

DEFICIÊNCIA MUSCULAR DE CARNITINA

RELATO DE 8 CASOS COM ESTUDO CLÍNICO, ELETROMIOGRÁFICO,
HISTOQUÍMICO E BIOQUÍMICO MUSCULAR

*LINEU CESAR WERNECK **
*SALVATORE DI MAURO ***

Em 1969, Bradley e col. descreveram o caso de uma paciente de 23 anos de idade, que apresentava episódios de diminuição da força nos músculos proximais e no pescoço, com duração de semanas a meses, resolução espontânea e em cuja biópsia muscular foi encontrada excessiva quantidade de gotículas de gordura⁵. Em 1970, Engel e col. relataram os casos de duas irmãs gêmeas nas quais a biópsia muscular mostrava acúmulo de lipídios e que apresentavam mioglobínúria¹⁴. Em 1972, Engel e Siekert publicaram o caso de uma mulher que apresentou astenia durante toda a sua vida, piorando aos 19 anos, e em cuja biópsia foi encontrado excesso de gotículas de lipídios¹³. Todos esses casos apontavam para possível miopatia metabólica em que o acúmulo de lipídios era fator preponderante e levantavam a possibilidade de erro metabólico dos ácidos graxos. Engel e Angelini, em 1973, reestudando o caso já descrito por Engel e Siekert, conseguiram demonstrar bioquimicamente que o músculo dessa paciente apresentava baixos níveis de carnitina (ácido beta-hidroxi-gama-trimetilaminobutírico), que tem papel preponderante na metabolização dos lipídios a nível mitocondrial¹⁰.

Desde então, inúmeros casos foram publicados e como a terapêutica instituída mostrou bom resultado, achamos oportuno o relato dos primeiros casos diagnosticados no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 8 pacientes, cujas idades variaram de 5 dias a 64 anos, sendo 7 do sexo masculino e um do feminino. Após o exame clínico e neurológico, foram submetidos a investigação rotineira para doenças neuromusculares, que incluía hemograma, VHS, exame parcial de urina, provas para erros inatos de metabolismo na urina, glicemia, uréia, creatinina, sódio, potássio, cloretos, cálcio, ácido úrico, triglicéridos,

Trabalho realizado na Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, Curitiba e The Houston Merritt Clinical Research Center for Muscular Dystrophy and Related Disorders, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York: * Professor Assistente de Neurologia; ** Professor de Neurologia. *Agradecimento:* Agradecemos ao Dr. Claudio G. Naylor, do Hospital dos Servidores Públicos do Rio de Janeiro, que nos permitiu estudar o caso 4 e ao Dr. Mauro Pedro da Cunha, Maringá, PR, a referência do caso 2.

colesterol, lipidograma, creatinoquinase, desidrogenase láctica, transaminases, fosfatase alcalina, T3, T4 e eletrocardiograma. Com raras excessões, foram também submetidos a eletromiografia com agulha concêntrica monopolar, sendo analisada a atividade de inserção, atividade em repouso muscular, duração média dos potenciais, voltagem média, presença de potenciais polifásicos longos e curtos, recrutamento aos esforços e padrão de interferência aos esforços. Também foi aferida a velocidade de condução nervosa motora em alguns nervos dos membros superiores e inferiores.

Todos os pacientes foram submetidos a biópsia muscular com anestesia local a céu aberto, sendo processadas as colorações para o tricromo de Gomori modificado, hematoxilina e eosina, PAS, cresil violeta e «Oil red O». Foram executadas as reações histoquímicas para DPNH-diaforase, ATPases pH 9,4, 4,3 e 4,6, esterase inespecífica, miofosforilase, fosfatase alcalina, fosfatase ácida e desidrogenase succínica, conforme técnicas descritas anteriormente (29). A carnitina muscular foi medida pelo método de McGarry e Foster, sendo o tecido muscular ou soro misturado com igual quantidade de ácido perclorídrico a 10% resfriado e após foi centrifugado a 27000 g por 15 minutos. A carnitina foi medida no sobrenadante (2).

RESULTADOS

Aspectos clínicos — O sintoma observado com mais frequência foi a diminuição da força muscular em 6 casos, seguido de dificuldades à marcha e quedas frequentes. A época do início dos sintomas foi variável: no caso 8 estavam presentes desde o nascimento e no caso 6 surgiram aos 20 anos de idade. Foram raras as queixas de câimbras, cefaléia e dores musculares após exercício. Cinco casos apresentavam na história irmãos ou parentes com sintomas similares, mas que não foram por nós examinados. Com exceção do caso 7, todos apresentavam hipotonia e hiporreflexia, junto com diminuição da força muscular, que era predominantemente distal, com atrofia muscular variável. Também foi registrada presença de hepatomegalia, esplenomegalia e sinal de Babinski em três casos. Alguns casos apresentavam dificuldades na mastigação, diminuição da força dos músculos do pescoço, marcha anserina, manobra de Gowers ao se levantar do chão, fasciculações, hipoestesia distal, marcha escarvante, hipertrofia de panturrilhas e insuficiência respiratória (Tabelas 1 e 2).

Investigação laboratorial — A investigação rotineira foi normal com exceção dos enzimas séricos, que revelaram discreto aumento da creatinoquinase em 7 e muito importante em um caso. A aldolase e a desidrogenase láctica estavam elevadas em 5 dos 7 casos examinados. O caso 4 apresentou os maiores níveis observados e houve rápido declínio após o tratamento instituído (Vide dados adicionais). O líquido cefalorraquidiano, examinado nos casos 1, 2, 5 e 6, foi normal em todos (Tabela 3).

Eletromiografia — As alterações encontradas podem ser compatíveis em alguns casos com envolvimento muscular primário ou com deservação primária ou secundária. Os casos 1, 2, 7 e 8 não foram examinados. O caso 3 mostrou fibrilações, ondas positivas, redução da duração dos potenciais voluntários, excesso de potenciais polifásicos curtos e recrutamento aumentado aos esforços; o caso 4 apresentava fibrilações, ondas positivas, atividade de inserção aumentada, potenciais voluntários de duração e voltagem reduzidos, com aumento do recrutamento aos esforços; o caso 2 revelou fibrilações e excesso de

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Idade	1m	4a	5a	5a	21a	42a	64a	5d
Sexo	M	F	M	M	M	M	M	M
Início dos sintomas (idade)	1d	1m	3a	1a	18a	20a	—	5d
Dores musculares pós-exercício	?	—	—	—	+	+	—	?
Cefaléia	?	—	—	—	—	+	—	?
Disfagia e distúrbios da fonação	+	—	+	—	—	—	—	—
Cãimbras noturnas	?	—	—	—	+	—	—	?
Parestesias membros inferiores	?	—	—	—	+	+	—	?
Dificuldades com marcha	?	+	+	+	+	+	—	?
Quedas frequentes	?	+	+	+	—	—	—	?
Diminuição da força muscular	+	+	+	+	+	+	—	+
Episódios recorrentes	?	—	—	—	—	+	—	?
História familiar	—	—	+	+	—	+	+	+

Tabela 1 — Sintomas em 8 casos de deficiência de carnitina. Legenda: m, mês; a, anos; d, dias; M, masculino; F, feminino; +, presente; —, ausente; ?, impossível avaliar pela pouca idade.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Diminuição força - Proximal	+	+	+	+	+	+	—	+
Diminuição força - Distal	+	—	—	+	+	+	—	+
Diminuição força - Cervical	+	—	—	—	—	+	—	—
Dificuldades na mastigação	—	—	+	—	—	+	—	—
Atrofia muscular	—	+	—	+	+	+	—	—
Hipertrofia de panturrilhas	—	—	—	+	—	—	+	—
Marcha anserina e Manobra Gowers	?	—	+	+	—	—	—	?
Marcha escarvante	?	—	—	—	+	—	—	?
Fasciculações	—	—	—	—	—	+	—	—
Hipotonia	+	+	+	+	+	+	—	+
Hiporreflexia	+	+	+	+	+	+	—	+
Sinal de Babinski	+	+	—	+	—	—	—	+
Hipoestesia distal	?	—	—	—	+	—	—	?
Hepatomegalia	+	—	—	+	—	—	+	+
Esplenomegalia	+	—	—	+	—	—	+	—
Insuficiência respiratória	+	—	—	—	—	—	—	—
Insuficiência cardíaca	—	—	—	—	—	—	—	+

Tabela 2 — Sinais encontrados em 8 casos de deficiência de carnitina. Legenda: +, presente; —, ausente; ?, impossível avaliar pela pouca idade.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Creatinoquinase (normal até 70 UI/L)	100	101	83	8150	80	111	97	276
Desidrogenase láctica (normal até 240 UI/L)	325	378	467	1730	123	NR	191	457
Aldolase (normal até 3,1 UI/L)	NR	4,2	11	27	1,7	5,5	2	9,3
Eletromiografia	NR	NM	M	NM	D	D	NR	NR
Condução nervosa motora	NR	N	N	N	N	R	NR	NR
Biópsia muscular com aumento de lipídios e sugestão diagnóstica	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabela 3 — Principais resultados dos exames complementares em 8 casos de deficiência de carnitina. Legenda: NR, não realizado; NM, sinais de envolvimento muscular e neurogênico concomitante; M, sinais de envolvimento muscular primário; D, sinais de deservação; N, normal; R, reduzida; +, presente.

polifásicos curtos e longos, com duração e voltagens normais; o caso 5 possuía inserção aumentada, fibrilações e ondas positivas, voltagem normal, excesso de polifásicos longos e redução do recrutamento aos esforços; o caso 6 mostrou aumento da atividade de inserção, fibrilações, aumento da duração dos potenciais voluntários com voltagem normal, excesso de polifásicos curtos e longos e recrutamento diminuído aos esforços (Tabela 3). As velocidades de condução nervosa motora foram normais, com exceção do caso 6, que mostrou nervo peroneiro com velocidade de 37,5 metros/segundo.

Biópsia muscular — Todos os casos apresentavam excesso de lipídios nas fibras musculares, quando corados a fresco pelo «Oil red O», quer em forma de gotículas dispersas nas fibras musculares ou ocupando vacúolos (Fig. 1). A presença de vacúolos verdadeiros foi detectada somente em 4 dos 8 casos, sendo a sua frequência variável. Estavam presentes em quase todas as fibras do caso 3 e somente em algumas fibras no caso 6 (Fig. 2), com distribuição moderada nos outros dois casos. Os vacúolos e aumento das gotículas de lipídios no «Oil red O» foram muito mais importantes nas fibras do tipo I. A variação do diâmetro das fibras musculares ocorreu em todos os casos, concomitante a atrofia de fibras musculares. O aumento da atividade da desidrogenase succínica em todos os casos, quer nos vacúolos ou somente no número de grânulos de NBT reduzido, vem corroborar para a disfunção do metabolismo dos lipídios a nível mitocondrial. Em diversos casos foram achadas fibras com morfologia anormal ao serem observadas na reação para a DPNH-diaforase. Estas fibras musculares apresentam-se com os grânulos do NBT reduzido maiores que o habitual, afastados uns dos outros, com sugestão de acúmulo de líquido em seu interior (Fig. 3). Estas fibras parecem corresponder a necrose simples e foram por nós chamadas de fibras «espumosas» (Fig. 4). Foram encontradas algumas fibras angulares escuras atroficas nas reações para a DPNH-diaforase e esterase inespecífica, que são frequentemente encontradas em deservação (Fig. 5). Somente nos casos 2 e 6 foram encontrados agrupamentos de fibras musculares típicos como os relatados em casos de deservação crônica com reinervação (Fig. 6). O caso 4, apresentava áreas de necrose e fagocitose importante, bem como presença de grupos de fibras com necrose simples, que parecem estar aumentadas e com impressão de «espuma» no seu interior (Fig. 7) (Tabela 4).

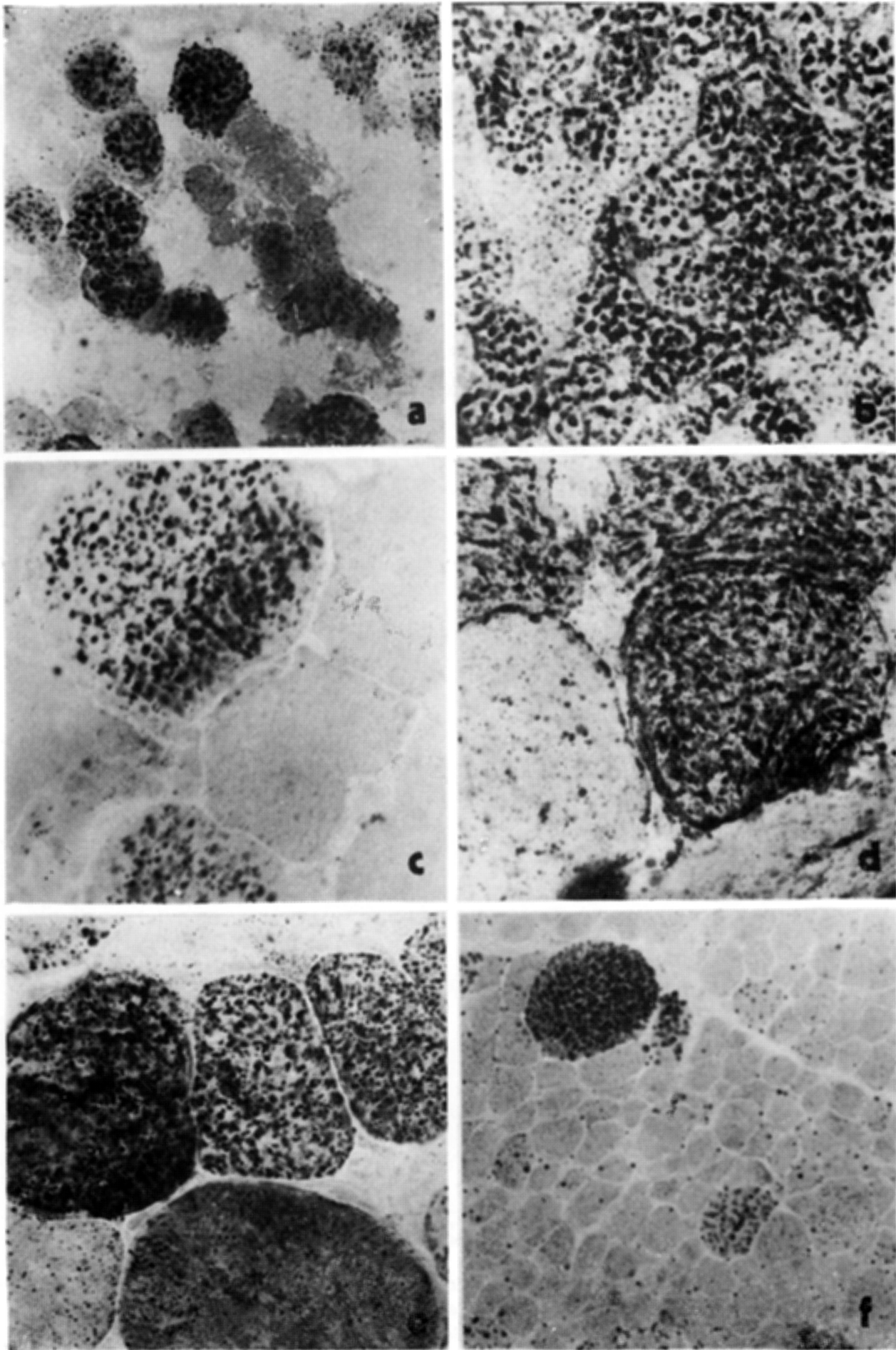


Fig. 1 — *Acúmulo de lípidios nas fibras musculares: a - Caso 8, Oil red O, 400 X; b - Caso 3, Oil red O, 400 X; c - Caso 5, Oil red O, 400 X; d - Caso 6, Oil red O, 400 X; e - Caso 4, Oil red O, 400 X; f - Caso 1, Oil red O, 400 X.*

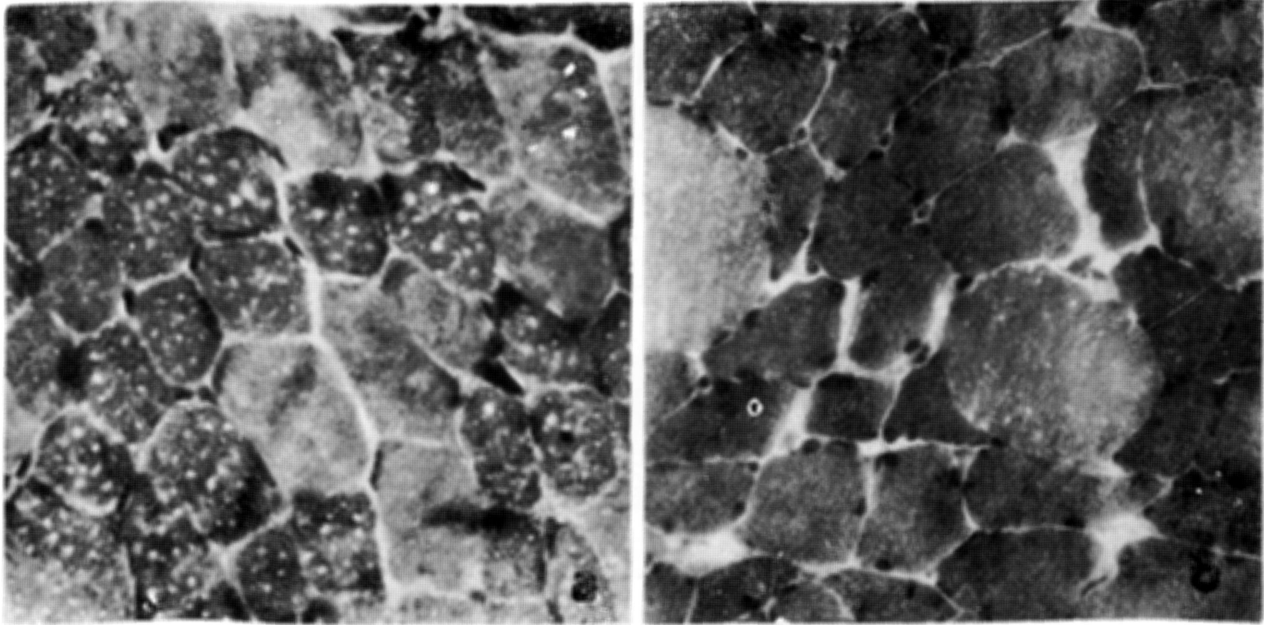


Fig. 2 — Vacúolos em fibras musculares: a - Caso 3, Gomori modificado, 400 X; b - Caso 5, Gomori modificado, 400 X.

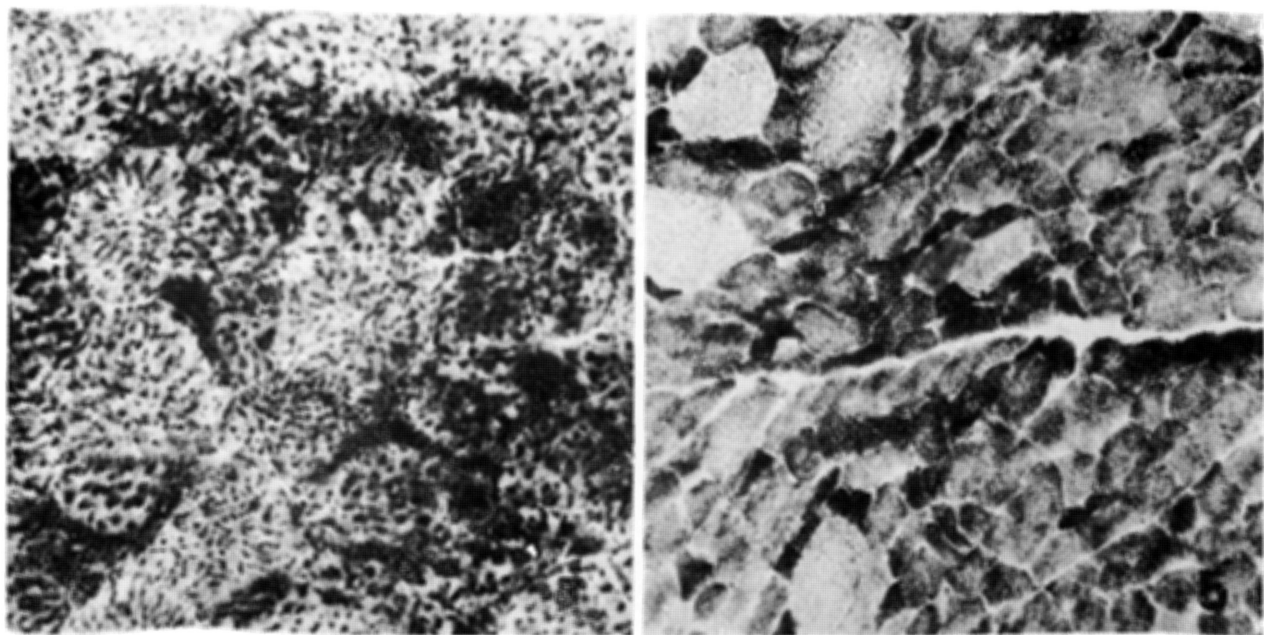


Fig. 3 — a - Acúmulo de NBT reduzido em fibras musculares. DPNH-diaforase, caso 3, 400 X; b - Fibras angulares escuras atróficas ao lado de fibras grandes, pálidas (espumosas), caso 5, DPNH-diaforase, 100 X.

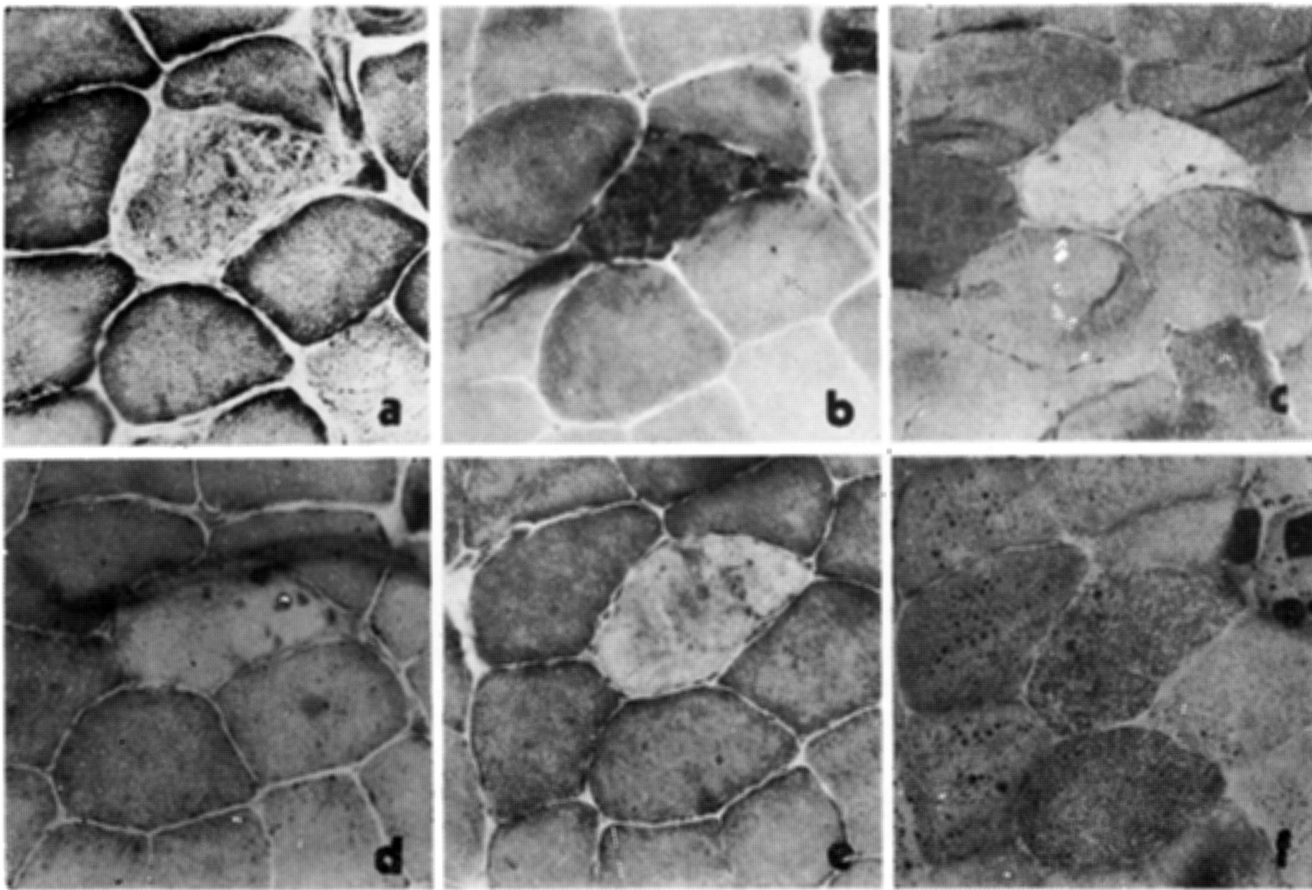


Fig. 4 — *Caso 7: cortes seriados de uma mesma fibra muscular, com necrose, simples (fibra espumosa): a - DPNH-diaforase, 400 X; b - Esterase inespecifica, 400 X; c - ATPase 9,4, 400 X; d - Fosfatase ácida, 400 X; e - Gomori modificado, 400 X; f - Oil red O, 400 X.*

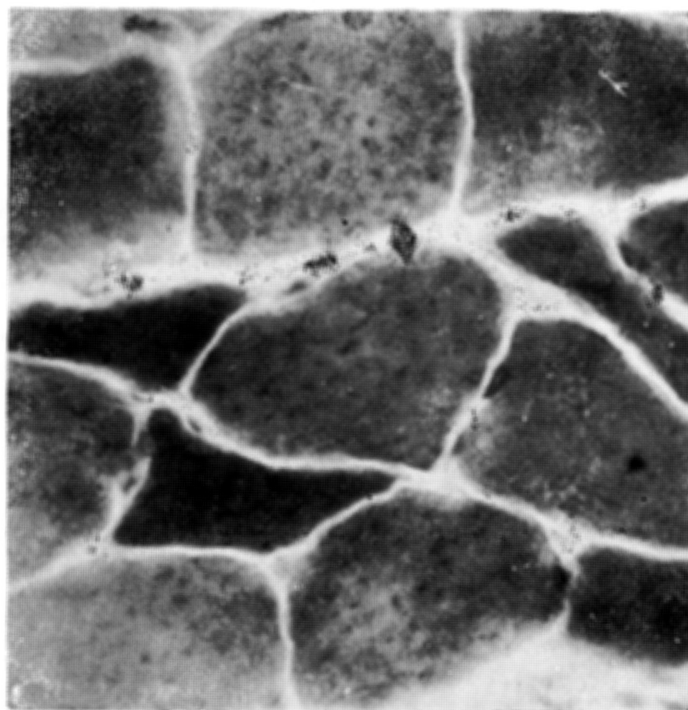


Fig. 5 — *Caso 5, fibras angulares escuras atróficas: esterase inespecifica, 400 X.*

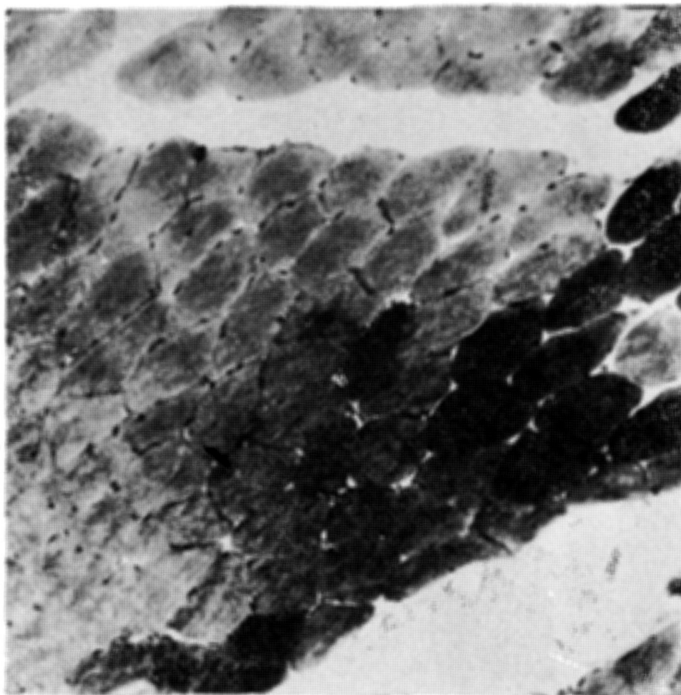


Fig. 6 — Caso 6, agrupamentos. ATPase pH 9,4, 100 X.

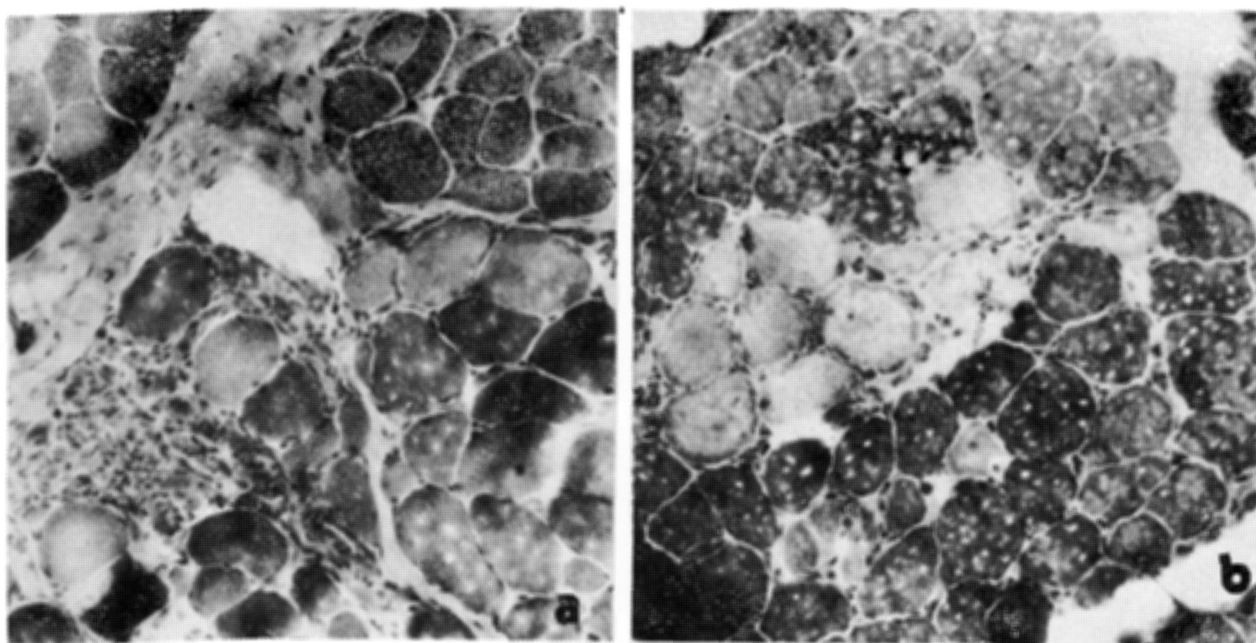


Fig. 7 — Caso 4: a - Areas de necrose e fagocitose, com variação no diâmetro das fibras, Gomori modificado, 100 X; b - Grupo de fibras com necrose simples (espumosas), Gomori modificado, 100 X.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Vacúolos	—	—	+	—	+	+	+	—
Variação no diâmetro das fibras	+	+	+	+	+	+	+	+
Fibras atroficas	+	+	+	+	+	+	—	+
Fibras hipertróficas	—	+	—	+	+	—	+	—
Fibras angulares escuras atroficas								
DPNH-Diaforase	—	+	—	—	+	—	—	—
Esterase inespecifica	—	+	—	—	+	—	—	—
Atrofia de fibras do tipo II	—	—	—	—	+	—	—	—
Agrupamentos	—	+	—	—	—	+	—	—
Aumento atividade desidrogenase succínica	+	+	+	+	+	+	+	+
Aumento atividade na DPNH-diaforase em fibras normais ou hipertrofiadas	+	—	+	—	+	+	+	—
Fibras «espumosas»	—	—	—	+	+	+	+	—
Aumento gotículas de «oil red O» nas fibras ou dentro de vacúolos	+	+	+	+	+	+	+	+
Diagnóstico histológico	I	II	III	IV	V	II	IV	I

Tabela 4 — Alterações encontradas nas biópsias musculares de 8 casos de deficiência de carnitina. Legenda: +, presente; — ausente; I, atrofia muscular sugestiva de atrofia espinhal infantil com acúmulo de lipídios; II, atrofia muscular sugestiva de deservação e envolvimento muscular primário, com acúmulo de lipídios; III, miopatia vacuolar com acúmulo de lipídios; IV, miopatia crônica ativa e acúmulo de lipídios; V, miopatia vacuolar com acúmulo de lipídios, atrofia por deservação e atrofia de fibras do tipo II.

Dosagens bioquímicas — A carnitina muscular estava diminuída em todos os casos, embora o caso 7 apresentasse níveis limítrofes. A carnitina livre de colágeno foi baixa em todos os casos em que foi dosada e a carnitina plasmática estava reduzida em um dos casos em que foi determinada (Tabela 5).

Dados adicionais — O caso 1 foi avaliado com um mês de idade, sendo admitido em insuficiência respiratória, necessitando entubação endotraqueal e utilização de respirador. Apesar de não ter sido diagnosticado na ocasião, recebeu dexametasona após episódio de hipóxia e parada cardíaca. Recuperou-se e passou a se movimentar melhor, deixando o respirador. Posteriormente apresentou novamente dificuldade respiratória, desenvolveu melena e faleceu. Não foi realizada necrópsia. O caso 2 recebeu por inicia-

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Carnitina muscular ($\mu\text{mol/g}$) (normal $2,34 \pm 0,87$; 56 controles)	0,22	0,52	0,41	0,89	0,59	0,50	1,51	0,428
Carnitina livre de colágeno (nmol/mg) (normal $19,3 \pm 4,7$; 68 controles)	4,58	6,58	10,51		4,31			5,97
Carnitina plasmática (nmol/ml) (normal $51,07 \pm 11,09$; 59 controles)				34,3			50,5	

Tabela 5 — Valores dos níveis de carnitina no músculo e no plasma dos 8 casos de deficiência de carnitina.

tiva da mãe «óleo de fígado de bacalhau» (emulsão de Scott), com ótimo resultado, passando a deambular 6 meses após o uso contínuo. Posteriormente foi prescrita 1,0 g de carnitina ao dia. A eletromiografia repetida um ano após a inicial, não mostrou atividade em repouso, os potenciais voluntários tinham duração diminuída, a voltagem era normal, possuía excesso de polifásicos curtos, recrutamento aumentado aos esforços e excesso de potenciais pela força utilizada (BSAP). O caso 3 foi prescrito desde o início com D-L-carnitina 1,5 g/dia, obtendo regressão parcial dos sintomas, com importante aumento da força muscular e melhora da fonação e da deglutição. O caso 4 foi prescrito com 1 g/dia de carnitina no início e posteriormente passou para 4 g/dia; houve desaparecimento da hepatomegalia, aumento da força muscular e redução da creatinoquinase para 631 UI/L, da aldolase para 13 UI/L e da desidrogenase láctica para 666 UI/L. Por certo período não recebeu carnitina adequadamente, tendo ocorrido piora da força muscular, elevação da creatinoquinase para 3233 UI/L e da desidrogenase láctica para 6767 UI/L. Reintroduzida a carnitina, passou a se locomover melhor e com auxílio de fisioterapia houve aumento da força muscular. Na última dosagem de creatinoquinase apresentava 2215 UI/L, com isoenzima MM de 80,5% e BB 19,5%. A hepatomegalia e a esplenomegalia desapareceram. O caso 5 recebeu inicialmente prednisona e complexo B, obtendo remissão completa dos sintomas. Meses após, parou a medicação por sua livre vontade, voltando a ter dificuldades na deambulação e redução da força muscular. Foi prescrita L-carnitina 4 g/dia. Houve melhora da força muscular, deambulando normalmente e tendo somente dificuldade para subir escadas. O caso 6 foi prescrito somente com complexo B, antes do diagnóstico definitivo, obtendo remissão completa de seus sintomas, voltando a trabalhar normalmente. Como tivesse um irmão com quadro semelhante resolveu, por sua livre iniciativa, dar complexo B ao irmão, que também melhorou, desaparecendo a astenia e voltando a trabalhar normalmente. O caso 7, avô do paciente 4, estava assintomático aos 64 anos de idade, conseguindo jogar tênis normalmente. No exame somente apresentava hipertrofia de panturrilhas, sem qualquer déficit de força muscular, sendo encarado como possível heterozigoto. A dosagem da creatinoquinase e carnitina plasmática dos pais do caso 4 foram normais. O caso 8 nasceu hipotônico e com redução de movimentos. No décimo dia de vida desenvolveu edema de membros inferiores, hepatomegalia, taquicardia, cianose e respiração gemente. Tratada para insuficiência cardíaca com diuréticos e digitálicos, houve resposta adequada. O eletrocardiograma apresentava taquicardia sinusal, extrassístoles

isoladas e sobrecarga ventricular direita. Ecocardiograma normal. Recebeu alta a pedido dos pais, pois existia história de ocorrência de doença semelhante em um irmão, que faleceu com 20 dias, apesar de todos os cuidados. Quando o resultado da biópsia foi informado, o paciente não se encontrava mais internado e havia falecido um dia antes.

COMENTARIOS

A carnitina (ácido beta-hidroxi-gama-trimetilaminobutírico) é substância indispensável para transportar os ácidos graxos de cadeias médias e longas através da membrana interna das paredes mitocondriais^{9,30}. A carnitina disponível para esta função provém 25% da dieta normal e 75% é sintetizada no organismo. Não é conhecido o requerimento dietético diário, mas sabe-se que a carne contém mais carnitina que os vegetais⁹. A síntese da carnitina é feita a partir da lisina, que é transformada em epsilon-N-trimetilisina e gamabutirot-betaína. A butirot-betaína é transformada em carnitina, pela ação da enzima hidroxilase gama-butirot-betaína, que existe no fígado e rins de seres humanos^{18,21}, embora já tenha sido detectada em testículos e rins de animais^{8,9}. A carnitina sintetizada é transportada para outros tecidos; no homem, a maior concentração é encontrada em músculos, seguindo-se fígado e coração. Não existe diferença entre homens e mulheres ou em relação com a idade⁹, embora os níveis de carnitina em crianças de baixa idade não tenham sido adequadamente estudados²³. Como a concentração de carnitina livre no músculo é 40 vezes maior que a do soro, ela deve ser transportada ativamente para os tecidos que não sintetizam. Esse transporte é saturável, dependente de energia e compete com a gama-butirot-betaína. A maior parte da carnitina parece ser excretada na urina sem ser metabolizada, sendo sua excreção muito variável no ser humano e provavelmente influenciada pela dieta⁹. A deficiência de carnitina pode ocorrer por dieta deficiente, diminuição da síntese hepática, aumento de excreção, defeito de transporte da carnitina para o músculo e alta proporção de carnitina esterificada em relação a carnitina livre⁹.

Atualmente são conhecidas duas grandes síndromes, conforme os tipos de sintomas dos pacientes. Uma predominantemente miopática^{1,6,8,17,27}, com baixos níveis de carnitina somente no músculo esquelético e outra com deficiência sistêmica, com envolvimento variável do fígado, coração e outras estruturas, além do músculo esquelético^{4,7,11,16,19,24,25,26,28}. Na deficiência sistêmica de carnitina, a biosíntese ou degradação da carnitina estão normais²², sendo demonstrado um defeito na reabsorção da carnitina a nível renal¹². A miopatia por deficiência de carnitina se apresenta tanto em homens como em mulheres. Existe astenia muscular progressiva, cujos primeiros sinais podem ocorrer a partir dos dois anos de idade ou, tardiamente, como aos 38 anos de idade^{1,6,8,17,27}. Esta astenia é proximal^{1,8,17,27}, com envolvimento da musculatura do pescoço^{1,6,8} e da face^{8,27}. Pode ocorrer atrofia muscular importante generalizada^{17,19} ou então pode ser somente proximal^{8,17}. Os reflexos profundos podem estar diminuídos¹, chegando a arreflexia^{19,17} e raramente os nervos periféricos estão envolvidos¹⁹. Pode ocorrer remissão espontânea algumas vezes, raramente é fatal e pode ter envolvimento subclínico do miocárdio. Eventualmente podem ocorrer vômitos e cefaléias, que podem estar relacionados com lactacidemia transi-

tória¹⁰. A deficiência sistêmica de carnitina apresenta-se com astenia muscular idêntica à da deficiência muscular de carnitina e geralmente é de aparecimento precoce^{11,18,19,20,25,28}, com graus variados de atrofia^{7,11,18,19,24,25}. A hipotonia muscular está presente em boa parte dos casos^{16,18,24,25}, sendo mais rara a presença de hiporreflexia^{7,11,24} ou arreflexia^{16,19}. Em alguns casos foi descrito: ptose palpebral^{11,18,24}, face alongada¹⁸, contratura de dedos¹⁹, diminuição da força da musculatura da face e boca entreaberta¹¹, com envolvimento da musculatura bulbar¹¹. O que caracteriza a forma sistêmica, é o envolvimento de outros órgãos, como o fígado^{4,7,11,16,18,19,24,25} podendo haver encefalopatia hepática recorrente^{7,18,24}. O envolvimento do miocárdio é importante^{7,11,16,25,28}, bem como o aparecimento de acidose metabólica^{4,11,24,25}. Nesta forma, ao contrário da muscular primária, é frequente o óbito por insuficiência hepática ou cardiopulmonar^{4,7,11,16,24}. Existe uma segunda forma de deficiência sistêmica que se apresenta unicamente como miocardiopatia, frequentemente fatal, mas que responde dramaticamente a administração da carnitina^{28,26}.

Laboratorialmente, a maioria dos pacientes apresenta níveis aumentados de creatinoquinase e a eletromiografia sugere envolvimento muscular primário⁹. Os níveis de carnitina sérica estão normais ou discretamente diminuídos na forma miopática e reduzidos na forma sistêmica⁹. A dosagem da carnitina muscular permite diagnóstico adequado, embora alguns autores façam certas ressalvas, pois em algumas entidades neuromusculares, a mesma pode estar reduzida, dependendo do volume da massa e da severidade da lesão muscular³. Na biópsia muscular verificam-se vacúolos preenchidos por lipídios ou grande número de gotículas de lipídios, facilmente identificadas nas colorações pelo "Oil red O" ou "Sudan Black IV". Concomitantemente, pode existir aumento das granulações na DPNH-diaforase e na desidrogenase succínica, com maior oxidação e precipitação do tetrazolium (NBT) na histoquímica. Estas reações identificam locais em que existem enzimas oxidativos, principalmente mitocôndrias. Como a deficiência de carnitina não permite o metabolismo normal dos lipídios nas mitocôndrias, eles se acumulam, havendo aumento de volume, aparecendo facilmente nas colorações para a histoquímica. Por microscopia eletrônica verifica-se aumento de lipídios no interstício das miofibrilas, ao lado ou dentro das mitocôndrias.

O tratamento desta entidade abriu novas perspectivas e motivou, com finalidades práticas, sua detecção entre as doenças musculares. A primeira medicação utilizada foi corticosteróide, com ótimo resultado clínico e redução dos lipídios musculares^{13,27}, embora os níveis de carnitina muscular tenham permanecido idênticos⁹. O mecanismo de ação dos corticosteróides não é conhecido⁹ e alguns casos não respondem a eles^{5,6,17}. A reposição oral com carnitina mostrou boa resposta em alguns casos, apesar de possuírem níveis séricos normais na deficiência muscular e de permanecer reduzida no tecido muscular^{1,9}. Alguns pacientes não respondem mesmo com altas doses, como 10 g/dia³¹ e existe sugestão de que a carnitina deve ser combinada com corticosteróides nessas circunstâncias¹⁵. Na forma sistêmica, que geralmente possui níveis plasmáticos baixos de carnitina, ela deveria ser eficaz, o que realmente acontece em alguns casos¹⁸, embora tenha falhado em outros⁷. Recentemente foi des-

crita que o propranolol teria ação no controle dos sintomas, com redução dos lipídios musculares, mas também não é conhecido o mecanismo de ação²⁰.

Em nossos casos — embora alguns fossem clinicamente idênticos a distrofia de cinturas pélvicas e escapulares (caso 6), distrofia muscular pseudo-hipertrófica de Duchenne (casos 3 e 4), atrofia espinhal infantil de Werdnig-Hoffman (casos 1 e 8) ou somente hipertrofia muscular verdadeira (caso 7) — a presença de excesso de lipídios e vacúolos em algumas fibras, detectados na biópsia muscular, permitiram formular a suspeita diagnóstica, posteriormente comprovada com a dosagem da carnitina muscular. O caso 7 possivelmente é heterozigoto assintomático, embora possua evidência laboratorial de envolvimento muscular e o caso 8 pode ser enquadrado na forma sistêmica, apesar de não ter sido dosada a carnitina plasmática.

Acreditamos que em pacientes com doenças neuromusculares, nos quais ocorram dúvidas diagnósticas e que apresentem aumento de gotículas de lipídios nas biópsias musculares e não sendo possível dosar a carnitina no tecido muscular, deveria ser tentada prova terapêutica com carnitina e posteriormente com corticosteróides, pois uma minoria de casos poderá ser beneficiada.

RESUMO

São relatados os casos de 8 pacientes, sendo 7 do sexo masculino, cuja idade variou entre 5 dias e 64 anos. Sete pacientes apresentavam diminuição da força muscular e todos apresentavam, nas biópsias musculares, acúmulo de lipídios. Os sintomas iniciaram nos primeiros dias de vida em três pacientes, na infância em dois, na idade adulta em dois; um dos casos apresentava-se assintomático aos 64 anos de idade (heterozigoto?). Em graus variáveis os pacientes apresentavam dificuldades na deglutição, hipotonia, atrofia muscular, dificuldades na mastigação, parestesias em membros inferiores, hepatomegalia e esplenomegalia. Cinco casos tinham história familiar e um relatava recorrências dos sintomas. Todos apresentavam aumento dos enzimas séricos, principalmente da creatinoquinase. A eletromiografia foi compatível a envolvimento muscular primário em um caso, deservação em dois e neuromiopático em dois, não tendo sido realizada em três casos. Na biópsia muscular, em todos os casos, além do acúmulo de lipídios, ocorriam: componente de deservação em 4, miopatia crônica em 4, atrofia de fibras do tipo II em um. Em dois casos, as alterações histológicas eram sugestivas de atrofia espinhal infantil. Um dos casos, possivelmente pertencente à forma sistêmica de deficiência de carnitina, possuía importante envolvimento miocárdico, vindo a falecer. São discutidos aspectos clínicos, metabólicos e terapêuticos das deficiências musculares de carnitina.

SUMMARY

Muscle carnitine deficiency: report of 8 cases, with clinical, electromyographic, histochemical and biochemical studies.

We describe 8 patients with muscle carnitine deficiency, 7 males and 1 female, varying in age from 5 days to 64 years. Seven had decreased muscle strength

and all had increased lipids droplets in the muscle biopsy. The symptoms began in the first days of life in three cases, in childhood in two, in adult life in two, while one case was free of symptoms at age 64 (heterozygote?). Some patients had difficulty chewing, dysphagia, hypotonia and splenomegaly; one patient had a fluctuating clinical course. All had elevated serum enzymes, mainly creatine-kinase. The electromyogram showed primary muscle involvement in one case, denervation in two, "mixed" features in two and was not done in three. The muscle biopsy, beside lipid storage, showed denervation in four, chronic myopathy in four and type II fiber atrophy in one. In two cases, histological findings suggested infantile spinal muscle atrophy. One patient appeared to have a systemic form of carnitine deficiency, with severe myocardial involvement and died of heart failure before treatment was initiated. A discussion about clinical findings, metabolism and therapeutic aspects of muscle carnitine deficiency is made.

REFERÊNCIAS

1. ANGELINI, C.; LUCKE, S. & CANTARUTTI, F. — Carnitine deficiency of skeletal muscle: Report of a treated case. *Neurology* 25:533, 1976.
2. BERTORINI, T.; YEH, Y-Y.; TREVISAN, C.; STADLAN, E.; SABESIN, S. & DI MAURO, S. — Carnitine palmityl transferase deficiency: myoglobinuria and respiratory failure. *Neurology* 30:263, 1980.
3. BORUM, P.R.; BROQUIST, H.P. & ROELOFS, R.I. — Muscle carnitine levels in neuromuscular disease. *J. neurol. Sci.* 34:279, 1977.
4. BOUDIN, G.; MIKOL, J.; GUILLARD, H. & ENGEL, A.G. — Fatal systemic carnitine deficiency with lipid storage in skeletal muscle, heart, liver and kidney. *J. neurol. Sci.* 30:313, 1976.
5. BRADLEY, W.C.; HUDGSON, P.; GARDNER-MEDWIN, D. & WALTON, J.N. — Myopathy associated with abnormal lipid metabolism in skeletal muscle. *Lancet* 1:495, 1969.
6. BRADLEY, W.C.; TOMLISON, B.E. & HARDY, M. — Further studies of mitochondrial and lipid storage myopathies. *J. neurol. Sci.* 35:201, 1978.
7. CORNELIO, F.; DI DONATO, S.; PELUCHETTI, D.; BIZZI, A.; BERTAGNOLIO, B.; D'ANGELO, A. & WIESMANN, U. — Fatal case of lipid storage myopathy with carnitine deficiency. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 40:170, 1977.
8. DI DONATO, S.; CORNELIO, F.; STORCHI, G. & RIMOLDI, M. — Hepatic ketogenesis and muscle carnitine deficiency. *Neurology* 29:780, 1979.
9. DI MAURO, S.; TREVISAN, C. & HAYS, A. — Disorders of lipid metabolism in muscle. *Muscle & Nerve* 3:369, 1980.
10. ENGEL, A.G. & ANGELINI, C. — Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science* 179:899, 1973.
11. ENGEL, A.G.; BANKER, B.W. & EIBEN, R.M. — Carnitine deficiency: clinical, morphological and biochemical observation in a fatal case. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 40:313, 1977.
12. ENGEL, A.G.; REBOUCHE, C.J.; WILSON, D.M.; GLASGOW, A.M.; ROMSHE, C.A. & CRUSE, R.P. — Primary systemic carnitine deficiency. II. Renal handling of carnitine. *Neurology* 31:819, 1981.
13. ENGEL, A.G. & SIEKERT, R.G. — Lipid storage myopathy responsive to prednisone. *Arch. Neurol.* 27:174, 1972.
14. ENGEL, W.K.; VICK, N.A.; GLUECK, J. & LEVY, R.I. — A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism. *N. Engl. J. Med.* 282:697, 1970.
15. GRIGGS, R.C.; PANDYA, S.; MOXLEY, R.T.; FORBES, G.; VANDYKE, D.H. & PEARCE, F.J. — Treatment of myopathic carnitine deficiency: quantitation of response to prednisone and carnitine. *Trans. amer. neurol. Assoc.* 106:199, 1981.

16. HART, Z.H.; CHANG, C-H; DI MAURO, S.; FAROOKI, W. & AYYAR, R. — Muscle carnitine deficiency and fatal cardiomyopathy. *Neurology* 28:147, 1978.
17. ISAACS, H.; HEFFRON, J.J.A.; BADENHORST, N. & PICKERING, A. — Weakness associated with the pathological presence of lipid in skeletal muscle: A detailed study of a patient with carnitine deficiency. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 39:1114, 1976.
18. KARPATI, G.; CARPENTER, S.; ENGEL, A.G.; WATTERS, G.; ALLEN, J. ROTHMAN, S.; KLASSEN, G. & NAMER, O.A. — The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphological, biochemical and pathophysiologic features. *Neurology* 25:14, 1975.
19. MARKESBERY, W.R.; McQUILLEN, M.P.; PROCOPIS, P.G.; HARRISON, A.R. & ENGEL, A.G. — Muscle carnitine deficiency. Association with lipid myopathy, vacuolar neuropathy and vacuolated leukocytes. *Arch. Neurol.* 31:320, 1974.
20. MARTYN, C.; JELLINE, E.H. & WEBB, J.N. — Lipid storage myopathy: successful treatment with propranolol. *Brit. med. J.* 282:1997, 1981.
21. REBOUCHE, C.J. & ENGEL, A.G. — Significance of renal gamma-butyrobetaine hidroxilase for carnitine biosynthesis in man. *J. biol. Chem.* 255:8700, 1980.
22. REBOUCHE, C.J. & ENGEL, A.G. — Primary systemic carnitine deficiency. I. Carnitine biosynthesis. *Neurology* 31:813, 1981.
23. REBOUCHE, C.J. & ENGEL, A.G. — Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin. Proc.* 58:533, 1983.
24. SCARLATO, G.; PELLEGRINI, G.; CERRI, C.; MEOLA, G. & VEICSTEINAS, A. — The syndrome of carnitine deficiency: Morphological and metabolic correlations in two cases. *Canadian J. neurol. Sci.* 5:205, 1978.
25. SMYTH, D.P.L.; LAKE, B.D.; MacDERMOT, J. & WILSON, J. — Inborn error of carnitine metabolism («Carnitine deficiency») in man. *Lancet* 1:1198, 1975.
26. TRIPP, M.E.; PETERS, H.A.; GILBERT, E.F.; ARYA, S.; HODACH, R.J. & SHUG, A.L. — Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. A treatable cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 305:385, 1981.
27. VANDYKE, D.H.; GRIGGS, R.C.; MARKESBERY, W. & DI MAURO, S. — Hereditary carnitine deficiency of muscle. *Neurology* 25:154, 1975.
28. WABER, L.J.; VALLE, D.; NEILL, C.; DI MAURO, S. & SHUG, A. — Systemic carnitine deficiency presenting as a familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. *J. Pediat.* 101:700, 1982.
29. WERNECK, L.C. — O valor da biópsia muscular em neurologia. Análise de 290 exames a fresco e pela histoquímica. *Rev. bras. Clin. Terap.* 10: edição especial, 1981.
30. WERNECK, L.C.; BOER, C.A.A.; PAPADIMITRIOU, A. & DI MAURO, S. — Miopatia por deficiência de carnitina-palmitil-transferase. Relato de 2 casos com dosagens enzimáticas no tecido muscular. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 41:377, 1983.
31. WILLNER, J.H.; DI MAURO, S.; EASTWOOD, A.; HAYS, A.; ROOHL, F. & LOVE-LACE, R. — Muscle carnitine deficiency-genetic heterogeneity. *J. neurol. Sci.* 41:235, 1979.

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Médica, Especialidade de Neurologia — Rua General Carneiro nº 181, 13º andar - 80.000, Curitiba, PR - Brasil.