

Deficit di Carnitin-Palmitoil Transferasi di tipo 2: una rara causa di insufficienza renale acuta da rabdomiolisi

Nefrologo in corsia

Francesco Detomaso¹, Vito Pepe¹, Francesca Partipilo¹, Giuseppe Gernone¹

1 UOSVD di Nefrologia e Dialisi ASL Bari. Sede Direzionale: Osp. "S. Maria degli Angeli" Putignano

Corrispondenza a:

Giuseppe Gernone
UOSVD Nefrologia e Dialisi, Ospedale Putignano, Via Cappuccini 7,
700170 Putignano, Italia
Tel/Fax 0804050823-842 Cell. 3470377382
E-mail: g.ger@libero.it



Giuseppe Gernone

ABSTRACT

I disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi sono errori congeniti del metabolismo. Una delle possibili alterazioni comporta il fallimento del trasporto carnitin-based degli acidi grassi a catena lunga nei mitocondri, necessario per il metabolismo muscolare in caso di sforzo fisico prolungato. Sono state descritte tre forme di deficit di Carnitin-Palmitoil Transferasi di tipo 2 (CPT2): una forma miopatica, una forma infantile grave ed una forma neonatale. Il quadro clinico è caratterizzato da attacchi ricorrenti di rabdomiolisi, dolori muscolari e affaticamento, secondari di solito a un esercizio fisico protratto e a volte aggravati da eventi intercorrenti. Gli episodi di rabdomiolisi si associano ad un aumento significativo della creatinfosfochinasi e della mioglobinuria e possono risultare in insufficienza renale acuta (IRA). I pazienti sono di norma asintomatici nei periodi intercorrenti. Pertanto nei casi di IRA da rabdomiolisi insorta dopo intensa attività fisica è necessario ricercare anche la presenza di miopatie metaboliche da deficit enzimatico.

PAROLE CHIAVE: deficit CPT2, rabdomiolisi, insufficienza renale acuta

Background

La rabdomiolisi può determinare quadri clinici differenti: dalla dismissione subclinica degli enzimi muscolari fino all'Insufficienza Renale Acuta (IRA). Ciò può associarsi a Crush Syndrome, ma in più dell'80% dei casi è presente una causa farmacologica; non vanno dimenticate possibili alterazioni strutturali o disordini metabolici ereditari delle cellule muscolari. Uno di questi è il deficit di Carnitin-Palmitoil Transferasi di tipo 2 (CPT2), anomalia ereditaria autosomica recessiva dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA), necessari per il metabolismo muscolare in caso di sforzo fisico prolungato [1]. Si tratta di errori innati del metabolismo che portano al fallimento del trasporto carnitin-based degli acidi grassi nei mitocondri. La membrana mitocondriale non è permeabile agli acidi grassi a catena lunga ed è quindi necessario un processo multi-step perché questi composti vengano utilizzati dai mitocondri. Gli acidi grassi a catena lunga vengono prima attivati dalla acil-CoA sintetasi; sono successivamente collegati alla carnitina dall'enzima carnitina-palmitoil transferasi 1 (CPT1), situata sul lato interno della membrana mitocondriale esterna. La forma acilcarnitina dell'acido grasso a catena lunga viene quindi trasferita attraverso le membrane mitocondriali interne dalla traslocasi. La forma acilcarnitina dell'acido grasso a catena lunga viene riconvertita in derivato acil-CoA libero e carnitina dalla carnitina-palmitoil transferasi 2 (CPT2), sul lato interno della membrana mitocondriale interna. Una volta che la carnitina viene rilasciata, il derivato acil-CoA a catena lunga entra nella via della beta-ossidazione (Figura 1).

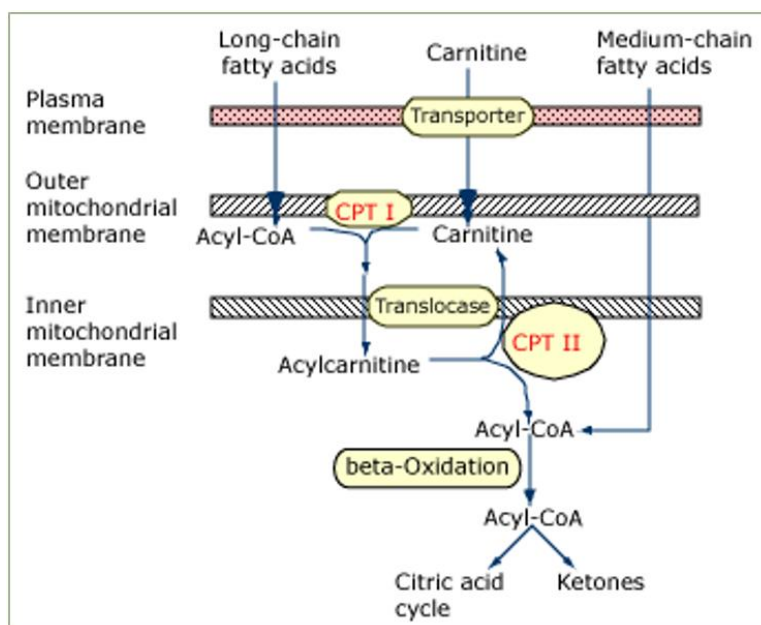


Fig. 1: Metabolismo degli acidi grassi a catena lunga

Tali disturbi inficiano la produzione di energia e determinano presentazioni cliniche ampiamente variabili che vanno da una malattia con esordio adolescenziale o adulto caratterizzata da ipotonia lieve fino alla miopatia, alla cardiomiopatia, alla rabdomiolisi, all'insufficienza epatica e alla degenerazione retinica, o addirittura alla morte improvvisa nei neonati [2].

Il gene mappa sul cromosoma 1p32 cioè sul braccio corto (p) del cromosoma 1 nella posizione 32.3 (Figura 2).

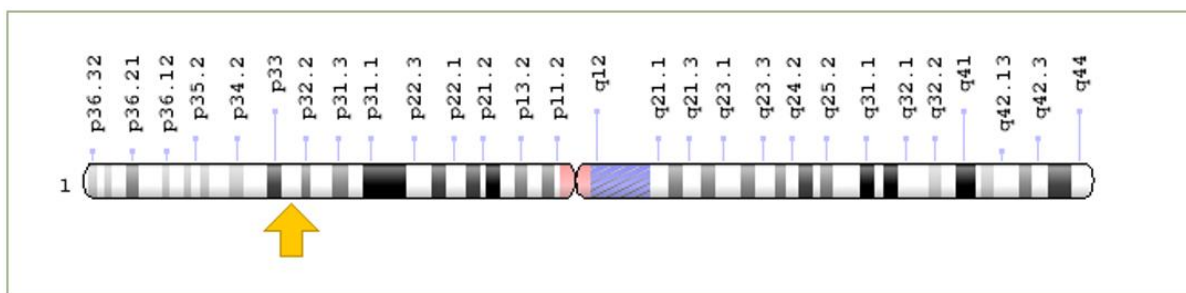


Fig. 2: Localizzazione del gene CPT2 sul cromosoma 1: braccio corto (p) in posizione 32.3

I due difetti genetici più comuni, S113L e R503C, possono causare la malattia anche negli eterozigoti [3].

Riportiamo di seguito un caso di rabdomiolisi con IRA conseguente a deficit di CPT2.

Materiali e Metodi

Descriviamo il caso di un paziente maschio di 24 anni. Dopo intensa attività fisica si è registrata la comparsa di dolori muscolari diffusi, urine scure, oliguria, nausea e vomito. I test sull'assunzione di farmaci, alcool e droghe risultavano negativi; sono stati inoltre riferiti precedenti episodi di mialgie ed emissione di urine scure dopo sforzi fisici. All'ingresso, il paziente si mostrava moderatamente disidratato, con IRA (creatinina 12,3 mg/dl) e rabdomiolisi (CPK 27200 U/l, mioglobina 8465 ng/ml), ma senza gravi alterazioni degli elettroliti e dell'equilibrio acido base.

Si notava una pronta ripresa della diuresi a seguito dell'idratazione con soluzione salina (1 l/h circa). Avveniva poi un progressivo miglioramento della funzionalità renale dopo dieci giorni di ricovero e terapia idratante. Alla dimissione si registravano i seguenti valori: creatinina 0.9 mg/dl, CPK 320 U/l, mioglobina 121 ng/ml. In seguito all'ipotesi di miopatia geneticamente trasmessa dovuta a cause metaboliche, sono state avviate indagini molecolari sul gene CPT2 nonché una biopsia muscolare. Queste ultime hanno confermato la diagnosi, ed evidenziato una "omozigosi per la mutazione patogena Ser113Leu".

Discussione

Poiché la membrana mitocondriale non è permeabile agli LCFA è necessario un processo a più stadi affinché tali composti possano essere metabolizzati nei mitocondri. La carnitina è essenziale per il trasporto degli LCFA attraverso le membrane mitocondriali esterna ed interna fino alla matrice mitocondriale, dove ha luogo l'ossidazione degli acidi grassi e la sintesi di ATP. L'enzima CPT2 è una seconda transferasi che contribuisce al trasferimento degli LCFA verso il mitocondrio, catalizzando la reazione $\text{acylcarnitina} + \text{CoA} / \text{acyl-CoA} + \text{carnitina}$ che rimuove la carnitina dal grasso a catena lunga acil-CoA. Il deficit di CPT2 interrompe il ciclo della carnitina. Questa fonte energetica è necessaria per il metabolismo muscolare nel caso di esercizio fisico prolungato, generalmente superiore ai 30 minuti, dopo la deplezione delle riserve di glicogeno. Non si riscontra, invece, alcuna riduzione nella tolleranza all'esercizio fisico isometrico di breve durata, anche intenso.

La ridotta produzione di energia può portare, oltre che a dolore e debolezza muscolare, anche ad ipoglicemia con *ipoketonemia*. Gli acidi grassi a catena lunga possono accumularsi nelle cellule e danneggiare il fegato, il cuore e i muscoli.

Sono state descritte 3 forme di deficit di CPT2: letale neonatale (6% dei casi), associata ad alcuni

dismorfismi (ad es. displasia cistica renale), forma infantile grave (8% dei casi), forma miopatica ad esordio tardivo (86% dei casi), che si presenta nella seconda o terza decade di vita con intolleranza all'esercizio fisico e attacchi di rabdomiolisi, che possono portare all'insufficienza renale e alla morte [4–5]. I pazienti sono asintomatici nei periodi intercorrenti tra gli episodi di rabdomiolisi. La malattia è più comune nei maschi e potrebbe essere legata ad una maggiore predisposizione all'esercizio fisico prolungato.

La diagnosi è confermata mediante il sequenziamento del gene CPT2 [6] di cui sono state dimostrate più di 70 mutazioni che consistono per lo più in sostituzioni aminoacidiche o piccole delezioni; tipicamente, le mutazioni che portano ad attività enzimatica estremamente ridotta causano le forme più gravi di deficit di CPT2, ossia la forma neonatale letale e la forma grave epatocardiomuscolare infantile. La più comune mutazione del gene CPT2 sostituisce la Serina con la Leucina in posizione 113 (Ser113Leu o S113L) e rappresenta circa il 60% delle mutazioni che causano la forma miopatica del deficit.

Le manifestazioni cliniche possono essere indotte anche dal digiuno, dall'esposizione al freddo, dalle infezioni virali, dalla febbre, o addirittura da disturbi emotivi. Altri fattori che possono indurre la rabdomiolisi sono l'anestesia generale e l'assunzione di dosi elevate di ibuprofene o di diazepam.

Gli episodi di rabdomiolisi possono risultare in IRA nel 8-25% dei casi. Raramente, come nel caso in esame, si rende necessaria la dialisi.

In termini di diagnosi differenziale, bisogna tenere presente la malattia di McArdle, la distrofia muscolare di Duchenne, il deficit di citocromo C ossidasi, e la rabdomiolisi da eccesso di esercizio fisico, nonché infezioni, reazioni autoimmuni o sindromi da neurolettici; per le forme neonatali e infantili, invece, il deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi (CACT) e il deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga.

La prevenzione primaria prevede l'assunzione di pasti frequenti (il digiuno non deve mai essere superiore alle 12 ore), ad alto contenuto di carboidrati (circa il 60%) e a basso contenuto (25-30%) di grassi a catena lunga (olio di arachidi, di oliva, di girasole). Si consiglia di integrare con proteine (15%) e con oli ricchi di trigliceridi a media catena (MCT) quali olio di cocco, olio di palma, latte o burro [7] per fornire un substrato per la beta-ossidazione, dato che gli acidi grassi a catena media possono entrare direttamente nei mitocondri e aggirare così il blocco dell'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga. Si raccomanda anche l'assunzione di carboidrati supplementari prima dell'esercizio fisico, che deve essere comunque limitato, e di evitare i fattori di rischio noti come l'esposizione al freddo [8]. Questi interventi prevengono i dolori muscolari e la rabdomiolisi.

Ci sono controversie sull'utilità della supplementazione orale di carnitina (da 100 a 200 mg/kg/die) in quanto non è stato dimostrato alcun beneficio legato all'integrazione a lungo termine della carnitina [7] nei pazienti con disturbo dell'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga. Tale supplementazione può essere considerata se viene rilevata una carenza secondaria di carnitina.

La prevenzione secondaria riguarda, come nel nostro caso, le lesioni acute del rene indotte da eme (IRA). È necessaria una precoce e aggressiva infusione con 1-2 l/h di salina isotonica in tutti i pazienti con rabdomiolisi e valori di CPK >5000 U/L, allo scopo di mantenere una diuresi di circa 200-300 ml/h.

La prognosi della forma miopatica del deficit di CPT2 è solitamente favorevole.

In conclusione si raccomanda di ricercare anche la presenza di miopatie metaboliche da deficit enzimatico nei casi di IRA da rabdomiolisi insorta dopo intensa attività fisica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ* 2003 Jul 19; 327(7407):115-6.
<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7407.115>
2. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 2002; 64:477-502.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.082201.154705>
3. Rafay MF, Murphy EG, McGarry JD, Kaufmann P, DiMauro S, Tein I. Clinical and biochemical heterogeneity in an Italian family with CPT II deficiency due to Ser 113 Leu mutation. *Can J Neurol Sci* 2005; 32(3):316-20.
<https://doi.org/10.1017/S0317167100004194>
4. Tobon A. Metabolic myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2013 Dec; 19(6 Muscle Disease):1571-97.
<https://doi.org/10.1212/01.CON.0000440660.41675.06>
5. 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(2):77-85.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30087>
6. Wieser T, Deschauer M, Olek K, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology* 2003; 60(8):1351-3.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055901.58642.48>
7. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inher Metab Dis* 2009; 32(4):498-505. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1126-8>
8. Ørngreen MC, Ejstrup R, Vissing J. Effect of diet on exercise tolerance in carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Neurology* 2003; 61(4):559-61.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000078195.05396.20>