

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Marcelo de Souza Fragoso Sant'Ana  
Taynara Caroline Alves Pereira Diniz  
Ysadora Mayume Bacelar Kashiwabara**

**DEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DE CARNITINA:  
relato de caso e revisão de literatura**

**IPATINGA-MG**

**2019**

**Marcelo de Souza Fragoso Sant'Ana**  
**Taynara Caroline Alves Pereira Diniz**  
**Ysadora Mayume Bacelar Kashiwabara**

**DEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DE CARNITINA:**  
**relato de caso e revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Analina Furtado Valadão  
Coorientadora: Dr<sup>a</sup> Ellen White Rodrigues Bacelar Almeida

**IPATINGA-MG**

**2019**

## DEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DE CARNITINA: relato de caso e revisão de literatura

Marcelo de Souza Fragoso Sant'Ana<sup>1</sup>; Taynara Caroline Alves Pereira Diniz<sup>1</sup>;  
Ysadora Mayume Bacelar Kashiwabara<sup>1</sup>; Ellen White Rodrigues Bacelar Almeida<sup>2</sup> &  
Analina Furtado Valadão<sup>3</sup>

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Médica neurologista pediátrica do Hospital Márcio Cunha, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora.
3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora.

### Resumo

**Introdução:** A Deficiência Primária de Carnitina (DPC) é uma desordem genética, autossômica recessiva, envolvendo a beta oxidação dos ácidos graxos, em que há baixa concentração sanguínea e intracelular de carnitina, resultando no comprometimento de energia para o organismo. É causada por variantes heterozigóticas ou homozigóticas no gene SLC22A5 do cromossomo 5q23.3 que codifica o transportador de cátions orgânicos tipo 2 (OCTN2), fundamental no transporte de carnitina por meio da membrana celular. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente portador de DPC submetido ao tratamento de reposição oral de carnitina, assim como descrever suas manifestações clínicas e a evolução do quadro junto a uma breve revisão de literatura. **Relato do caso:** Adolescente, masculino, 16 anos, faioderma. Nascido pós-termo, sem complicações e/ou intercorrências. Aos 6 meses de idade, iniciou quadro de dispnéia com piora progressiva e déficit pômbero-estatural, motivo pelo qual a mãe procurou assistência médica, sendo diagnosticado e tratado como Bronquite. Aos 7 meses, apresentou piora do estado geral, evoluindo com abaulamento torácico, dispnéia intensa, disfagia, hipotonia global e gemência durante o sono. Foi submetido a uma nova avaliação clínica e diagnosticado com cardiomiopatia dilatada por ecodopplercardiograma. Seguiu com acompanhamento da cardiologia, realizando terapia medicamentosa, porém não apresentou melhora significativa da condição manifestada. Devido a piora clínica, importante déficit pondero-estatural, hipotonia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor associado a história familiar de irmão falecido portador de cardiopatia, foi realizada investigação de erros inatos do metabolismo por meio de uma triagem neonatal ampliada constatando DPC. Iniciou tratamento com L-carnitina 100mg/kg/dia, obtendo melhora progressiva de todos os sintomas e normalização da função cardíaca. Com o uso correto da medicação, apresenta uma vida normal com discretas limitações em relação à prática de atividades físicas. **Conclusão:** Em vista do relato, percebe-se a necessidade dos profissionais de saúde incluírem os distúrbios de beta oxidação dos ácidos graxos, especialmente a DPC dentre as hipóteses diagnósticas diante de um quadro clínico de miocardiopatia dilatada e hipotonia global, para que, assim, sejam evitados óbitos infantis, aparentemente de etiologia desconhecida. O diagnóstico e tratamento precoces são necessários para boa qualidade de vida, melhora clínica do paciente e prognóstico da doença.

**Palavras-chave:** Carnitina. Oxidação de ácidos graxos. Cardiomiopatia dilatada. Hipotonia muscular.

## Introdução

A deficiência primária de carnitina (DPC) é uma desordem genética autossômica recessiva, caracterizada pela oxidação deficiente dos ácidos graxos. É causada por variantes heterozigóticas ou homozigóticas no gene SLC22A5 do cromossomo 5q23.3 que codifica o transportador de cátions orgânicos tipo 2 (OCTN2), fundamental no transporte de carnitina pela membrana celular. Os defeitos nesse transportador levam ao comprometimento do transporte de carnitina, o que resulta perda urinária, baixos níveis séricos e diminuição do acúmulo intracelular dessa molécula. Além disso, a falta de carnitina leva ao prejuízo da capacidade de produção de energia pelos indivíduos sobretudo nos períodos de estresse metabólico (FRIGENI et al., 2017; LAHROUCHI et al., 2017).

A prevalência exata da doença é desconhecida e varia entre as diferentes etnias. Em relação à incidência, também existe variabilidade com uma frequência de aproximadamente 1: 40.000 recém-nascidos no Japão, 1: 37.000–1: 100.000 recém-nascidos na Austrália e 1: 142.000 nos EUA. A maior incidência de DPC (1: 300) está nas Ilhas Faroe, um arquipélago no Atlântico Norte que permaneceu geograficamente isolado por muitos séculos, em que 5% da população é portadora de um alelo anormal. Dados do Brasil ainda são desconhecidos (OLPIN, 2014; FRIGENI et al., 2017; KONG et al., 2019).

A apresentação clínica varia de acordo com a idade de início da doença e com o envolvimento dos órgãos, podendo o paciente ser assintomático ou apresentar cardiomiopatia com grande risco de morte. Geralmente, no princípio da infância, os indivíduos manifestam uma descompensação metabólica, com episódios de hipoglicemia hipocetótica, hepatomegalia, elevação de transaminases e encefalopatia hepática. Mais tardiamente, por volta de quatro anos de idade, a sintomatologia é caracterizada por fraqueza muscular, cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica e insuficiência cardíaca congestiva (LAHROUCHI et al., 2017; KONG et al., 2019).

Em relação ao diagnóstico, pode ser feito pela dosagem dos níveis plasmáticos de carnitina (muito baixos, geralmente  $<5 \mu\text{M}$ , podendo ser maiores em recém-nascidos), da diminuição da reabsorção urinária de carnitina, confirmada por estudos de transporte em fibroblastos ou teste de DNA. Ainda, pode ser detectada por triagem neonatal (LONGO, 2016).

O tratamento da DPC consiste na reposição oral ou infusão intravenosa de L-carnitina. O tratamento endovenoso é destinado a pacientes gravemente doentes, que têm impossibilidade de administração oral. Ademais, os portadores dessa patologia possuem um excelente prognóstico diante do tratamento (LONGO, 2016; SUN; WANG; JIANG, 2017; KNOTTNERUS et al., 2018).

Diante do exposto, este estudo objetiva relatar o caso de um adolescente do sexo masculino portador de DPC submetido ao tratamento com reposição oral de carnitina, além de explanar a evolução clínica desse paciente, em conjunto a uma revisão dos dados presentes na literatura acerca desse distúrbio do metabolismo.

## **Método**

Trata-se de uma pesquisa descritiva de relato de caso de um paciente adolescente do gênero masculino, faioderma, diagnosticado com Deficiência Primária de Carnitina, no primeiro ano de vida.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPUnileste/MG), sob o parecer de número CAAE – 76179617.9.0000.5095.

O acesso aos dados obtidos na cópia do prontuário médico e aos resultados dos exames complementares a seguir, ecodopplercardiograma, ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografia de tórax, triagem neonatal ampliada, ácidos orgânicos na urina pelo método cromatografia de gases/espectrometria de massa, hemograma, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), dosagem sérica de amônia, aldolase, creatinofosfoquinase (CK) sérica, ácido láctico – lactato sérico, glicemia de jejum, urinálise e coprologia, realizados pelo adolescente desde a infância foram devidamente autorizados pelos responsáveis por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento.

Todos os dados obtidos foram comparados com informações científicas publicadas em livros e periódicos.

Para a pesquisa de informações científicas, foram utilizados os bancos de dados PubMed e SciELO, além do acesso a livros e sites de referência em genética. Os descritores mais significativos foram carnitine, primary carnitin e deficiency. Foram priorizadas publicações dos anos 2015 a 2019.

O apêndice A contempla um quadro contendo a lista das revistas científicas utilizadas no presente artigo com as suas respectivas classificações de acordo com a Plataforma Sucupira – Qualis periódicos.

### **Relato do caso**

No presente artigo, relata-se o caso de um adolescente do sexo masculino, nascido em julho de 2001 em uma cidade do interior de Minas Gerais. A gravidez, embora aceita pela mãe, não foi planejada e desejada. Realizou o pré-natal completo, sem nenhuma intercorrência. Mãe fez uso de ácido fólico, sulfato ferroso e vitaminas por tempo adequado, além de tomar todas as vacinas preconizadas. Nega etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas e/ou medicamentos durante a gestação.

Segundo relato da mãe, o bebê nasceu pós-termo com 42 semanas, parto cesariano devido à ausência de contrações, sem nenhuma complicação e/ou intercorrência, pesando 3.335 g, 51,6 cm de comprimento, perímetro cefálico de 36,5 cm, torácico de 33,6 cm e abdominal de 32 cm, todos os valores dentro da normalidade. Chorou logo ao nascer e não necessitou de reanimação ou medicamentos. Ficou em alojamento conjunto, recebendo alta junto à mãe. Não há relato de icterícia, regurgitações e cianose. Os testes básicos de triagem neonatal para pesquisa de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias e fibrose cística não apresentaram alterações. Aleitamento materno exclusivo por 40 dias com posterior introdução de fórmulas infantis de acordo com a idade, frutas aos 4 meses e papinha no 5º mês.

Com 42 dias de vida, o lactente foi levado ao hospital de referência da cidade, pois apresentava febre alta e choro constante. Após cessar a febre e obter melhora parcial dos sintomas, recebeu alta com diagnóstico de infecção. No mesmo dia, foi readmitido e internado por outro pediatra que, quando ciente da informação de que o irmão faleceu aos 11 meses com cardiomiopatia dilatada de etiologia desconhecida, decidiu investigar tal patologia no paciente. Foi realizada punção lombar, radiografia de tórax, ecodopplercardiograma que apresentaram resultados dentro da normalidade.

Até o 5º mês, o lactente apresentava-se previamente hígido. Aos 6 meses de idade iniciou quadro de dispneia com piora progressiva, motivo pelo qual a mãe

procurou atendimento na Unidade de Saúde, sendo diagnosticado e tratado como Bronquite.

Aos 7 meses, apresentava tórax abaulado, dispneia intensa, diminuição do tônus muscular, gemência durante o sono e disfagia. Radiografia de tórax evidenciou aumento da área cardíaca, demonstrado pela Figura 1. O eletrocardiograma demonstrou taquicardia sinusal com provável sobrecarga do ventrículo esquerdo (VE), e o ecodopplercardiograma revelou quadro de cardiomiopatia dilatada grave com fração de ejeção de 27%. Seguiu com acompanhamento da cardiologia, realizando ecocardiograma semanal e terapia medicamentosa com Digoxina, Furosemida e Captopril, não apresentando melhora da condição manifestada.

Figura 1 - Aumento da área cardíaca



Fonte: Os autores (2002).

Posteriormente, evoluiu com piora dos sintomas descritos, perda ponderal e pneumonias recorrentes, o que ocasionou internações constantes. Aos 9 meses, procurou atendimento na neurologia infantil devido à intensificação da hipotonia. Ao exame físico apresentou hipotonia global, hipotrofia, reflexos profundos em membros superiores e inferiores hipoativos, peso de 7080 g e estatura de 74,5 cm, sendo 8735 g e 73,6 cm o peso e estatura ideais para a idade, respectivamente.

Diante do quadro clínico e da história familiar, foram realizados diversos exames, dentre eles a triagem neonatal ampliada com resultado sugestivo de

Deficiência Primária de Carnitina. A radiografia de tórax evidenciou aumento global da área cardíaca predominando o aumento do ventrículo esquerdo, abaulamento anterior do esterno, aumento do calibre dos vasos hilares e seios costofrênicos livres, como evidenciado na Figura 2. O hemograma revelou anemia normocítica e normocrômica, com anisocitose. A análise de ácidos orgânicos na urina pelo método cromatografia de gases/espectrometria de massa, TGO, TGP, dosagem sérica de amônia, aldolase, CK sérica, ácido láctico – lactato sérico, glicemia de jejum, urinálise e coprologia não apresentou alterações.

Figura 2 - Aumento global da área cardíaca predominando o aumento do ventrículo esquerdo



Fonte: Os autores (2002)

Iniciou-se a terapêutica com Levocarnin, medicamento indicado para suplementação de L-carnitina em pacientes que apresentam deficiência, na dosagem de 100mg/kg/dia dividida em três tomadas, obtendo melhora já nas primeiras semanas de tratamento.

Aos 11 meses, refez o exame de triagem neonatal ampliada que apresentou teor muito baixo de carnitina livre e total, ratificando o diagnóstico de Deficiência Primária no transportador de Carnitina. Foi mantido o Levocarnin e o acompanhamento multidisciplinar.

Com 1 ano e 12 dias, já apresentava um peso de 9500 g (peso ideal: 9935 g) redução dos medicamentos prescritos pelo cardiologista e melhora no desenvolvimento neuropsicomotor. Ecodopplercardiograma demonstrou moderada dilatação e hipocinesia difusa do VE, moderado comprometimento da função sistólica do VE, porém melhora significativa da função.



Com 1 ano e 6 meses, retornou à consulta com peso adequado para a idade, melhora progressiva do desenvolvimento neuropsicomotor e ecodopplercardiograma dentro da normalidade. Passados 3 meses, lactente apresentou episódio de infecção das vias aéreas superiores e radiografia de tórax evidenciou aumento de área cardíaca, necessitando aumentar a dose do Levocarnin. A dose foi ajustada conforme aumento do peso, mantendo a dosagem de 100mg/kg/dia.

Ficou evidente o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; entretanto, após a introdução da terapia com L-carnitina e seguimento regular com o médico assistente, fisioterapia, fonoaudiologia e nutricionista houve uma melhora progressiva com redução significativa das limitações existentes. Com a medicação correta e o acompanhamento médico regular, manteve-se controlado até os 9 anos de idade.

Aos 9 anos e 3 meses, queixava-se de fadiga, dispneia e dor lombar, visto que ficou um tempo sem a medicação, devido dificuldade financeira enfrentada pela família. Além disso, apresentava episódios de repetição de infecção da orofaringe. Dessa forma foi feito o ajuste da dose conforme o peso. Até a adolescência não há relatos de intercorrências.

Aos 16 anos, após resultado normal do ecodopplercardiograma, paciente interrompeu a medicação por conta própria durante 5 meses. Nesse período, relata dispneia intensa aos pequenos esforços, pirose, hipotensão, tontura, visão turva e desmaios frequentes. Exame de imagem evidenciou hipertrofia de VE. Imediatamente houve retorno da medicação para alívio e melhora do quadro, além de orientações sobre o uso contínuo da medicação e acompanhamento com a psicologia.

O paciente não pratica atividade física, pois sente muita fadiga e dispneia mesmo com o uso correto da medicação. Queixa ainda quedas recorrentes sem causa aparente desde os 3 anos de idade.

Atualmente, faz uso apenas da L-carnitina 1750 mg, 46 mL/dia dividido em duas tomadas. Quando em uso correto da medicação, apresenta uma vida normal, com pequenas limitações.

## Revisão da literatura

### Carnitina

A L-carnitina, segundo denominação da IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) (3R)-3-hidroxi-4-(trimetilazaniil) butanoato, é uma pequena molécula solúvel em água que age na transferência e reservatório de grupos acil. Desenvolve importantes funções metabólicas no organismo, contribuindo para oxidação de ácidos graxos e disponibilidade energética para diversos tecidos corporais. Estima-se que suas concentrações fisiológicas atinjam aproximadamente 300 mg/Kg, sendo 98% intracelular (MACHADO, 2015; ADEVA-ANDANY et al., 2017; FIELDING et al., 2018).

Segundo Machado (2015), a molécula, disponível naturalmente, pode ser obtida por via exógena, principalmente pela ingestão de alimentos de origem animal como carnes e leite, ou por via endógena por meio da biossíntese (ALGHAMDI et al., 2018).

A biossíntese da L-carnitina não foi completamente elucidada, mas tem como principal substrato o 6-N-trimetil-lisina, obtido da degradação de proteínas e interação com S-adenosil metionina, sendo os aminoácidos essenciais lisina e metionina as bases dessa molécula. Os principais sítios da síntese são o fígado, os rins e o cérebro (ADEVA-ANDANY et al., 2017; ALGHAMDI et al., 2018; FIELDING et al., 2018).

Após sua síntese, a L-carnitina é transportada para diferentes tecidos e, juntamente com seus ésteres, se distribui de maneira não uniforme, estando presente em maiores concentrações nos que mais utilizam ácidos graxos como substratos energéticos, sendo os principais o músculo cardíaco e esquelético (MACHADO, 2015; ADEVA-ANDANY et al., 2017; FIELDING et al., 2018).

A principal função biológica da carnitina é o transporte de ácidos graxos de cadeia longa para a matriz mitocondrial, onde esses ácidos sofrerão  $\beta$ -oxidação, constituindo importante papel no metabolismo energético de diferentes tecidos (MACHADO, 2015; ADEVA-ANDANY et al., 2017; ALGHAMDI et al., 2018 et al., 2018; KONG, et al., 2019).

Mais recentemente foram esclarecidas outras importantes funções orgânicas, dentre elas o efeito antioxidante na redução da formação de peróxido de hidrogênio por oxidação lipídica, controle de níveis de acil-CoA e estimulação do metabolismo não oxidante dos açúcares, aumentando a tolerância à glicose (MACHADO, 2015; BADRASAWI et al., 2016; ADEVA-ANDANY et al., 2017).

Além disso, outros pesquisadores têm sugerido outras funções e benefícios da carnitina. Fielding et al. (2018) sugerem que a suplementação com L-carnitina em indivíduos saudáveis tem contribuído para recuperação dos músculos após exercícios e manutenção da massa muscular ao longo dos anos.

### **Oxidação dos ácidos graxos**

A conversão de ácidos graxos a acetil-CoA pela oxidação é um meio importante para disponibilidade energética em variados tecidos, sendo importantes exemplos o coração e o fígado, que extraem dessa via cerca de 80% da energia necessária. É por esse processo metabólico, também, que são produzidos os corpos cetônicos pelos hepatócitos, utilizados por diferentes tecidos, dentre estes o encefálico, onde se transformam em importante fonte de energia em situações de baixa disponibilidade glicêmica, como jejuns prolongados (NELSON; COX, 2013).

Os ácidos graxos de cadeia longa presentes no plasma entram na célula com o auxílio de proteínas de membrana transportadoras de ácidos graxos, que possuem também atividade de acil-CoA sintetase, levando à rápida formação de acil-CoA graxos após a entrada na célula (HOUTEN; WANDERS, 2010 *apud* CECATTO, 2016, p.13).

Nessa nova forma, são utilizados para formação de diversos constituintes celulares e macromoléculas como fosfolípidios, triglicerídeos e ésteres de colesterol ou serem encaminhados para a  $\beta$ -oxidação no interior das mitocôndrias, que possuem membrana impermeável a estes acil-CoA graxos, fazendo-se necessária a conjugação com a carnitina por meio da carnitina palmitoil transferase I (CPT I), presente na membrana mitocondrial externa, onde ocorre a conversão a acil-carnitinas que conseguem atravessar a membrana por um transportador de carnitina/acilcarnitina (CT). Na matriz mitocondrial, as acilcarnitinas são reversamente convertidas a acil-CoA graxos auxiliadas pela carnitina palmitoil

transferase II (CPT II), ocorrendo também a regeneração da carnitina (VOCKLEY et al., 2014; KNOTTNERUS et al., 2018; DEMARQUOY; DEMARQUOY, 2019).

Ainda, de acordo com Cecatto (2016), a  $\beta$ -oxidação dos acil-CoA graxos libera a cada ciclo um NADH, um FADH<sub>2</sub> e um acetil-CoA, que é oxidado em tecidos como muscular cardíaco e esquelético, no ciclo do ácido tricarboxílico (conhecido como Ciclo de Krebs), a CO<sub>2</sub> e água. No fígado, em algumas condições, acontece a conversão a corpos cetônicos que são distribuídos por todo o organismo para utilização em situações de estresse catabólico. FADH<sub>2</sub> e NADH são utilizados como moléculas atuantes na cadeia transportadora de elétrons. Cada ciclo de  $\beta$ -oxidação envolve quatro reações enzimáticas: acil-CoA desidrogenase, 2-enoil-CoA hidratase, L-3-hidriacilCoA desidrogenase e 3-cetoacil-CoA tiolase.

### **Deficiências de carnitina**

Tem-se um defeito no metabolismo da carnitina quando algum processo envolvido em sua biossíntese, seu transporte para o interior das células ou em suas funções enzimáticas está prejudicado (MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; ADEVA-ANDANY et al., 2017).

Deficiências de carnitina ocorrem quando a oferta da substância está aquém do necessário para manutenção das funções fisiológicas. Tal situação pode estar relacionada à ingestão insuficiente de carnitina ou de substratos para sua biossíntese, síntese endógena prejudicada por dano hepático, por exemplo, ou por defeito em seu metabolismo, sendo esta última o principal fator etiológico e relacionado com alterações genéticas (AGNETTI et al., 2013; APCDG-DMR, 2016).

Levam a insuficiências de metabolização de ácidos graxos, acarretando déficit na produção energética pelo Ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa, defeito sintético dos corpos cetônicos, culminando em hipoglicemia severa, principalmente em situações de estresse metabólico, além de acúmulo excessivo de compostos com potencial tóxico como escórias nitrogenadas (amônia, ureia e ácido úrico) (JUN et al., 2016; WANG et al., 2018).

A deficiência primária de carnitina é causada por mutações em genes que codificam proteínas responsáveis pelo transporte da carnitina para o meio intracelular, presente de forma mais concentrada em células de tecidos que mais

utilizam o metabolismo de ácidos graxos como importante substrato energético (FRIGENI et al., 2017; SUN; WANG; JIANG, 2017).

As deficiências secundárias da carnitina têm sua causa em outras desordens metabólicas que não seu transporte para o interior das células. Alguns já descritos na literatura foram a deficiência na carnitina-palmitoiltransferase I (CPT 1), translocase e carnitina-palmitoiltransferase II (CPT 2). A falha em cada uma dessas enzimas culmina na apresentação de um fenótipo específico, como apresentado no Quadro 1 (DLE, 2010; RAMAKRISHNAN; PETRI JR, 2017; DEMARQUOY; DEMARQUOY, 2019).

Quadro 1: Fenótipos observados nos distúrbios do ciclo da carnitina.

<b>Deficiência enzimática</b>	<b>Fenótipo</b>
Carnitina-palmitoil transferase I (CPT I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglicemia hipocetótica;</li> </ul>
Carnitina-palmitoiltransferase II (CPT II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia neonatal com hipoglicemia (morte na 1ª semana de vida);</li> <li>• Hipoglicemia hipocetótica durante ou após o 1º ano de vida;</li> <li>• Rabdomiólise do adulto.</li> </ul>
Translocase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia hipertrófica com hipoglicemia hipocetótica;</li> </ul>
Transportador de Carnitina (CT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia dilatada;</li> <li>• Hipoglicemia hipocetótica;</li> <li>• Miopatia esquelética;</li> </ul>

Fonte: Adaptado de DLE MEDICINA LABORATORIAL, 2010

## **Deficiência primária de carnitina**

A deficiência primária de carnitina é uma das principais desordens da oxidação dos ácidos graxos, devido à dificuldade do transporte de carnitina para o interior das células. Geralmente, apresenta-se no início da infância por meio de uma cardiomiopatia, muitas vezes associada à hipotonia, retardo de crescimento, fraqueza, convulsões ou coma hipoglicêmico e hipocetótico recorrente. É importante ressaltar o caráter potencialmente fatal e deletério no desenvolvimento

neuropsicomotor dos indivíduos acometidos (OLPIN, 2014; DESWAL et al., 2016; FRIGENI et al., 2017; SUN; WANG; JIANG, 2017).

Após sua biossíntese ou captação exógena, a carnitina é transportada por via sérica para os tecidos onde é mais utilizada, notoriamente tecido muscular esquelético, cardíaco, renal e hepático, nos quais é transportada para o interior das células por meio dos transportadores orgânicos cátion/carnitina, ou OCTN (organic cation/carnitine transporter), presentes em suas membranas plasmáticas, cujo principal representante é o OCTN2 (MACHADO, 2015; JUN et al., 2016; ADEVA-ANDANY et al., 2017).

A DPC é causada por mutações no gene SLC22A5, responsável pela codificação dos transportadores OCTN2, levando à ausência destes na membrana plasmática das células ou à disfunção dos existentes, culminando com incapacidade de transporte da carnitina para o meio intracelular; além disso, devido à ausência de OCTN2 também nos rins, não se consegue reabsorver a molécula, levando a grande perda urinária (ADEVA-ANDANY et al., 2017; FRIGENI et al., 2017; LAHROUCHI et al., 2017; MADSEN et al, 2018).

Como a principal função da carnitina é carrear os ácidos graxos longos obtidos para as mitocôndrias, sua deficiência ocasiona incapacidade de utilização de grande parte dos triglicerídeos como potencial energético, levando, assim, à hipoglicemia e ao acúmulo de lípidos no fígado, nos músculos e no coração (MACHADO, 2015; NORD, 2015; ADEVA-ANDANY et al., 2017).

A DPC é herdada como um traço genético autossômico recessivo. Esse tipo de doença genética ocorre quando o indivíduo herda duas cópias de um gene anormal para a mesma característica, um de cada progenitor. Caso uma pessoa herde um gene normal e um gene mutado, o indivíduo será um portador da doença, mas não manifestará os sintomas. O risco de dois pais portadores transmitirem o gene alterado e ter uma criança afetada é de 25% a cada gravidez. Já a probabilidade de terem um filho que é portador como os pais é de 50%, enquanto a chance de uma criança receber genes normais de ambos os progenitores é de 25%. Vale ressaltar que o risco é o mesmo para homens e mulheres (MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; NORD, 2015; DESWAL et al., 2016; SUN; WANG; JIANG, 2017).

## Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas da DPC são inespecíficos e variam dentre os portadores. Acometem inicialmente os tecidos que utilizam os ácidos graxos como fonte essencial de energia, como coração, fígado e sistema nervoso central; neste as manifestações ocorrem principalmente pela falta de substrato para a formação de corpos cetônicos utilizados em períodos de estresse metabólico (LAHROUCHI et al., 2017; GRIZZO, 2017; SUN; WANG; JIANG, 2017; KNOTTNERUS et al., 2018).

Surgem no início da infância, geralmente com episódios de descompensação metabólica, principalmente hipoglicemia e hipocetonemia, muitas vezes identificadas durante síncope, quadros convulsivos ou rebaixamento do estado geral. Mas também podem surgir em crianças mais velhas, por volta de 4 anos de idade, com apresentações de problemas musculares e cardíacos (ADEVA-ANDANY et al., 2017; GRIZZO, 2017; LAHROUCHI et al., 2017; MELEK et al., 2017; SUN; WANG; JIANG, 2017; KONG, 2019).

Dentre os sintomas inicialmente encontrados, inclui-se disfunção cerebral grave (encefalopatia), confusão mental, vômitos, fraqueza muscular, hipoglicemia severa e cardiomiopatia, sendo esta um dos principais fatores de suspeita para a doença. Algumas pessoas com DPC são assintomáticas e têm gravidade variável. O caráter muitas vezes silencioso da deficiência e a dificuldade em ser estabelecida como diagnóstico diferencial surge como fator ainda mais agravante para os quadros, uma vez que pode-se manifestar inicialmente com insuficiência cardíaca severa, falência hepática e inevitavelmente morte súbita (GHR, 2016; DU et al., 2017; GRIZZO, 2017; MELEK et al., 2017; WANG et al., 2018).

Problemas relacionados com a DPC em geral são desencadeados por períodos de jejum, insuficiência dietética ou por doenças, como infecções virais, por exemplo. Essa desordem é por vezes confundida com Síndrome de Reye, uma doença grave que acomete crianças no período de recuperação de viroses como varicela ou gripe. A maioria dos casos de Síndrome de Reye está associada à utilização de aspirina durante esses processos infecciosos (GHR, 2016; LAHROUCHI et al., 2017; GRIZZO, 2017; ALGHAMDI et al., 2018; KNOTTNERUS et al., 2018).

De acordo com Agnetti et al. (2013), na deficiência primária de carnitina, as manifestações físicas variam em função da forma de apresentação e envolvem:

1) Sistema nervoso central (SNC): se a apresentação for encefalopatia causada pela hipoglicemia hipocetótica, o paciente apresenta-se letárgico, irresponsivo ou em coma após um jejum prolongado. Movimentos extrapiramidais ou movimentos atetoides mínimos podem persistir após esse tipo de apresentação. Além disso, hepatomegalia modesta também pode ser um achado clínico associado (JUN et al., 2016; KNOTTNERUS et al., 2018);

2) Músculo esquelético: Na apresentação miopática, os pacientes apresentam principalmente atrasos motores, hipotonia ou fraqueza proximal progressiva, que pode evoluir até falência muscular (KNOTTNERUS et al., 2018);

3) Músculo cardíaco: A maioria dos pacientes com DPC manifesta cardiomiopatia. No início, geralmente, há apresentação de insuficiência cardíaca rapidamente progressiva ou sopro. Mas a cardiomegalia é um possível achado no exame físico, associada à presença de um sopro cardíaco. Ademais, o ritmo de galope pode ser encontrado em conjunto com uma cardiomiopatia dilatada (WANG et al., 2018).

Ainda, segundo Agnetti et al. (2013), os sintomas respiratórios estão associados à insuficiência cardíaca.

## **Diagnóstico**

A busca diagnóstica pela DPC se inicia com o estabelecimento de suspeita clínica. O médico assistente estabelece a possibilidade, principalmente pelos achados de cardiopatias e encefalopatias características (LONGO; DI SAN FILIPPO; PASQUALI, 2006; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; NORD, 2015; GRIZZO, 2017).

Os exames utilizados para a diagnose devem sempre estar aliados às manifestações clínicas. Incluem diversas áreas da propedêutica, tais como imagiologia e dosagens bioquímicas. Quanto à imagiologia, o mais utilizado como método inicial é a radiografia de tórax, que pode evidenciar aumento da silhueta cardíaca, sinal de uma insuficiência. Em segundo tempo, a ecocardiografia pode auxiliar confirmando e quantificando a sobrecarga miocárdica. De maneira menos comum, podem ser usadas a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), principalmente para afastar diagnósticos diferenciais e outras



suspeitas (LONGO; DI SAN FILIPPO; PASQUALI, 2006; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012).

Métodos laboratoriais envolvem a dosagem de alguns metabólitos e compostos. Normalmente se evidencia hipoglicemia acompanhada de baixos níveis de corpos cetônicos. Mais especificamente os níveis de carnitina livre plasmática são usualmente baixos, chegando a uma redução de mais de cinco vezes dos valores de referência; concomitantemente, os níveis de carnitina urinários estão altos pela perda renal. A confirmação se dá com os seguintes achados: redução da ação dos transportadores de carnitina nos fibroblastos (até <10% da referência) e teste genético (LONGO; DI SAN FILIPPO; PASQUALI, 2006; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; JUN et al., 2016; ADEVA-ANDANY et al., 2017; ALDUBAYAN et al., 2017; KNOTTNERUS et al., 2018).

Em casos de problemas no SNC, a manifestação inicial pode ser o atraso no neurodesenvolvimento, porém o mais usual são convulsões sem explicação direta. O diagnóstico é estabelecido por meio de dosagens sorológicas de glicemia, corpos cetônicos, que apresentarão baixos níveis, um quadro conhecido como hipoglicemia hipocetótica, amônia, geralmente em altas quantidades na circulação, hiperamonemia e transaminases hepáticas que podem ser encontradas elevadas, sendo essas principalmente na forma neonatal da doença, em que o acometimento do fígado é mais evidente (JUN et al., 2016; DU et al., 2017; KANG et al., 2018).

Em casos de manifestações cardíacas, o primeiro achado pode ser fadiga e falta de ar aos esforços e cardiomegalia ao exame físico. Após isso, a elucidação diagnóstica pode ser feita por meio de exames de imagem como radiografia de tórax, em incidência pósterio-anterior, com achado de aumento da silhueta cardíaca, ecocardiograma transtorácico ou transesofágico que evidenciaria dilatações ventriculares compatíveis com sobrecarga, porém em conjunto com hipotrofia de musculatura nas paredes e mesmo nos músculos papilares, levando a problemas valvares. Eletrocardiograma pode apresentar ondas P espiculadas, baixa amplitude elétrica nas contrações, além de exames sorológicos e urinários (AGNETTI et al., 2013; WANG et al., 2014; DESWAL et al., 2016; ALDUBAYAN et al., 2017).

Importante ressaltar que as manifestações do paciente não são restritas apenas a um órgão, tecido ou sistema, já que, na maioria das vezes, coexistem manifestações cardíacas, musculares, neurológicas e hepáticas (MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; JUN et al., 2016; DU et al., 2017; KONG, 2019).

Os achados clínicos e propedêuticos podem ser suficientes para o estabelecimento do diagnóstico e início de conduta adequada, porém a confirmação do defeito genético é realizada por testes que detectam mutações no gene SLC22A5, sendo que já foram descritas 150 mutações, destas, 86 com potencial patogênico (ADEVA-ANDANY et al., 2017; FRIGENI et al., 2017).

Devido à possibilidade de atraso severo no desenvolvimento neuropsicomotor, a gravidade dos casos que podem se manifestar inicialmente com morte súbita e a facilidade em se estabelecer um tratamento de controle ainda mais efetivo se a doença for diagnosticada precocemente, alguns países já estão implementando a análise da deficiência primária de carnitina nos programas de rastreio neonatal (RASMUSSEN et al., 2014; SUN; WANG; JIANG, 2017; KANG et al., 2018; KONG, 2019).

## **Tratamento**

Segundo Magoulas e El-Hattab (2012), os indivíduos com a deficiência primária de carnitina devem ser referenciados a especialistas para o acompanhamento adequado do progresso da doença. O primeiro passo é a completa avaliação dos diversos parâmetros orgânicos do paciente, dentre eles o comprometimento cardíaco, hepático, muscular e glicemia.

A base do tratamento consiste na reposição de L-carnitina, visando aumentar a disponibilidade plasmática da substância. A suplementação tem demonstrado eficácia no controle dos sintomas, diminuição do risco de morte súbita e graus de reversão clínica (DI SAN FILIPPO et al., 2008; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; WANG et al., 2014; LAHROUCHI et al., 2017; MADSEN et al., 2018).

Rasmussen et al. (2014) demonstraram, em seu estudo, que houve melhora de aproximadamente 76% dos sintomas de fadiga e palpitações após um ano de suplementação com carnitina. Wang et al. (2014) e Lahrouchi et al. (2017) sugerem que a carnitina consegue reverter rapidamente quadros de insuficiência cardíaca congestiva, melhorar a capacidade física e reduzir a incidência de arritmias e anormalidades eletrocardiográficas que podem estar relacionadas com a morte súbita. Alghamdi et al. (2018) sugerem ainda reversão significativa em quadros de encefalopatias.

A reposição medicamentosa de L-carnitina deve ser corretamente instituída pelo médico auxiliado pela nutrição. As doses de tratamento dos problemas crônicos variam entre 50 a 400 mg/kg/dia, preferencialmente distribuídos em três tomadas diárias (TID), porém, por conforto posológico, podendo ser em duas tomadas (BID) (DI SAN FILIPPO et al., 2008; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; WANG et al., 2014; LAHROUCHI et al., 2017; ALGHAMDI et al., 2018).

Para Wang et al. (2014), durante eventos agudos da doença, normalmente evidenciados por encefalopatia aguda e hipoglicemia hipocetótica, as dosagens podem ser ligeiramente maiores até se obter o controle. Aldubayan et al. (2017) estabelecem que o protocolo a ser empregado nesses eventos, em pediatria, consiste na ágil avaliação do estado do paciente, informar e solicitar consulta com especialista e colher amostras para análise da glicemia, comprometimento muscular, hepático, renal e neural, sorologia de carnitina livre e imediata reposição com agentes glicemiantes.

A dose inicial para o tratamento pode ser a mínima recomendada (50 mg/kg/dia) e aumentada conforme necessidade e controle com dosagens seriadas de carnitina plasmática, inicialmente a cada 2 semanas. A primeira meta é o controle dos sintomas, seguido de elevação ao mais próximo do normal dos níveis de carnitina e reversão, lentificação ou impedimento do desenvolvimento da doença (DI SAN FILIPPO et al., 2008; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; RASMUSSEN et al., 2014; WANG et al., 2014; LAHROUCHI et al., 2017; SUN; WANG; JIANG, 2017; ALGHAMDI et al., 2018).

A reposição é segura, principalmente por se tratar de uma substância que ocorre naturalmente nos organismos animais e que contém poucos e benignos efeitos colaterais. Doses mais altas podem levar a aumento da motilidade gastrointestinal, acarretando diarreia, desconforto e dores em cólicas. A degradação bacteriana da carnitina no lúmen intestinal produz trimetilamina, uma substância com odor desagradável. Os efeitos colaterais, responsáveis em parte pelo abandono do tratamento, são resolvidos ou atenuados, na maioria das vezes, pela diminuição da dose, que deve ser acompanhada pela sorologia e o odor por tratamento com metronidazol, cujo espectro alcança os microrganismos anaeróbicos (DI SAN FILIPPO et al., 2008; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; MACHADO, 2015; ADEVA-ANDANY et al., 2017).

Além da suplementação, é importante o acompanhamento e o manejo das consequências clínicas. Aliado às consultas, deve-se estabelecer uma rotina de exames para avaliação do estado geral e de órgãos alvo. Eletrocardiogramas, ecocardiogramas, dosagens de enzimas cardíacas, musculares, hepáticas e renais devem ser seriados para controle da regressão ou estagnação dos sintomas. Caso haja progressão, os pacientes devem ter seu tratamento corrigido. Quadros irreversíveis, como insuficiências cardíacas graves que não respondem apenas à reposição de L-carnitina, hepatopatias, miopatias, nefropatias e encefalopatias devem ser referidos aos respectivos profissionais, com coordenação do médico assistente responsável pelo caso (DI SAN FILIPPO et al., 2008; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; WANG et al., 2014; MACHADO, 2015; ADEVA-ANDANY et al., 2017; KONG et al., 2019).

Crianças geralmente sofrem com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; nessas situações, o acompanhamento com equipe multiprofissional se torna importante para garantir uma vida mais próxima do normal (APCDG-DMR, 2016; STAR-G, 2016).

Orientações e mudanças do estilo de vida também se fazem necessárias, visando diminuir o estresse metabólico e sobrecarga orgânica que podem agravar o quadro clínico e ou resultar em episódios agudos com risco de morte. Uma rotina alimentar deve ser estabelecida, de modo que não ocorram períodos de jejum prolongados, com refeições a cada três ou quatro horas. Além disso, e de modo complementar, a alimentação deve ser balanceada e garantir aporte adequado de nutrientes para a biossíntese eficaz de carnitina e ingestão controlada de ácidos graxos, principalmente de cadeia longa (DI SAN FILIPPO et al., 2008; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; WANG et al., 2014; MACHADO, 2015; ADEVA-ANDANY et al., 2017; KONG et al., 2019).

Por fim, principalmente para aqueles com confirmação molecular, é necessário que seja estabelecido correto aconselhamento genético. Caso o portador deseje ter filhos ou não tenha sido aconselhado, é importante acompanhar de perto o desenvolvimento e estado de saúde dos filhos (DI SAN FILIPPO et al., 2008; MAGOULAS; EL-HATTAB, 2012; ADEVA-ANDANY et al., 2017; FRIGENI et al., 2017).

## Discussão

Segundo Bernstein et al. (2016), os dados escassos em relação à epidemiologia, a baixa incidência e prevalência, somada aos sinais e sintomas inespecíficos da deficiência primária de carnitina (DPC), dificultam o diagnóstico dessa patologia. É necessário atentar à história familiar do paciente, buscando casos semelhantes, óbitos de causas desconhecidas e presença de consanguinidade parental. Neste artigo, o paciente em estudo apresenta um quadro clínico sugestivo de DPC, histórico familiar de óbito de causa desconhecida em parente de primeiro grau e consanguinidade familiar.

De acordo com Grizzo (2017), as manifestações clínicas comuns em lactentes compreendem dispneia, taquipneia, taquicardia, baixo ganho de peso e inapetência. Já nos pré-escolares, escolares e adolescentes, síncope, dor abdominal, náusea, vômitos, fadiga e intolerância ao esforço são mais prevalentes. Para o diagnóstico, além da avaliação clínica, devem ser realizados vários exames complementares, como radiografia de tórax para observação da silhueta cardíaca, eletrocardiograma para observação de anormalidades nos pacientes com insuficiência cardíaca e ecocardiograma com doppler colorido para confirmação, avaliação e prognóstico do quadro cardíaco. O paciente do caso descrito é do sexo masculino e manifestou, aos 6 meses de idade, uma cardiomiopatia dilatada secundária à deficiência de carnitina, confirmada pelas alterações do ecodopplercardiograma, associada à perda de peso ponderal, inapetência, dispneia com piora progressiva, tórax abaulado devido à cardiomegalia e taquicardia sinusal observada no eletrocardiograma. Atualmente, na adolescência, apresenta dor abdominal, síncope e fadiga acompanhadas de intolerância ao exercício na ausência da terapia medicamentosa, confirmando então a descrição da literatura.

A L-carnitina é considerada um nutriente primordial, especialmente no primeiro ano de vida, uma vez que ácidos graxos de cadeia longa são importantes fontes de energia nos primeiros dias de vida. Conforme Persio (2014), considera-se que o leite materno é uma importante fonte de carnitina, porém algumas fórmulas não apresentam a concentração adequada. No presente relato, o lactente recebeu aleitamento materno exclusivo somente até 40 dias de vida, não havendo uma fonte exógena de carnitina até o 5º mês de vida, quando foi introduzida alimentação complementar. Tal fato corrobora a literatura, visto que a criança apresentou retardo

pôndero-estatural associado à perda ponderal e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Ainda, destacam-se as manifestações respiratórias do paciente que constantemente era submetido a internações para tratamento de bronquites e pneumonias recorrentes, em consequência da descompensação sistêmica gerada pelo seu quadro clínico. O envolvimento do aparelho respiratório também foi descrito de forma semelhante por Alghamdi et al. (2018), em uma criança de cinco anos que possuía um histórico de dificuldade respiratória frequente, desde os primeiros meses de vida, e inúmeras vezes necessitava de internações hospitalares para suplementação de oxigênio.

No presente relato, o paciente cursou com cardiomiopatia dilatada, hipotonia global, hipotrofia muscular, fadiga e hipoatividade dos reflexos profundos dos membros superiores e inferiores. Os achados estão em conformidade com El-Gharbawy e Vockley (2017), que definem a DPC como um distúrbio de oxidação de ácidos graxos e do transporte de carnitina, mas também como um erro inato do metabolismo associado à miopatia. Dessa forma, a DPC pode ainda ocasionar cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmias, hipotonia súbita fatal, hipoglicemia hipocetótica, hipoglicemia neonatal e morte súbita.

A doença tem apresentação e gravidade variáveis. Há relatos de casos em diferentes regiões do mundo com manifestações distintas e em diversas faixas etárias. Dentre eles, a cardiomiopatia é a manifestação mais comumente encontrada, estando o presente relato em conformidade com a literatura atual. Oito pacientes de cinco famílias distintas foram estudados por Shibbani et al. (2014), no Líbano, e em sete deles, com idades variando entre oito meses e dez anos, foram encontradas manifestações cardíacas típicas da doença.

De acordo com Bottner et al. (2018) e Grizzo (2017), a cardiomiopatia dilatada pode ser primária ou secundária e apresenta diversas etiologias. É a mais comum, principalmente na faixa etária abaixo de 1 ano e no sexo masculino. Seus sintomas são variáveis e inespecíficos, como fadiga, dispneia e edema, podendo simular uma patologia respiratória.

Dehkordi et al. (2018) publicaram o caso de dois gêmeos iranianos, em que apenas um deles apresentava manifestações clínicas da doença, incluindo miocardiopatia, e foi submetido ao tratamento com reposição de carnitina, enquanto

o outro era assintomático e foi diagnosticado após suspeita levantada pela presença da doença em seu irmão. Tal fato comprova o amplo espectro de apresentações clínicas possíveis da DPC, por isso o presente estudo contribui para o engrandecimento da literatura. Esses relatos destacam, ainda, a importância da investigação da doença em familiares de primeiro grau de pacientes diagnosticados com DPC, assim como em toda desordem de origem genética semelhante.

Três casos da patologia foram descritos por Angelini (2018). Em um deles, desde os primeiros meses de vida o paciente apresentou incoordenação motora, fraqueza muscular e intolerância ao esforço. Aos 3 anos, foi diagnosticado com anormalidade cardíaca, e a ecocardiografia mostrou aumento do volume ventricular. Houve piora clínica e, aos 7 anos, a gravidade da cardiomiopatia dilatada constatada levou a se considerar a possibilidade de transplante cardíaco. Ele foi tratado com inibidores da ECA, diuréticos e suplementação de carnitina com consequente melhora da condição cardíaca, evidenciada por redução do volume cardíaco e aumento de 43% na fração de ejeção cardíaca. Ainda de acordo com Angelini (2018), o tratamento com carnitina 100 mg/kg/dia traz, em curto intervalo de tempo, uma melhora na força e no crescimento somático. Tal relato se assemelha ao caso em estudo, em que o paciente foi tratado com captopril, furosemida e digoxina, e posterior associação a Levocarnin na dose de 100mg/kg/dia. É notório que a reposição de L-carnitina foi a grande responsável pela redução da dilatação e melhora da função sistólica, até regressão completa do quadro cardíaco.

A vulnerabilidade de indivíduos com deficiência de carnitina e a necessidade de cuidados vigilância são essenciais para evitar morbimortalidade, como descrito por Angelini (2018). No presente relato, evidenciaram-se dois episódios de recrudescência de manifestações clínicas relacionados à interrupção do tratamento. O primeiro, aos 9 anos, cursou com fadiga, dispneia, dor lombar e episódios recorrentes de infecção de orofaringe, associados principalmente a diminuição do substrato energético do organismo e, conseqüentemente, a queda da imunidade. No segundo, aos 16 anos, o adolescente encontrava-se assintomático e, poucos meses após recusar o tratamento medicamentoso, houve o retorno de sintomas como fadiga, letargia, dispneia aos pequenos esforços, pirose, hipotensão, tontura, visão turva, desmaios frequentes e alteração no ecodopplercardiograma. A evolução e as alterações ocorridas nos períodos de suspensão do tratamento reforçam a

importância da reposição diária de carnitina para controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos portadores.

## **Conclusão**

Com base neste estudo, deve-se pensar na inclusão da triagem neonatal ampliada no teste do pezinho a nível de saúde pública. Com isso, torna-se possível a realização de diagnósticos precoces de doenças raras, especialmente da Deficiência Primária de Carnitina. Tal deficiência é classificada como um erro inato do metabolismo que acomete diversos sistemas e apresenta alta taxa de morbimortalidade, mesmo diante da possibilidade de tratamento efetivo, com remissão completa das manifestações clínicas.

Portanto, este relato contribui com a literatura científica aumentando o conhecimento acerca da DPC. Ainda, traz um alerta aos profissionais de saúde sobre a suspeição do diagnóstico dessa patologia diante de um quadro clínico de miocardiopatia dilatada, déficit pômdero-estatural e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Além disso, sabe-se que o diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para uma boa qualidade de vida e prognóstico da doença, evitando óbitos infantis aparentemente de etiologia desconhecida.



## PRIMARY CARNITINE DEFICIENCY: case report and literature review

### Abstract

**Introduction:** Primary Carnitine Deficiency (PCD) is a genetic disorder, autosomal recessive, involving the beta-oxidation of fatty acids, in which there are low blood and intracellular concentration of carnitine, resulting in the compromise of energy to the body. It is caused by heterozygous or homozygous variants in the *SLC22A5* gene of chromosome 5q23.3 that encodes the organic cation transporter type 2 (OCTN2), which is fundamental in the transport of carnitine through the cell membrane. **Aim:** To report the case of a patient with PCD undergoing oral carnitine replacement therapy, as well as to describe their clinical manifestations and the evolution of the condition with a brief literature review. **Case report:** Adolescent, male, 16 years old, fair skin. Born post term, without complications and/or intercurrents. At the age of 6 months, the patient started dyspnea with progressive worsening and weight-stature deficit, reason why the mother sought medical attention, being diagnosed with Bronchitis and treated. At seven months of age there was worsening of the general condition, evolving with bulging chest, intense dyspnea, dysphagia, global hypotonia and grunting during sleep. He was submitted to a new clinical evaluation and diagnosed with dilated cardiomyopathy through the Doppler echocardiogram. He continued with cardiology follow-up, performing concomitant drug therapy, not having improvement of the condition. Due to the clinical worsening, important weight-stature deficit, hypotonia and delay in the neuropsychomotor development associated with the family history of the dead brother with cardiopathy, an investigation of inborn errors of metabolism was carried out through an expanded neonatal screening, confirming PCD. Treatment was initiated with L-carnitine 100 mg/kg/day, obtaining progressive improvement of all symptoms and normalization of cardiac function. Currently, with the correct use of the medication, he presents a normal life with small limitations concerning the practice of physical activities. **Conclusion:** In the light of the above report, it is essential to include the beta-oxidation disorders of fatty acids, especially PCD, among the diagnostic hypotheses because of dilated cardiomyopathy and global hypotonia, so that, possible infant deaths, apparently of unknown etiology, are avoided. Early diagnosis and treatment are necessary for good quality of life, clinical improvement of the patient and prognosis of the disease.

**Keywords:** Carnitine. Biological oxidation. Fatty acids. Dilated cardiomyopathy. Muscle hypotonia.

## Referências

- ADEVA-ANDANY, M. M.; CALVO-CASTRO, I.; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, C.; DONAPETRY-GARCÍA, C.; PEDRE-PIÑEIRO, A. M. Significance of L-Carnitine for Human Health. **IUBMB Life**, [Hoboken], v. 69, n. 8, p. 578-94, aug. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653367>. Acesso em: 10 fev. 2018.
- AGNETTI, A.; BITTON, L.; TCHANA, B.; RAYMOND, A.; CARANO, N. Primary carnitine deficiency dilated cardiomyopathy: 28 years follow-up. **International Journal of Cardiology**, [Shannon], v.162, n. 2, p. e34-e35, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658351>. Acesso em: 18 jul. 2018.
- ALDUBAYAN, S. H.; RODAN, L. H.; BERRY, G. T.; LEVY, H. L. Acute Illness Protocol for Fatty Acid Oxidation and Carnitine Disorders. **Pediatric Emergency Care**, [Filadélfia], v. 33, n. 4, p. 296-301, apr. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28353532>. Acesso em: 10 fev. 2018.
- ALGHAMDI, A.; ALMALKI, H.; SHAWLI, A.; WAGGASS, R.; HAKAMI, F. A case of atypical systemic primary carnitine deficiency in Saudi Arabia. **Pediatric Reports**, Italy, v. 10, n. 2, p. 39-42, may. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6050471/>. Acesso em: 5 ago. 2018.
- ANGELINI, C. Systemic Primary Carnitine Deficiency. In: ANGELINI, C. **Genetic Neuromuscular Disorders: A Case-Based Approach**. 2 ed. Cham: Springer, 2018. v. 1, cap. 80, p. 307-311.
- APCDG-DMR. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA CDG E OUTRAS DOENÇAS METABÓLICAS RARAS - APCDG-DMR. **Defeitos do metabolismo da carnitina**. 2018. Disponível em: [http://www.guiametabolica.org/sites/default/files/carnitina\\_portugues\\_provisorio.pdf](http://www.guiametabolica.org/sites/default/files/carnitina_portugues_provisorio.pdf). Acesso em: 8 jun. 2018.
- BADRASAWI, M.; SHAHAR, S.; ZAHARA, A. M.; FADILAH, R. N.; SINGH, D. K. A. Efficacy of L-carnitine supplementation on frailty status and its biomarkers, nutritional status, and physical and cognitive function among prefrail older adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Clinical Interventions in Aging**, [Auckland], v. 11, p. 1675-1686, nov. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117993/>. Acesso em: 23 fev. 2018.
- BERNSTEIN, A.; CRUZ, W. M. S.; CORREIA, P. S.; BERDITCHEVSKY, C. R.; OLIVEIRA, M. L. C. Diagnóstico e tratamento de deficiências genéticas metabólicas no Rio de Janeiro – uma equipe multidisciplinar em ação. **Academus Revista Científica da Saúde**, [Rio de Janeiro], v. 2, n. 1, fev. 2016. Disponível em: <https://smsrio.org/revista/index.php/revsa/article/view/46>. Acesso em: 14 jul. 2018.
- BOTTNER, P. C.; FERNÁNDEZ, T. C.; VALENZUELA, M. L.; ROMERO, P.C. Dilated cardiomyopathy and severe heart failure: An update for pediatricians. **Arch Argent Pediatr**, [S.I.], v. 116, n. 3, p. 421-428, jun. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756716>. Acesso em: 15 jul. 2018.

CECATTO, C. **Efeitos de ácidos graxos hidroxilados de cadeia longa acumulados nas deficiências da 3-hidroxiacil-coa desidrogenase de cadeia longa e da proteína trifuncional mitocondrial sobre a homeostase energética mitocondrial nos músculos cardíaco e esquelético de ratos jovens.** 2016. 101f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas – Bioquímica) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

DEHKORDI, E. H.; SOBHANI, P.; ASADPOUR, N.; HASHEMIPOUR, M.; MOSTOFIZADEH, N. Twin Brothers with Carnitine Membrane Transporter Deficiency: A Case Study. **Adv Biomed Res**, [Bombaim], v. 7, n. 106, p. 1-5, jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069437>. Acesso em: 12 ago. 2018.

DEMARQUOY, C.; DEMARQUOY, J. Autism and carnitine: A possible link. **World J Biol Chem**, [Pleasanton], v. 10, n. 1, p. 7-16, jan. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314880/>. Acesso em: 2 fev. 2019.

DESWAL, S.; BIJARNIA-MAHAY, S.; MANOCHA, V.; HARA, K.; SHIGEMATSU, Y.; SAXENA, R. et al. Primary Carnitine Deficiency – A Rare Treatable Cause of Cardiomyopathy and Massive Hepatomegaly. **Indian Journal of Pediatrics**, [Berlim], v. 84, n. 1, p. 83-85, set. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581592>. Acesso em: 12 ago. 2018.

DI SAN FILIPPO, C. A.; TAYLOR, M. R. G.; MESTRONI, L.; BOTTO, L. D.; LONGO, N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. **Molecular Genetics and Metabolism**, [Atlanta], v. 94, n. 2, p. 162-166, mar. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430214/>. Acesso em: 4 mai. 2018.

DLE MEDICINA LABORATORIAL. **Distúrbios da Beta-Oxidação dos Ácidos Graxos.** 2010. Disponível em: <http://dle.com.br/links-relacionados/disturbios-da-beta-oxidacao-dos-acidos-graxos>. Acesso em: 28 jun. 2018.

DU, S. H.; ZHANG, F.; YU, Y. G.; CHEN, C. X.; WANG, H. J.; LI, D. R. Sudden infant death from neonate carnitine palmitoyl transferase II deficiency. **Forensic Science International**, [Cambridgeshire], v. 278, p. e41-e44, jun. 2017. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/28739175>. Acesso em: 12 ago. 2018.

EL-GHARBAWY, A.; VOCKLEY, J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. **Pediatr Clin N Am**, [Atlanta], v. 65, n. 2, p. 317-335, dec. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29502916>. Acesso em: 12 ago. 2018.

FIELDING, R.; RIEDE, L.; LUGO, J. P.; BELLAMINE, A. 3 L-Carnitine Supplementation in Recovery after Exercise. **Nutrients**, [Basileia], v. 10, n. 3, p. 1-17, mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29534031>. Acesso em: 21 jun. 2018.

FRIGENI, M.; BALAKRISHNAN, B.; YIN, X.; CALDERON, F. R. O.; MAO, R.; PASQUALI, M. et al. Functional and molecular studies in primary carnitine deficiency. **Human mutation**, [Hoboken], v. 38, n. 12, p. 1684-1699, set. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841266>. Acesso em: 2 mai. 2018.

G.H.R. **Primary carnitine deficiency**. 2018. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/primary-carnitine-deficiency#definition>. Acesso em: 15 jun. 2018.

GRIZZO, A. **Cardiomiopatia dilatada em pediatria: proposta de protocolo para diagnóstico e tratamento**. 2017. 72 f. Dissertação (MEPAREM) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu-SP, 2017. Acesso em: 14 jul. 2018.

HOUTEN, S. M.; WANDERS, R. J. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. **J Inherit Metab Dis**, [Berlim], v. 33, n. 5, p. 469-477, oct. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20195903>. Acesso em: 7 jun. 2018.

JUN, J. S.; LEE, E. J.; PARK, H. D.; KIM, H. S. Systemic primary carnitine deficiency with hypoglycemic encephalopathy. **Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, [Seoul], v. 21, n. 4, p. 226-229, dec. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290178/>. Acesso em: 4 mai. 2018.

KANG, E.; KIM, Y.-M.; KANG, M.; HEO, S.-H.; KIM, G.-H.; CHOI, I.-H. et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. **BMC Pediatrics**, [Londres], v. 18, n. 1, p. 103-109, mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29519241>. Acesso em: 5 nov. 2018.

KNOTTNERUS, S. J. G.; BLEEKER, J. C.; WÜST, R. C. I.; FERDINANDUSSE, S.; IJLST, L.; WIJBURG, F. A. et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, [Berlim] v.19, p.93-106, jun. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6208583/>. Acesso em: 2 fev. 2019.

KONG, Y.; WEI, X.; CHEN, X. Analysis of Clinical and Pathological Features of a Case of Primary Carnitine Deficiency. **International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences**, [New York], v. 5, n. 1, p. 1-4, jan. 2019. Disponível em: <http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo?journalid=335&doi=10.11648/j.ijcems.20190501.11>. Acesso em: 2 fev. 2019.

LAHROUCHI, N.; LODDER, E. M.; MANSOURI, M.; TADROS, R.; ZNIBER, L.; ADADI, N. et al. Exome sequencing identifies primary carnitine deficiency in a family with cardiomyopathy and sudden death. **European Journal of Human Genetics**, [Londres], v. 25, n. 6, p. 783-787, mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295041>. Acesso em: 4 mai. 2018.

LONGO, N. Primary Carnitine Deficiency and Newborn Screening for Disorders of the Carnitine Cycle. **Ann Nutr Metab**, Basel, v. 68, supl. 3, p. 5–9, dec. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27931018>. Acesso em: 2 mai. 2018.

LONGO, N.; DI SAN FILIPPO, C. A.; PASQUALI, M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical**, [Hoboken], v. 142C, n. 2, p. 77-85, mai. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.30087>. Acesso em: 2 mai. 2018.

MACHADO, A. A. R. **O papel da L-carnitina na proteção de danos oxidativos induzidos pelo bisfenol A em fígado de rato**. 2015. 113 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real – Portugal, 2015.

MADSEN, K. L.; PREISLER, N.; RASMUSSEN, J.; HEDERMANN, G.; OLESEN, J. H.; LUND, A. M. et al. L-Carnitine Improves Skeletal Muscle Fat Oxidation in Primary Carnitine Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, [Washington, D.C.], v. 103, n.12, p. 4580-4588, dec. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219858>. Acesso em: 30 jan. 2019.

MAGOULAS, P. L.; EL-HATTAB, A. W. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis and management. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [Londres], v. 7, n. 1, p. 68-73, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989098>. Acesso em: 7 abr. 2018.

MELEK, E.; BULUT, F. D.; ATMIŞ, B.; YILMAZ, B. Ş.; BAYAZIT, A. K.; MUNGAN, N. Ö. An ignored cause of red urine in children: rhabdomyolysis due to carnitine palmitoyl transferase II (CPT-II) deficiency. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, [Berlim], v. 30, n. 2, p. 237-239, 2017. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/28085674>. Acesso em: 9 jun. 2018.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 6.ed. Nova Iorque: W.H. Freeman & Co., 2013. 1328p.

NORD - NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS. **Systemic Primary Carnitine Deficiency**. 2015. Disponível em: <http://rarediseases.org/rare-diseases/systemic-primary-carnitine-deficiency/>. Acesso em: 8 jun. 2018.

OLPIN, S. **Deficiência sistêmica primária de carnitina**. 2014. Disponível em: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=158](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=158). Acesso em: 15 jul. 2018.

PERSIO, B.C.E.D. **Benefício do uso da L-carnitina em crianças com diagnóstico de cardiomiopatia -estudo de revisão**. 2014. 20 f. Monografia (Programa de Residência Médica de Pediatria) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo – SP, 2014.

RAMAKRISHNAN, G.; PETRI JR, W. A. Secondary Carnitine Deficiency in Environmental Enteric Dysfunction. **EBio Medicine**, [Amsterdam], v. 17, p. 9-10, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360577/>. Acesso em: 14 ago. 2018.

RASMUSSEN, J.; KØBER, L.; LUND, A. M.; NIELSEN, O. W. Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, [Berlim], v. 37, n. 2, p. 223-230, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963628>. Acesso em: 14 ago. 2018.

SHIBBANI, K.; FAHED, A. C.; AL-SHAAR, L.; ARABI, M.; NEMER, G.; BITAR, F. et al. Primary carnitine deficiency: Novel mutations and insights into the cardiac phenotype. **Clin Genet**, [Hoboken], v. 85, n. 2, p. 127-137, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23379544>. Acesso em: 12 ago. 2018.

STAR-G – SCREENING, TECHNOLOGY AND RESEARCH IN GENETICS. **Fatty acid oxidation disorders**. 2016. Disponível em: <http://www.newbornscreening.info/Parents/fattyacid disorders/Carnitine.html>. Acesso em: 8 jun. 2018.

SUN, Y.; WANG, Y.-Y.; JIANG, T. Clinical features and genotyping of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening. **J Pediatr Endocrinol Metab**, [Berlim], v. 30, n. 8, p. 879-883, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753539>. Acesso em: 12 ago. 2018.

VOCKLEY, J.; BENNETT, M. J.; GILLINGHAM, M. B. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In: VALLE, D.; BEAUDET, A. L.; VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W.; ANTONARAKIS, S. E.; BALLABIO, A. et al. (ed.). **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2014. 258p. Disponível em: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&sectionid=6263358>. Acesso em: 8 jul. 2018.

WANG, S.-S.; RAO, J.; LI, Y.-F.; ZHANG, Z.-W.; ZENG, G.-H. Primary carnitine deficiency cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, [Shannon], v. 174, n. 1, p. 171-173, 2014. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/261371467\\_Primary\\_carnitine\\_deficiency\\_cardiomyopathy](https://www.researchgate.net/publication/261371467_Primary_carnitine_deficiency_cardiomyopathy). Acesso em: 15 jun. 2018.

WANG, Z.-Y.; LIU, Y.-Y.; LIU, G.-H.; LU, H.-B.; MAO, C.-Y. et al. L-Carnitine and heart disease. **Life Sciences**, [Atlanta], v. 194, p. 88-97, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320517306525?via%3Di hub>. Acesso em: 17 jun. 2018.

### APÊNCIDE A – Quadro de Qualis dos Periódicos

Título da Revista	Classificação Qualis
ACADEMUS: REVISTA CIENTÍFICA DA SAÚDE	B4
ADVANCED BIOMEDICAL RESEARCH	Não se aplica
AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS. PART C, SEMINARS IN MEDICAL GENETICS	A2
ANNALS OF NUTRITION & METABOLISM	B1
ANNALS OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	B2
ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA	B3
BMC PEDIATRICS	B1
CLINICAL GENETICS	A2
CLINICAL INTERVENTIONS IN AGING	B1
EBIOMEDICINE	B1
EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS	A1
FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL	B1
HUMAN MUTATION	A1
INDIAN JOURNAL OF PEDIATRICS	B3
INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	A1
INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICAL SCIENCES	Não se aplica
IUBMB LIFE	B1
JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE	A2
JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	B3
LIFE SCIENCES	B1
MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM	A2
NUTRIENTS	A2
ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES	A2
PEDIATRIC EMERGENCY CARE	B3
PEDIATRIC REPORTS	B2
REVIEWS IN ENDOCRINE AND METABOLIC DISORDERS	A2
THE PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	B1
WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	B4