

# Pierwotne niedobory L-karnityny – objawy, zespoły kliniczne, postępowanie

## Primary L-carnitine deficiencies – symptoms, clinical syndromes, proceedings

Jędrzej Fliciński, Bogna Malendowicz-Major, Barbara Steinborn

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Poznaniu

### STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat pierwotnych niedoborów L-karnityny. Ponadto w artykule opisano właściwości, funkcje oraz objawy niedoboru L-karnityny. L-karnityna jest zaliczana do substancji witamionopodobnych i odgrywa istotną rolę w organizmie człowieka zwłaszcza w procesie  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych. Objawy niedoboru karnityny są mało specyficzne i z tego powodu są często niezdiagnozowane, szczególnie u dzieci. Wyodrębnia się trzy typy niedoboru karnityny: pierwotny układowy niedobór L-karnityny, pierwotny miopatyczny niedobór L-karnityny oraz wtórny niedobór L-karnityny. Pierwotny układowy niedobór karnityny jest jedną z najczęstszych chorób związanych z zaburzeniami metabolizmu lipidów i jest spowodowany przez mutację w genie *SLC22A5*, która jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Objawy pierwotnego mięśniowego niedoboru karnityny postępują powoli i zwykle rozpoczynają się w dzieciństwie, jak do tej pory nie udało się ustalić mutacji genetycznej, która odpowiadałaby za ten typ niedoboru L-karnityny. Wczesne rozpoznanie oraz włączenie L-karnityny może przyczynić się w niektórych przypadkach do uratowania życia.

**Słowa kluczowe:** L-karnityna, zespoły niedoborowe L-karnityny, pierwotny układowy niedobór karnityny, pierwotny miopatyczny niedobór karnityny

### ABSTRACT

The goal of this article is to present the current state of knowledge about primary L-carnitine deficiencies. Furthermore, this article describes the features, functions and symptoms of L-carnitine deficiency. L-carnitine is a vitamin and plays an important role in human body, particularly in  $\beta$ -oxidation of fatty acids. The symptoms of L-carnitine deficiency are non-specific and therefore are undiagnosed, especially in children. There are three types of carnitine deficiency: primary systemic carnitine deficiency, primary myopathic carnitine deficiency and secondary carnitine deficiency. Primary systemic carnitine deficiency, the most common disorder of lipid metabolism, is an autosomal recessive disease caused by mutations in the *SLC22A5* gene. The symptoms of primary myopathic carnitine deficiency are progressing slowly and usually start in childhood, so far the genetic mutation which is responsible for this type of L-carnitine deficiency is unknown. Early diagnosis and supplementation of L-carnitine can contribute to save life of some patients.

**Key words:** L-carnitine, L-carnitine deficiency syndrome, primary carnitine deficiency, primary myopathic carnitine deficiency

*Skróty zastosowane w artykule:* BBD – dioksygenaza butyrobetainy; Co-A – koenzym A; acetylo-CoA – acetylo-koenzym A; PUNK – pierwotny układowy niedobór karnityny; ATP – adenozyotrójfosforan.

### WŁAŚCIWOŚCI L-KARNITYNY

L-karnityna, czyli kwas L-3-hydroksy-4-N, N, N-trimetyloaminomaślan [(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>(O)-CH-CH<sub>2</sub>-COOH)], została odkryta z izolacji mięśni w 1905 roku, a nazwa tej substancji pochodzi z języka łacińskiego od słowa *caruus*, co oznacza – mięso [1, 2]. W organizmie karnityna występuje pod postacią dwóch izomerów L i D, przy czym aktywność biologiczną wykazuje tylko L-karnityna. Zapotrzebowanie na L-karnitynę jest pokrywane w 25% przez endogenną syntezę, a pozostałe 75% dostarczane jest wraz z pokarmem i z tego powodu L-karnityna jest zaliczana do substacji witaminopodobnych. W przypadku zmniejszenia dostarczenia L-karnityny z pokarmów jej endogenna synteza (zwykle

jest to 1,2  $\mu$ mol/kg/dzień, a przy diecie wegetariańskiej < 0,1  $\mu$ mol/kg/dzień) może wzrosnąć nawet do 90% (np. u wegetarian) i dlatego stosunkowo rzadko stwierdza się u zdrowych osób niedobór L-karnityny w organizmie [3]. Dobowe zapotrzebowanie L-karnityny u zdrowej dorosłej osoby wynosi około 15 mg i ta ilość w większości jest dostarczana wraz z dietą (średnio 20–200 mg, 2–12  $\mu$ mol/kg/dzień). Najwięcej L-karnityny znajduje się w produktach mięsnych. Dieta z dużą zawartością wołowiny może dostarczyć nawet do 300 mg dziennie L-karnityny, znacznie mniej jest jej w pokarmach pochodzenia roślinnego [4]. Największą biodostępność (75%) wykazuje L-karnityna w naturalnych składnikach pokarmowych. L-karnityna obecna w suplementach jest gorzej przyswajana przez organizm (15–18%) i zależy od przyjętej dawki [3, 5]. U noworodków karmionych naturalnym mlekiem matki stwierdzono wyższe stężenie karnityny w surowicy niż u dzieci karmionych preparatami mlekozastępczymi [6]. Stężenie L-karni-

tyny w surowicy krwi wynosi od 30 do 90  $\mu\text{mol/l}$  (średnio 55  $\mu\text{mol/l}$ ) i zależy od wieku oraz płci, mniejsze stężenie jest obserwowane w surowicy noworodków oraz u kobiet [3, 7]. U noworodków stężenie L-karnityny zwiększa się we krwi w ciągu pierwszych dwóch tygodni życia, a następnie ulega ustabilizowaniu [8]. W organizmie dorosłego człowieka znajduje się około 20 g karnityny, najwięcej (98%) jest w mięśniach szkieletowych i w sercu, około 1,5% w wątrobie i w nerkach [1]. Zawartość L-karnityny w tkankach jest 20–50 razy większa ( $\sim 2000\text{--}3000 \mu\text{mol/L}$ ) niż w surowicy ( $\sim 200 \mu\text{mol}$ ) i z tego względu najdokładniejszym pomiarem pozwalającym na ocenę spodarki L-karnityny jest pomiar jej stężenia w mięśniach [3]. Niskie stężenia karnityny we krwi odzwierciedla niskie stężenia karnityny w tkance mięśniowej, ale prawidłowe stężenie we krwi nie wyklucza niedoborów w tkance mięśniowej [9]. L-karnityna jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych, przy czym 95% jest zwrótnie wchłaniana i tylko mniej niż 2% jest wydalana z moczem ( $\sim 400 \mu\text{mol/dzień}$ ) [10].

L-karnityna powstaje głównie w nerkach, w wątrobie i w mózgu, ponieważ tylko te tkanki zawierają pełny zestaw enzymów do jej tworzenia. Ostatni enzym w szlaku tworzenia karnityny – dioksygenazę butyrobetainy (BBD) ma najwyższą aktywność w nerkach, a najniższą w mózgu. W przeciwieństwie do aktywności enzymatycznej BBD w nerkach, która nie jest zależna od wieku, aktywność BBD w wątrobie u niemowląt wynosi około 10% poziomu aktywności u dorosłych [11]. Poza dwoma aminokwasami – lizyną i metioniną – do syntezy L-karnityny niezbędne są żelazo ( $\text{Fe}^{2+}$ ), witaminy B<sub>6</sub>, C i PP, zmniejszenie tych substancji wraz z dietą może prowadzić do redukcji syntezy L-karnityny [12].

### FUNKCJE L-KARNITINY

L-karnityna w komórkach odpowiada za metabolizm lipidów poprzez funkcję transportera długich łańcuchów kwasów tłuszczowych do mitochondriów, w efekcie czego powstaje energia niezbędna do prawidłowego funkcjonowania [13–15]. Poza tym w mitochondriach L-karnityna pomaga w usuwaniu średnich i krótkich łańcuchów kwasów tłuszczowych, których nadmiar powoduje toksyczne działania na komórki. Udział karnityny w  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych hamuje powstawanie tkanki tłuszczowej, obniża poziom trójglicerydów i cholesterolu, a tym samym rozwój miażdżycy i otyłości [4]. U noworodków zaobserwowano duże stężenie L-karnityny w tkance brunatnej, która bierze m.in. udział w termogenezie [16]. L-karnityna uczestniczy również w przekształcaniu acetylo-koenzymu A (acetylo-CoA) do acetylokarnityny i koenzymu A (CoA), co w efekcie zwiększa dostępność CoA potrzebnego do dekarboksylacji oksydacyjnej pirogronianu w cyklu Krebsa. W układzie nerwowym acetylokarnityna jest donorem grup acetylowych niezbędnych do tworzenia acetylocholin [17, 18]. Poza rolę w utlenianiu kwasów tłuszczowych L-karnityna bierze udział w metabolizmie aminokwasów (leucyny, izoleucyny i waliny) oraz w chelatowaniu takich pierwiastków jak żelazo, ołów i kadm, ułatwiając ich transport oraz usuwanie ich nadmiaru [1]. L-karnityna bierze także udział w eliminacji niektórych leków, np. antybiotyku wankomy-

cyny [1]. Jej szerokie działanie w organizmie jest również wykorzystywane przez sportowców. Zauważono, że L-karnityna zmniejsza zapotrzebowanie kaloryczne, polepsza tolerancję na wysiłek fizyczny, bierze udział w redukcji kwasu mlekowego, zmniejsza wykorzystanie glikogenu [4, 19, 20]. Zaobserwowano również, że L-karnityna ma działanie antyoksydacyjne poprzez m.in. obniżenie akumulacji lipofuscyny [1]. Najważniejsze funkcje L-karnityny zestawiono w tabeli I.

**Tab. I.** Funkcje L-karnityny *Metabolic functions of carnitine*

Udział w $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych
Transport długich łańcuchów kwasów tłuszczowych do mitochondriów
Usuwanie średnich i krótkich łańcuchów kwasów tłuszczowych
Hamowanie powstawania tkanki tłuszczowej
Obniżenie trójglicerydów, cholesterolu
Hamowanie miażdżycy
Przeciwdziałanie otyłości
Udział w termogenezie u noworodków
Podwyższa dostępność CoA
Udział w tworzeniu acetylocholin
Udział w metabolizmie aminokwasów
Udział w chelatowaniu żelaza, ołowiu, kadm
Usuwanie niektórych leków
Podwyższa tolerancję na wysiłek fizyczny
Redukcja kwasu mlekowego
Zmniejsza wykorzystanie glikogenu
Działanie antyoksydacyjne

### OBJAWY NIEDOBORU L-KARNITINY

Niedobory karnityny mogą mieć charakter pierwotny lub wtórny i wynikać z wrodzonych zaburzeń metabolicznych, nieprawidłowej diety lub stosowania niektórych leków [21]. Objawy niedoboru karnityny są mało specyficzne i z tego powodu są często niezdiagnozowane, szczególnie u dzieci. Obniżenie poziomu karnityny może klinicznie wyglądać jak ostry zespół Reye'a i charakteryzować się: hipoglikemią, zwiększonym poziomem kwasu mlekowego z acydemią hipoprotrombinemiczną, hiperamonemią, zwiększonym stężeniem enzymów wątrobowych i odkładaniem się nadmiaru tłuszczu w wątrobie i w mięśniach [22]. W przypadku hipokarnitynemii mogą również występować mniej specyficzne objawy, takie jak zmniejszony metabolizm, osłabienie mięśni, hipotonia, nudności i wymioty, zmęczenie, nawracające infekcje, zaburzenia rozwoju, obniżony apetyt, osłabienie koncentracji, apatia, bóle głowy, niedokrwiistość, kardiomiopatia, niewydolność wątroby, encefalopatia [21, 23–25]. Objawy związane z niedoborem L-karnityny sugerujące choroby układu nerwowego zebrano w tabeli

II. Etiologia niedoboru karnityny jest bardzo różnorodna, większość możliwych przyczyn niedoru karnityny opisano w artykule „Wtórne niedobory i możliwości suplementacji L-karnityny w praktyce neurologa” [26].

**Tab. II.** Objawy związane z niedoborem L-karnityny sugerujące choroby układu nerwowego *Symptoms associated with L-carnitine deficiency suggesting diseases of nervous system*

Miopatia
Proksymalny niedowład mięśni
Podwyższenie stężeń ALT, AST
Oslabienie mięśni
Hepatomegalia
Męczliwość
Hipotonia
Encefalopatia
Zmęczenie
Nudności
Zaburzenia rozwoju
Wymioty
Letarg
Bóle głowy
Śpiączka
Podwyższenie stężeń kinazy kreatynowej (CK)

#### ZESPOŁY NIEDOBOROWE L-KARNITYNY

Wyodrębnia się trzy typy niedoboru karnityny: pierwotny układowy niedobór karnityny, pierwotny miopatyczny niedobór karnityny oraz wtórny niedobór karnityny.

Pierwotny układowy niedobór L-karnityny związany jest zaburzeniem endogennej syntezy L-karnityny i charakteryzuje się obniżeniem stężeń L-karnityny w surowicy i w tkankach, a objawy występują już w pierwszych dniach życia. Pierwotny miopatyczny niedobór L-karnityny związany jest z upośledzeniem transportu L-karnityny do mięśni, przy czym w tym typie zachowany jest prawidłowy poziom L-karnityny w surowicy, w wątrobie i w nerkach [27]. Wtórny niedobór karnityny może mieć bazo różną etiologię, w osobnym artykule „Wtórne niedobory i możliwości suplementacji L-karnityny w praktyce neurologa” zebrano i omówiono najważniejsze przyczyny niedoboru karnityny [26].

#### PIERWOTNY UKŁADOWY NIEDOBÓR KARNITYNY

Pierwotny układowy niedobór karnityny (PUNK) (ang. *systemic primary carnitine deficiency* – CDSP) jest jedną z najczęstszych chorób związanych z zaburzeniami metabolizmu lipidów i jest spowodowany przez mutację w genie *SLC22A5*, która jest dziedziczona autosomalnie recesywnie [28]. Gen *SLC22A5* jest zlokalizowany na chromosomie 5q23.3 i koduje białko o wysokim powinowactwie do transportera kationu jonu sodu OCTN2 [11]. Białko OCTN2 występuje głównie w mięśniu sercowym, nerkach, limfoblastach oraz fibroblastach [11, 29]. Mutacja *SLC22A5* powoduje zaburzenia transportu karnityny do mięśni przez błonę komórkową, gdzie karnityna jest niezbędna do transportu długo łańcuchowych kwasów tłuszczowych w mitochondriach. W wyniku tej mutacji występuje też defekt utlenia-

nia kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych i w sercu [30]. Obecnie zidentyfikowano ponad 100 mutacji genu *OCTN2*, przy czym najczęstszą mutacją jest c.136C>T (p.P46S), która występuje u około 15% chorych z mutacją w genie *SLC22A5* [31]. Częstość występowania PUNK jest bardzo różna, najwyższa jest na Wyspach Owczych i wynosi 1 : 300, w Japonii 1 : 40000, w Australii 1 : 120 000, a w Stanach Zjednoczonych około 1 : 50 000 przypadków [32–34]. Ze względu na rodzaj dziedziczenia mutacja genu *SLC22A5* występuje tak samo często u mężczyzn jak u kobiet, jednak ciąża u kobiet może indukować objawy niedoboru karnityny i dlatego częściej PUNK rozpoznaje się u płci żeńskiej [31]. Fenotypowe spektrum mutacji *OCTN2* jest bardzo szerokie: od dekompensacji metabolicznej niemowląt do postaci bezobjawowych u dorosłych. Objawy kliniczne mogą się znacznie różnić w zależności od wieku zachorowania, zajęcia narządów i stopnia nasilenia objawów. U niemowląt zazwyczaj występują epizody metabolicznej dekompensacji pod postacią hipoglikemii hipoketotycznej, powiększenia wątroby, podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperamonemią. Objawy miopatii mięśni szkieletowych, podwyższonej aktywności kinazy kreatynowej (CK) i kardiomiopatii najczęściej występują w dzieciństwie, natomiast objawy kardiomiopatii, zaburzenia rytmu serca lub męczliwość w wieku dorosłym [31]. U kobiet należy pamiętać o możliwości wystąpienia objawów indukowanych ciążą. W przypadku PUNK u noworodków można stwierdzić: obniżone stężenia wolnej karnityny w osoczu < 5 μmol/l przy normie 25–50 μmol/l, obniżony poziom w osoczu wolnej i całkowitej karnityny (suma wolnej i acylokarnityny) oraz obniżony poziom w osoczu acylokarnityny < 30% [35]. Poza tym w PUNK w biopsji skóry obserwuje się zmniejszenie transportu karnityny przez fibroblasty (< 10%) [31, 36]. U niemowląt, u których w przesiewowych testach stwierdzono obniżony poziom karnityny mutacje w genie *SLC22A5* wykrywa się u około 70% przypadków [37].

Metaboliczna (wątrobowa) dekompensacja występuje zwykle między 3. miesiącem życia a 2. rokiem życia i najczęściej jest spowodowana głodem oraz infekcjami głównie górnych dróg oddechowych lub zapaleniem żołądka i jelit. Obraz kliniczny jest podobny do encefalopatii w zespole Reye’a z towarzyszącymi objawami hipoglikemii hipoketotycznej, hepatomegalią, hiperamonemią, zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych oraz zmniejszeniem stężenia karnityny w osoczu, mięśniach, wątrobie i w sercu [38]. dzieci widoczne jest osłabienie, obniżenie napięcia mięśniowego, drażliwość, zaburzenia karmienia, letarg, natomiast brak jest wyraźnych objawów miopatii [38–40]. W osoczu i w niektórych tkankach stwierdza się bardzo niski poziom karnityny, a poziom acylokarnityny jest nieoznaczalny. Jeśli w tym okresie dzieci nie są leczone dożylnie podawaną glukozą, mogą zapaść w śpiączkę lub umrzeć.

Miopatia i kardiomiopatia związane z pierwotnym niedoborem karnityny zwykle występują później, między 2. a 4. rokiem życia i charakteryzują się występowaniem tłuszczowych miopatii, hipotonii, kardiomiopatii rozstrzeniowej lub zwłóknieniem sprężystym wsierdzia,

podwyższeniem stężenia kinazy kreatynowej i czasami hipoglikemii hipoketotycznej [41]. Należy pamiętać, że objawy kardiomiopatii mogą się nasilać i jeśli nie są leczone, mogą doprowadzić do zgonu. U tych chorych nie obserwuje się kwasicy ketonowej, ponieważ kwasy tłuszczowe nie ulegają przekształceniu do ciał ketonowych w wątrobie, a poziom karnityny w osoczu, w mięśniach, w sercu i w wątrobie jest bardzo niski. Poza tym w moczu obserwuje się zwiększone wydalanie karnityny głównie ze względu na zaburzenia reabsorpcji karnityny w kanalikach nerkowych [28].

Badania przesiewowe u noworodków za pomocą spektrometrii masowej mogą być pomocne w wykrywaniu niskich stężeń wolnej karnityny (C0) i pomóc w diagnozowaniu niemowląt oraz ich matek z PUNK [42]. Karnityna jest przekazywana z łożyska do płodu i dlatego poziom karnityny u niemowląt w okresie noworodkowym może odzwierciedlać poziom karnityny u chorej matki [43]. W przypadku badań przesiewowych u zdrowych niemowląt możemy mieć do czynienia z wynikiem fałszywie pozytywnym. Poziom karnityny u noworodków wzrasta w ciągu pierwszych 2 tygodni życia i dlatego, aby uniknąć błędnej interpretacji badań laboratoryjnych dopiero po tym czasie należy ponownie wykonać badanie stężeń karnityny [44]. Około połowa matek z pierwotnym układowym niedoborem karnityny skarży się na męczliwość, natomiast druga połowa jest bezobjawowa. Zaobserwowano, że ciąża u kobiet z pierwotnymi układowymi niedoborami karnityny może przyczyniać się do nasilenia zaburzeń rytmu serca oraz męczliwości. W literaturze przedmiotu istnieją opisy pacjentek, u których stwierdzono kardiomiopatię rozstrzeniową [44, 45]. W trakcie ciąży zużycie energii znacznie wzrasta i poziom karnityny w osoczu jest fizjologicznie obniżony [46]. Heterozygoty pozostają bezobjawowe i nie występują u nich objawy kardiomiopatii [47]. U heterozygot zwykle aktywność transportowej karnityny w fibroblastach spada do około 50% i dlatego mogą one mieć normalne lub granicznie niskie poziomy karnityny w osoczu [48]. U chorych z PUNK opisano inne rzadziej występujące objawy takie jak: anemia, proksymalny niedowład mięśni i uogólniony opóźniony rozwój, niewydolność oddechową, arytmie i zaburzenia odcinka QT w badaniu EKG [49–52]. W przypadku rozpoznania PUNK chorzy powinni mieć rutynowo wykonywania badania takie jak: echokardiogram, ocenę poziomu kinazy kreatynowej, transaminaz wątrobowych i glikemii w osoczu [31]. PUNK należy w pierwszej kolejności różnicować z wtórnym niedoborem karnityny.

W PUNK podstawowym leczeniem jest suplementacja L-karnityną, która powinna być podawana jak najszybciej, po rozpoznaniu i zanim wystąpią nieodwracalne uszkodzenia narządów wewnętrznych [35, 53]. Leczenie to jest korzystne dla chorych z PUNK, o ile osoby te pozostają na ciągłej suplementacji L-karnityną. Powtarzające się ataki hipoglikemii i nagła śmierć w wyniku arytmii serca były odnotowane u kilku osób, które przerwały suplementację L-karnityną [35]. U dzieci i niemowląt z objawami dekomensacji metabolicznej wskazane jest również podawanie doustnie dekstrozy, aby zapobiec wystąpieniu śpiączki

i śmierci. W literaturze brak jest jednoznacznych wytycznych na temat leczenia L-karnityną. Jednak wydaje się, że dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od stężenia karnityny w osoczu i odpowiedzi klinicznej chorego [31]. Zwykle stosuje się doustną dawkę L-karnityny w dawce 50–100 mg/kg/dzień podzieloną w trzech dawkach (maksimum 3 g/dzień) [31]. U osób dorosłych dawka L-karnityny wynosi od 2 do 6 gramów na dobę. W przypadku wystąpienia stanów zagrożenia życia wskazana jest terapia dożylną L-karnityną w dawce od 100 do 400 mg dzień. Należy również rozważyć leczenie bezobjawowych pacjentów, aby zapobiec dekomensacji w czasie ciąży lub podczas głodówki [44].

#### PIERWOTNY MIOPATYCZNY NIEDOBÓR KARNITYNY

W przypadku pierwotnego miopatycznego (tj. mięśniowego) niedoboru karnityny jak do tej pory nie udało się ustalić konkretnej mutacji genetycznej, która odpowiadałaby za ten typ niedoboru karnityny. Prawdopodobnie przyczyną tego procesu jest autosomalnie recesywnie dziedziczona mutacja polegająca na zaburzeniu transportu karnityny z krwi do mięśni. Objawy pierwotnego mięśniowego niedoboru karnityny postępują powoli i zwykle rozpoczynają się w dzieciństwie, choć zdaniem niektórych badaczy występują jeszcze później, tzn. w drugiej lub trzeciej dekadzie życia [21, 54, 55]. U tych chorych charakterystycznymi objawami są postępujące proksymalne osłabienie mięśni kończyn, tułowia i twarzy często o zmiennym przebiegu. W badaniach histopatologicznych stwierdza się odkładanie lipidów w tkance mięśniowej. W osoczu wartości stężeń karnityny i estrów karnityny są prawidłowe lub dyskretnie obniżone. Różnicującym parametrem w porównaniu z PUNK jest bardzo niski poziom karnityny w mięśniach szkieletowych (<20%), przy prawidłowym poziomie karnityny w wątrobie i w mięśniu sercowym, jednak oznaczenie poziomu karnityny w wątrobie i w sercu jest stosunkowo trudne. Pomocne może być badanie histologiczne mięśni oceniające ilość trójglicerydów w tkance mięśniowej. Dodatkowo w tym typie zaburzeń transportu karnityny poziom kinazy kreatyninowej może być zwiększony w osoczu, a w badaniu elektromiograficznym występują cechy miopatii. Należy pamiętać, że stosowanie suplementacji L-karnityny nie uzupełnia jej braku w mięśniach [21, 55]. W tej postaci zazwyczaj podaje się L-karnitynę doustnie w dawce 2–6 gramów na dzień. Porównanie PUNK oraz pierwotnego miopatycznego niedoboru karnityny zebrano w tabeli III.

#### PODSUMOWANIE

Znajomość objawów, diagnostyki oraz leczenia pierwotnego niedoboru L-karnityny jest bardzo istotna w pracy każdego lekarza, szczególnie dotyczy to neonatologów, pediatrów i neurologów dziecięcych. Wczesne rozpoznanie oraz włączenie L-karnityny może przyczynić się w niektórych przypadkach do uratowania życia. W diagnostyce różnicowej pierwotnych niedoborów L-karnityny w pierwszej kolejności należy wykluczyć wtórne przyczyny niedoboru L-karnityny. W artykule „Wtórne niedobory i możliwości suplementacji L-karnityny w praktyce

**Tab. III.** Porównanie objawów pierwotnego układowego niedoboru karnityny i pierwotnego miopatycznego niedoboru karnityny  
*Comparison of systemic primary carnitine deficiency and primary myopathic carnitine deficiency*

	<b>Pierwotny układowy niedobór karnityny</b> <i>Systemic primary carnitine deficiency</i>	<b>Pierwotny miopatyczny niedobór karnityny</b> <i>Primary myopathic carnitine deficiency</i>
Poziom karnityny w osoczu	↓ < 5 μmol/l	Norma
Poziom karnityny w tkance mięśniowej	↓	↓ < 20%
Poziom karnityny w tkankach z wyjątkiem mięśni	↓	Norma
Wyniki badań laboratoryjnych	< 10 % transportu karnityny w fibroblastach	↑ CK EMG – cechy miopatii Histologia – lipidy w tkance mięśniowej
Przyczyna/Etiologia	Mutacja <i>SLC22A5</i>	Brak
Dziedziczenie	Autosomalnie recesywnie	Prawdopodobnie autosomalnie recesywnie
Początek	Różny wiek	Dzieciństwo
Objawy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niemowlęta – hipoglikemia hipoketotycznej, powiększenie wątroby, podwyższona aktywność aminotransferaz, hiperamonemią</li> <li>Dzieci – miopatia mięśni szkieletowych, podwyższona aktywność kinazy kreatynowej (CK) i kardiomiopatia</li> <li>Dorośli – kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, męczliwość</li> <li>Kobiety w ciąży – męczliwość</li> </ul>	Proksymalne osłabienie mięśni kończyn, tułowia, twarzy
Leczenie	Dekstroza w dekomensacji metabolicznej L-karnityny p.o. 50–100 mg/kg/dzień (maks. 3 g) Zagrożenie życia – i.v. L-karnityny 100–400 mg/dzień	Brak

neurologa” [26] szczegółowo opisano przyczyny wtórnego niedoboru L-karnityny oraz wymieniono najczęstsze leki, które mogą wpływać na obniżenie poziomu L-karnityny.

W artykule tym podsumowano różnice między pierwotnym, a wtórnym niedoborem L-karnityny.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Czeczot H., Ścibior D.: Rola L-karnityny w przemianach, żywieniu i terapii. *Postepy Hig Med Dosw* 2005; 59: 9–19.
- [2] Gulewitsch W. I., Krimberg R.: Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung. Über das Carnitin. *Hoppe-Seyley's Zeitschrift für physiologische Chemie* 1905; 45: 326–330.
- [3] Evans A. M., Fornasini G.: Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 941–967.
- [4] Pietrzak I., Opala G.: Rola karnityny w przemianie lipidowej człowieka. *Wiad. Lek* 1998; 51: 71–75.
- [5] Bach A. C., Schirardin H., Sahr M. O., et al.: Free and total carnitine in human serum after oral ingestion of L-carnitine. *Diabete Metab* 1983; 9: 121–124.
- [6] Borum P. R.: Carnitine in neonatal nutrition. *J Child Neurol* 1995; 10 Suppl 2: 25–31.
- [7] Giovannini M., Agostoni C., Salari P. C.: Is carnitine essential in children? *J Int Med Res* 1991; 19: 88–102.
- [8] De Vivo D. C., Bohan T. P., Coulter D. L., et al.: L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39: 1216–1225.
- [9] Coulter D. L.: Carnitine deficiency in epilepsy: Risk factors and treatment. *J Child Neurol* 1995; 10 Suppl 2: 32–39.
- [10] Rebouche C. J., Chenard C. A.: Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr* 1991; 121: 539–546.
- [11] El-Hattab A. W., Scaglia F.: Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab* 2015; 116: 107–112.
- [12] Carter A. L., Abney T. O., Lapp D. F.: Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol* 1995; 10 Suppl 2: 3–7.
- [13] Bremer J.: Carnitine—metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420–1480.
- [14] Ramsay R. R., Gandour R. D., van der Leij F. R.: Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1546: 21–43.
- [15] Tein I.: Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 3: 7–82.
- [16] Arenas J., Rubio J.C., Martin M. A., et al.: Biological roles of L-carnitine in perinatal metabolism. *Early Hum Dev* 1998; 53 Suppl: 43–50.
- [17] Nalecz K. A., Nalecz M. J.: Carnitine – a known compound, a novel function in neural cells. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1996; 56: 597–609.
- [18] White H. L., Scates P. W.: Acetyl-L-carnitine as a precursor of acetylcholine. *Neurochem Res* 1990; 15: 597–601.

- [19] Trappe S. W., Costill D. L., Goodpaster B., et al.: The effects of L-carnitine supplementation on performance during interval swimming. *Int J Sports Med* 1994; 15: 181–185.
- [20] Decombaz J., Deriaz O., Acheson K., et al.: Effect of L-carnitine on submaximal exercise metabolism after depletion of muscle glycogen. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 733–740.
- [21] Pons R., De Vivo D. C.: Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995; 10 Suppl 2: 8–24.
- [22] Matsuda I., Ohtani Y.: Carnitine status in Reye and Reye-like syndromes. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 90–94.
- [23] Crill C. M., Helms R. A.: The use of carnitine in pediatric nutrition. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 204–213.
- [24] Hamed S. A., Abdella M. M.: The risk of asymptomatic hyperammonemia in children with idiopathic epilepsy treated with valproate: relationship to blood carnitine status. *Epilepsy Res* 2009; 86: 32–41.
- [25] Stumpf D. A., Parker W. D., Jr., Angelini C.: Carnitine deficiency, organic acidemias, and Reye's syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1041–1045.
- [26] Fliciński J., Steinborn B.: Wtórne niedobory i możliwości suplementacji L-karnityny w praktyce neurologa. *Neurol Dziec* 2016; 50 [w druku]
- [27] Scholte H. R., Rodrigues Pereira R., de Jonge P. C., et al.: Primary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 351–357.
- [28] Lamhonwah A. M., Olpin S. E., Pollitt R. J., et al.: Novel OCTN2 mutations: no genotype-phenotype correlations: early carnitine therapy prevents cardiomyopathy. *Am J Med Genet* 2002; 111: 271–284.
- [29] Tobon A.: Metabolic myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 1571–1597.
- [30] Sharp L. J., Haller R. G.: Metabolic and mitochondrial myopathies. *Neurol Clin* 2014; 32: 777–799.
- [31] Magoulas P. L., El-Hattab A. W.: Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 68.
- [32] Rasmussen J., Nielsen O. W., Janzen N., et al.: Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 215–222.
- [33] Koizumi A., Nozaki J., Ohura T., et al.: Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2247–2254.
- [34] Wilcken B., Wiley V., Hammond J., et al.: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348: 2304–2312.
- [35] Stanley C. A.: Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 42–51.
- [36] Scaglia F., Wang Y., Longo N.: Functional characterization of the carnitine transporter defective in primary carnitine deficiency. *Arch Biochem Biophys* 1999; 364: 99–106.
- [37] Li F. Y., El-Hattab A. W., Bawle E. V., et al.: Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency. *Hum Mutat* 2010; 31: 1632–1651.
- [38] Coates P. M., Hale D. E., Stanley C. A., et al.: Systemic carnitine deficiency simulating Reye syndrome. *J Pediatr* 1984; 105: 679.
- [39] Cruse R. P., Di Mauro S., Towfighi J., et al.: Familial systemic carnitine deficiency. *Arch Neurol* 1984; 41: 301–305.
- [40] Hale D. E., Cruse R. P., Engel A.: Familial systemic carnitine deficiency. *Arch Neurol* 1985; 42: 1133.
- [41] Tripp M. E., Katcher M. L., Peters H. A., et al.: Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis: a treatable cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1981; 305: 385–390.
- [42] Wilcken B., Wiley V., Sim K. G., et al.: Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2001; 138: 581–584.
- [43] Scaglia F., Longo N.: Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Semin Perinatol* 1999; 23: 152–161.
- [44] El-Hattab A. W., Li F. Y., Shen J., et al.: Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet Med* 2010; 12: 19–24.
- [45] Lee N. C., Tang N. L., Chien Y. H., et al.: Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010; 100: 46–50.
- [46] Schoderbeck M., Auer B., Legenstein E., et al.: Pregnancy-related changes of carnitine and acylcarnitine concentrations of plasma and erythrocytes. *J Perinat Med* 1995; 23: 477–485.
- [47] Amat di San Filippo C., Taylor M. R., Mestroni L., et al.: Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 162–166.
- [48] Scaglia F., Wang Y., Singh R. H., et al.: Defective urinary carnitine transport in heterozygotes for primary carnitine deficiency. *Genet Med* 1998; 1: 34–39.
- [49] Cano A., Ovaert C., Vianey-Saban C., et al.: Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 163–165.
- [50] Erguven M., Yilmaz O., Koc S., et al.: A case of early diagnosed carnitine deficiency presenting with respiratory symptoms. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 331–334.
- [51] De Biase I., Champaigne N. L., Schroer R., et al.: Primary Carnitine Deficiency Presents Atypically with Long QT Syndrome: A Case Report. *JIMD Rep* 2012; 2: 87–90.
- [52] Wang Y., Korman S. H., Ye J., et al.: Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency. *Genet Med* 2001; 3: 387–392.
- [53] 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.
- [54] Shapira Y., Glick B., Harel S., et al.: Infantile idiopathic myopathic carnitine deficiency: treatment with L-carnitine. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 35–38.
- [55] Angelini C., Trevisan C., Isaya G., et al.: Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 1987; 20: 1–7.

**Adres do korespondencji:**

Jędrzej Fliciński, Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, email: flicinski@ump.edu.pl