. Il quadro ecocardiografico è pressoché normalizzato (buona funzione contrattile ventricolare sinistra con frazione di eiezione pari al 60%, diametro telediastolico ventricolare sinistro di 37 mm alla morfometria M-mode, insufficienza mitralica minima).

Durante il follow-up il livello di carnitina sierica si è mantenuto nel range di normalità grazie ad un giusto adeguamento della terapia con L-carnitina.

Discussione

La cardiomiopatia dilatativa, caratterizzata da dilatazione e riduzione della contrattilità del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli, è un'importante causa di morbilità, mortalità e frequente indicazione al trapianto nel paziente pediatrico[1].

Secondo recenti studi epidemiologici, l'incidenza stimata è di 0.34-0.58 casi per 100 000 bambini/anno, con tassi che sono da 8 a 12 volte più alti nei neonati rispetto ai bambini più grandi[2].

La cardiomiopatia dilatativa da deficit primario di carnitina è una forma rara ma trattabile di cardiomiopatia ad eziologia metabolica. La β-ossidazione degli acidi grassi rappresenta la principale fonte energetica per il muscolo cardiaco. Risorse meno importanti sono rappresentate dal glucosio e dal lattato. La carnitina è una sostanza naturale ottenuta in parte dalla dieta ed in parte dalla sintesi endogena a livello dei reni, fegato e cervello. Si distinguono due tipi principali di deficit di carnitina: quello primitivo, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzato da un'incidenza compresa tra 1:40000 e 1:12 0000 neonati e quello secondario, generalmente da scarso apporto dietetico, ma anche da ridotto assorbimento (come nella fibrosi cistica) o da eccessiva perdita (come nella dialisi o nella sindrome di Fanconi)[3,4].

Gli organi maggiormente colpiti sono il cuore, il fegato, il muscolo scheletrico ed il cervello. I segni ed i sintomi sono la conseguenza di deplezione energetica. Infatti, la deplezione di energia per i processi metabolici nei tessuti acidi grassi-dipendenti (cuore, muscolo scheletrico e fegato) porta a cardiomiopatia, miopatia e disfunzione epatica[5].

Il deficit primario di carnitina può presentarsi con disfunzione miocardica e/o con quadro dismetabolico; quest'ultimo è più frequente entro i 2 anni di età[6].

La deplezione di glucosio, così come di corpi chetonici in associazione ad iperammoniemia, comporta alterazioni neurologiche. Subito dopo la nascita, gli acidi grassi liberi sono mobilizzati dai depositi di tessuto adiposo e i lipidi divengono la fonte metabolica principale per il neonato. Ciò spiega perché la maggior parte dei pazienti diviene sintomatica nel periodo neonatale[5].

Il quadro laboratoristico del deficit primario di carnitina è caratterizzato da: ipoglicemia, iperammoniemia, ipochetosi, ridotti livelli plasmatici di carnitina, rialzo delle transaminasi e della creatinchinasi, ridotti livelli di acilcarnitine ed aciduria dicarbossilica aspecifica[6,7].

La biopsia muscolare evidenzia alterazioni aspecifiche di tipo miopatico, accumulo di lipidi, presenza di fibre (come *ragged red fibers*) citocromo-ossidasi negative[8]. La biopsia cutanea conferma la diagnosi con il rilievo di ridotto trasporto di carnitina in coltura di fibroblasti[9].

È noto da tempo il ruolo della carnitina nello sviluppo della cardiomiopatia, più spesso dilatativa, nel paziente pediatrico ed è altrettanto riconosciuta l'importanza di un trattamento sostitutivo repentino nel ripristino della funzione ventricolare[10-18]. Meno chiara, invece, è questa relazione nel paziente adulto[3].

Oltre alla cardiomiopatia, la nostra paziente presentava anemia ipocromica microcitica. In letteratura[10,17,19], è riportata l'associazione di anemia e deficit di carnitina. D'altra parte, si sa che la carnitina risulta implicata anche nel metabolismo dei globuli rossi: essa stabilizza la membrana plasmatica e ne aumenta la resistenza osmotica. L'anemia può, pertanto, essere considerata un'ulteriore manifestazione di un deficit di carnitina.

Alla luce di quanto affermato, possiamo concludere che la cardiomiopatia dilatativa pediatrica rappresenta tuttora una malattia ad esito molto spesso infausto. Il deficit primario di carnitina può essere responsabile di una forma trattabile di cardiomiopatia dilatativa con buona prognosi a lungo termine. Data la rapida e severa evoluzione della malattia e la risposta positiva alla somministrazione per tutta la vita di L-carnitina, la diagnosi precoce è necessaria per iniziare l'adeguato trattamento prima che si instauri il danno d'organo irreversibile[6].

Per questo motivo, riteniamo che l'esordio in età pediatrica di una cardiomiopatia debba sempre essere sospettata come espressione di una malattia sistemica. A tal proposito, a nostro avviso, è indicato sottoporre tutti i bambini con cardiomiopatia ad uno *screening* metabolico completo, per escludere cause potenzialmente reversibili della patologia stessa.

Riassunto

I lipidi costituiscono un'importante fonte di energia per il cuore. Nel muscolo cardiaco, la carnitina è essenziale per una normale β-ossidazione degli acidi grassi ed anche un deficit parziale può portare a disfunzione d'organo. La cardiomiopatia dilatativa è una delle principali manifestazioni di deficit di carnitina nel bambino.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.23.123 Thu, 25 Apr 2024, 03:51:18

Riportiamo il caso di una bambina di 15 mesi giunta alla nostra osservazione con una storia clinica di dispnea perdurante da 2 settimane. La piccola presentava segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio. La radiografia del torace mostrava marcata cardiomegalia. Lo studio ecocardiografico documentava ventricolo sinistro dilatato ed ipocinetico con depressa funzione sistolica, ridotte frazione di accorciamento e frazione di eiezione ed atrio sinistro dilatato. Gli esami di laboratorio evidenziavano un deficit di carnitina. È stato necessario ricorrere a terapia infusionale con inotropi in associazione alla convenzionale terapia antiscompenso.

L'integrazione di L-carnitina è stata iniziata per via orale subito dopo l'esecuzione degli esami ematici. La funzione cardiaca è migliorata rapidamente.

Parole chiave: Cardiomiopatia; Carnitina; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA 2006; 296: 1867-76.
2. Cox GF, Sleeper LA, Lowe AM, et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. Pediatrics 2006; 118: 1519-31.
3. Amat di San Filippo C, Taylor MR, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. Mol Genet Metab 2008; 94: 162-6.
4. Helton E, Darragh R, Francis P, et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role of L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. Pediatrics 2000; 105: 1260-70.
5. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. Mol Aspects Med 2004; 25: 521-32.
6. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142C: 77-85.
7. Angelini C, Federico A, Reichmann H, Lombes A, Chinnery P, Turnbull D. Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders. Eur J Neurol 2006; 13: 923-9.
8. Lev D, Nissenkorn A, Leshinsky-Silver E, et al. Clinical presentations of mitochondrial cardiomyopathies. Pediatr Cardiol 2004; 25: 443-50.
9. Cano A, Ovaert C, Vianey-Saban C, Chabrol B. Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia. Pediatr Cardiol 2008; 29: 163-5.
10. Winter SC, Buist NR. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. Am Heart J 2000; 139 (2 Pt 3): S63-S69.
11. Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJ, Hutchinson HT, Hogue R, Shug A. Plasma carnitine deficiency: clinical observations in 51 pediatric patients. Am J Dis Child 1987; 141: 660-5.
12. Winter S, Jue K, Prochazka J, et al. The role of L-carnitine in pediatric cardiomyopathy. J Child Neurol 1995; 10 (Suppl 2): S45-S51.
13. Waber LJ, Valle D, Neill C, DiMauro S, Shug A. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. J Pediatr 1982; 101: 700-5.
14. Tripp ME, Shug AL. Plasma carnitine concentrations in cardiomyopathy patients. Biochem Med 1984; 32: 199-206.
15. Ino T, Sherwood WG, Benson LN, Wilson GJ, Freedom RM, Rowe RD. Cardiac manifestations in disorders of fat and carnitine metabolism in infancy. J Am Coll Cardiol 1988; 11: 1301-8.
16. Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cadiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. Am J Cardiol 1990; 65: 755-60.
17. Tein I, De Vivo DC, Bierman F, et al. Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine-responsive cardiomyopathy. Pediatr Res 1990; 28: 247-55.
18. Kothari SS, Sharma M. L-carnitine in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. Indian Heart J 1998; 50: 59-61.
19. Evangeliou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit - when supplementation is necessary? Curr Pharm Biotechnol 2003; 4: 211-9.