

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
PEDIATRIE

***CARDIOMIOPATII METABOLICE ÎN PEDIATRIE
POSIBILITĂȚI ACTUALE DE ABORDARE
DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ***

Rezumatul tezei de doctorat

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BĂLGRĂDEAN MIHAELA

Student Doctorand:
GICA MARIA IULIA

2018

Cuprins

Introducere.....	3
I. Partea generala: Stadiul actual al cunoașterii.....	9
1. Cardiomiopatiile pediatrice.....	9
1.1. Cardiomiopatia dilatativă.....	9
1.2. Cardiomiopatia hipertrofică.....	12
1.3. Cardiomiopatia restrictivă.....	14
1.4. Noncompactarea ventriculului stâng.....	16
2. Cardiomiopatiile metabolice	18
2.1. Mecanismele disfuncției cardiace.....	19
2.2. Clasificarea erorilor înnăscute de metabolism ce asociază cardiomiopatie.....	20
2.3. Diagnosticul cardiomiopatiilor metabolice și „red flag-uri” pentru orientarea etiologică.....	23
2.4. Tratamentul cardiomiopatiilor metabolice.....	38
2.4.1. Tratamentul nutrițional al copiilor cu cardiomiopatie.....	38
2.4.2. Tratamentul cu antioxidanți.....	41
2.4.3. Tratamentul cu levocarnitină.....	42
2.4.4. Terapia de substituție enzimatică.....	42
2.5. Sfatul genetic.....	43
3. Metabolismul energetic al miocardului.....	44
3.1. Modificări în metabolismul cardiac din viața fetală până în viața adultă.....	44
3.2. Metabolismul glucozei.....	45
3.3. Metabolismul acizilor grași.....	46
3.4. Interacțiunea între metabolismul acizilor grași și metabolismul glucozei.....	50
3.5. Perturbarea metabolismului acizilor grași și a sistemului de transport al carnitinei în insuficiența cardiacă.....	52
3.6. Semnalizarea celulară în metabolismul cardiac.....	52

3.7.Modularea metabolismului mitocondrial al acizilor grași în tratamentul insuficienței cardiace.....	55
4. Deficitul de carnitină.....	57
II. Partea specială: Contribuția personală.....	60
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	60
6. Material și metodă.....	61
7. Rezultate.....	71
8. Discuții.....	124
9. Limitele studiului.....	131
10. Originalitatea și aplicabilitatea studiului.....	132
11. Concluzii și contribuții personale.....	133
Bibliografie.....	139
Anexe.....	147
Lista tabelelor.....	148
Lista figurilor.....	149
Lista graficelor.....	149
Lista abrevierilor.....	152
Lista lucrărilor științifice.....	154
Articole.....	157

Introducere

Cardiomiopatia este o boală progresivă, cronică, ce necesită abordare multidisciplinară și monitorizare pe termen lung. Actual, în lume sunt raportate peste 100.000 cazuri de cardiomiopatie la copil.(1) Incidența cardiomiopatiei este de 1,13 cazuri la 100.000 copii sub 18 ani și 8,34 cazuri la 100.000 copii cu vârsta sub 1 an.(2) Aproximativ 40% din cardiomiopatiile simptomatice la copil necesită transplant cardiac sau, în absența acestuia, evoluează către deces datorită complicațiilor cardiace în aproximativ doi ani de la diagnostic.

Deși progresele realizate după 1990 au elucidat în mare parte istoria naturală, factorii de risc, modalitățile de diagnostic și tratament, rămân încă o serie de întrebări neelucidate cu privire la etiologia și strategiile optime de diagnostic și tratament în aceasta patologie. Majoritatea protocoalelor de tratament pediatric sunt adaptate pornind de la modelul protocoalelor pentru adult, existând puține date care corelează diferențele etiologice ale cardiomiopatiei la copil și la adult.

Erorile înnăscute de metabolism reprezintă 5% din toate cardiomiopatiile pediatrice și aproximativ 15 % din cardiomiopatiile de cauză cunoscută.(3) Acestea includ o plajă largă de defecte metabolice legate de metabolismul aminoacizilor, acizilor organici, acizilor grași, glicogenului, boli de stocaj lizozomal, boli mitocondriale, peroxizomale și defecte congenitale de glicozilare. Majoritatea debutează devreme în copilărie și asociază patologii multisistemică.

Cardiomiopatia asociată erorilor înnăscute de metabolism poate fi severă, reprezentând o cauza majoră de morbiditate și mortalitate, sau poate fi asimptomatică - diagnosticată în cadrul investigațiilor bolii de bază. Cardiomiopatia poate fi prezentă la debut sau poate surveni în evoluția unor boli metabolice înnăscute cu afectare multisistemică. Uneori poate fi identificată post-mortem în cazurile de moarte subită.

Aproximativ 5% din erorile înnăscute de metabolism asociază cardiomiopatie.(7) Diagnosticarea precoce a cardiomiopatiilor metabolice în primii ani de viață este esențială

pentru asigurarea tratamentului optim, pentru sfatul genetic și pentru a preveni eventualele complicații.

Cu excepția bolilor mitocondriale, fiecare tip de boală metabolică înăscută asociază un anumit tip de cardiomiopatie (hipertrofică, dilatativă, restrictivă sau mixtă). Mecanismele disfuncției cardiace includ: procese infiltrative ale cardiomiocitului cu material de stocaj, compromiterea producerii de energie la nivel mitocondrial și acumularea de metaboliți toxici.

Ecocardiografia diferențiază formele hipertrofice/ dilatative/ mixte, orientând uneori diagnosticul: bolile de stocaj asociază cardiomiopatie hipertrofică, în schimb, defectele metabolice cu acumulare de metaboliți toxici, în special acizi (acidurii organice, aminoacidopatii) asociază în general cardiomiopatie dilatativă. Tulburările de conducere sunt asociate frecvent în defecte de lanț respirator, în mod particular în sindromul Kearns-Sayre.

Diagnosticul ideal al unei boli metabolice ar trebui stabilit în primele zile de viață, înainte de instalarea simptomtologiei, prin screening neonatal extins, urmat de confirmare prin teste enzimactice specifice sau genetice. În prezent, screeningul neonatal extins efectuat prin spectrometrie de masă în tandem poate identifica peste 40 de boli metabolice tratabile, printr-un singur test rapid, pe baza analizei profilurilor acilcarnitinelor și aminoacizilor din picătură de sânge uscat.

Această metodă de screening metabolic extins este disponibilă în țara noastră în prezent, însă screeningul național obligatoriu, implementat în maternitățile de stat include doar fenilcetonuria și hipotiroidismul congenital.

Anumite clase de boli metabolice nu pot fi detectate prin screening folosind spectrometria de masă în tandem. Printre acestea se numără glicogenozele, defectele de fosforilare oxidativă, bolile lizozomale și o parte din bolile peroxizomale.

Diagnosticarea unei erori înăscute de metabolism la un copil cu cardiomiopatie necesită investigații complexe, de la teste biochimice uzuale, profiluri metabolice de acilcarnitine, aminoacizi și acizi organici, până la analize enzimactice și adesea teste genetice costisitoare.

Pentru defectele metabolice care asociază producție crescută de acizi, cel mai bun moment pentru efectuarea testelor metabolice este o condiție de stres: insuficiență cardiacă, infecții acute, post prelungit etc.

Între testele paraclinice uzuale, o serie de modificări reprezintă “red flag”-uri pentru o etiologie metabolică (tabelul 2.4.): prezența limfocitelor vacuolizate la nivelul frotiului de sânge periferic (sugerează o boală de stocaj lizozomal), hipoglicemia (fără cetoză- sugerează defecte de oxidare mitocondrială a acizilor grași; cu cetoză- sugerează posibilitatea unei glicogenoze hepatice), modificări ale corpurilor cetonică urinară sau serică (sugerează defecte de cetoză sau de cetoeneză), acidoza metabolică cu anion gap crescut (acidemii organice), hiperlactacidemia (în absența hipoperfuziei/ hipoxiei poate sugera o boală mitocondrială), raportul lactat: piruvat (<25 în deficitul de piruvat dehidrogenază și >25 în defecte de lanț respirator mitocondrial), creatinkinază crescute (în glicogenoze- boala Pompe, defecte de oxidare a acizilor grași). Când există unul sau mai multe dintre aceste “red flag”-uri se pot efectua teste metabolice specifice: profilurile acilcarnitinelor, aminoacizilor și acizilor organici (pentru defecte de oxidare a acizilor grași, aminoacidopatii, acidurii organice), glicozaminoglicani urinari (pentru mucopolizaharidoze), electroforeza transferinei (pentru defecte congenitale de glicozilare), dozarea acizilor grași cu lanț foarte lung (pentru boli peroxizomale), teste enzimatică specifice (pentru boli lizozomale), probe de biopsie hepatică, musculară sau culturi de fibroblaști din probă biopsică de piele (pentru boli mitocondriale).

Tratamentul cardiomiopatiei din cadrul bolilor metabolice include măsuri specifice de dietă, tratament enzimatic substitutiv pentru o parte din bolile de stocaj (Gaucher, Fabry, Pompe, Hurler, Hunter, Maroteux-Lamy), cocktail mitocondrial de antioxidanți pentru boli mitocondriale, supliment de levocarnitină (în general pentru majoritatea cardiomiopatiilor indiferent de etiologie și în special pentru deficitul primar de carnitină).

Studiul de față este susținut de premisele teoretice ce reies din studiile biochimice actuale existente în literatură referitoare la metabolismul energetic desfășurat la nivelul miocardului, la pacientului adult. Există puține date în acest domeniu raportate la populația pediatrică.

La nivel celular, energia necesară funcționării pompei cardiace este generată din procesul de fosforilare oxidativă, iar substratul energetic principal este reprezentat de acizii grași. Astfel, orice modificare în procesele metabolice de betaoxidare mitocondrială a

acizilor grași cu lanț lung, în ciclul Krebs sau în lanțul respirator mitocondrial, poate conduce la afectarea funcției cardiace.

În viața fetală (mediu hipoxic), glucoza și lactatul reprezintă sursele principale de energie pentru miocard, prin procesele de glicoliză, respectiv prin oxidarea lactatului. Postnatal, sursa principală de energie devine betaoxidarea mitocondrială a acizilor grași. În anumite cardiopatii, cordul poate reveni la patternul fetal. În cordul hipertrofiat, capacitatea glicolitică este mai mare, iar cantitatea de glucoză și lactat rezultate prin glicoliza este considerabil crescută.

Acizii grași necesari pentru metabolismul energetic miocardic provin din lipoliza depozitelor endogene sau din sânge, unde circulă legați de albumină sau încorporați în chilomicroni și în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL). Transportul acizilor grași din sânge în mitocondrie este realizat parțial prin difuziune pasivă (pentru acizii grași cu lanț scurt și mediu) și parțial mediat prin carrieri membranari proteici (acizii grași cu lanț lung).

Acizii grași cu lanț lung sunt activați de către acil-CoA-sintetaza în derivați acil-CoA la nivelul citoplasmei, iar sub această formă sunt transportați în mitocondrie de un complex enzimatic ce implică carnitin-palmitoil-transferaza 1, carnitin-acilcarnitin-transferaza și carnitin-palmitoil-transferaza 2.

După realizarea transportului transmembranar, acizii grași cu lanț lung intră în spirala de betaoxidare, fiind scurtați cu doi atomi de carbon în fiecare etapă a procesului. Produsul final al procesului de beta-oxidare este acetil-CoA, care intră în ciclul Krebs (ciclul acizilor tricarboxilici). NADH și FADH₂ generate în procesele de betaoxidare și în ciclul Krebs intră în lanțul respirator mitocondrial, facilitând convertirea ADP la ATP, astfel generând energia necesară funcționării pompei cardiace.

În acest proces complex de producere energetică pentru miocard, carnitina are rol esențial. În absența ei, betaoxidarea nu poate avea loc, depozitele de glicogen sunt consumate, se acumulează trigliceride și rezultă disfuncții organice multiple.

În studiul de față am urmărit modificările profilurilor acilcarnitinelor serice și urinare pe un lot de pacienți pediatrici cu cardiomiopatie, pornind de la ipoteza că există perturbări în profilul acilcarnitinelor care reflectă modificările în metabolismul acizilor grași la nivel miocardic în insuficiența cardiacă. Există studii la adulți care urmăresc

metabolismul energetic la nivelul miocardului, însă foarte puține date în acest domeniu sunt studiate pe loturi de pacienți pediatrici.

În urma prelucrării datelor obținute de la pacienții incluși în studiu am concluzionat următoarele: 1) evoluția fracției de ejeție se corelează cu valoarea carnitinei libere serice; 2) perturbarea metabolismului miocardic al acizilor grași se reflectă în modificarea profilurilor acilcarnitinelor serice și urinare.

Studiul are anumite limite: au fost incluși atât pacienți cu diagnosticul confirmat genetic, cât și pacienți fără confirmare genetică a diagnosticului. Motivul principal a fost cel financiar. Din același motiv nu s-au putut efectua profiluri ale carnitinelor serice și urinare la toți pacienții din lot. Fiind investigate cardiomiopatii de etiologie rară, lotul studiat este unul mic. De asemenea informațiile din literatură privind metabolismul miocardic al acizilor grași sunt restrânse, astfel majoritatea comparațiilor s-au efectuat prin studii asupra loturilor de pacienți adulți.

Soluțiile propuse în urma acestui studiu sunt următoarele: abordarea multidisciplinară a pacienților cu cardiomiopatie; îmbunătățirea ratei de diagnostic precoce prin instituirea pe scară largă a screening-ului metabolic extins neonatal; creșterea indicelui de suspiciune clinică pentru o etiologie metabolică atunci când există “red-flag”-uri sugestive; dozarea carnitinei serice la pacienții cu cardiomiopatie și tratamentul cardiomiopatiilor cu levocarnitină în funcție de caz; dezvoltarea unuia sau mai multor centre specializate în diagnosticul și managementul bolilor metabolice în țara noastră.

Modularea substratelor energetice miocardice reprezintă o nouă etapă de cercetare în tratamentul insuficienței cardiace, încercându-se realizarea shift-ului farmacologic de la folosirea preferențială a acizilor grași la utilizarea glucozei drept combustibil principal la nivel miocardic. În tratamentul insuficienței cardiace, a fost propusă inhibarea farmacologică a metabolismului acizilor grași, deoarece betaoxidarea acizilor grași reprezintă un rezervor energetic mai puțin eficient decât oxidarea carbohidraților.

Există studii privind tratamentul insuficienței cardiace cu inhibitori de malonil-CoA-decarboxilaza, inhibitori de carnitin-palmitoil-transferaza 1 (perhexilin, etomoxir) sau inhibitori ai betaoxidării (trimetazidin).

În prezent, în țara noastră, pentru majoritatea cardiomiopatiilor pediatrice etiologia rămâne necunoscută. Unele etiologii beneficiază de tratament specific, în special anumite

erori înnăscute de metabolism. În cazul instituirii unui tratament precoce se poate obține remiterea afectării cardiace în aceste cazuri.

Efectul tratamentului cu levocarnitină la pacienții pediatrici cu insuficiență cardiacă necesită studii suplimentare.

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Cardiomiopatia este o boală progresivă, cronică, cu morbiditate și mortalitate crescute, ce necesită abordare multidisciplinară și monitorizare pe termen lung.

Deși progresele realizate după 1990 au elucidat în mare parte istoria naturală, factorii de risc, modalitățile de diagnostic și tratament, rămâne încă o serie de întrebări cu privire la etiologia și strategiile optime de diagnostic și tratament în cardiomiopatiile pediatrice. Majoritatea protocoalelor de tratament pediatric sunt adaptate pornind de la modelul protocoalelor pentru adulți, existând puține date care corelează diferențele etiologice ale cardiomiopatiei la copil și la adult.

La pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă se produc o serie de modificări la nivelul metabolismului energetic miocardic, în special la nivelul betaoxidării mitocondriale a acizilor grași. Aceste modificări se oglindesc paraclinic în variațiile profilului acilcarnitinelor.

Obiectivul principal al acestei teze este evaluarea profilurilor acilcarnitinelor serice și urinare, cât și a valorilor carnitinei totale și libere la copiii cu cardiomiopatie precum și relația acestora cu evoluția.

De asemenea, am urmărit “red-flag-uri” pentru orientarea diagnostică a cardiomiopatiilor metabolice. Acestea reprezintă trăsături particulare anamnestice, clinice și paraclinice în prezența cărora se ridică suspiciunea de eroare înnăscută de metabolism.

Material și metodă

Am efectuat un studiu prospectiv unicentric longitudinal în rândul pacienților cu cardiomiopatie internă în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Maria S. Curie” în perioada 01.01.2013- 31.12.2017.

Criteriile de includere au fost:

- Vârsta < 18 ani
- Diagnosticul de boală rară (eroare înăscută de metabolism sau sindrom genetic)
- Prezenta unor “red flag” –uri
 - Hipoglicemie
 - Acidoză metabolică cu anion gap crescut
 - Hiperlactacidemie
 - Encefalopatie cronică
 - Hepatosplenomegalie
 - Hipotonie
 - Antecedente heredo-colaterale sugestive

Criteriile de excludere au fost:

- Vârsta > 18 ani
- Tulburări de ritm cardiac
- Malformații cardiace congenitale
- Miocardita acută

Am selectat, în principal, pacienți cu boli rare sau cu etiologie neprecizată.

În lotul de studiu am urmărit:

A. Date demografice

- Zona geografică de proveniență
- Mediul de proveniență
- Genul
- Vârsta la diagnostic
- Vârsta la înrolare

B. Particularități clinice

- “Red flag”-uri
- Antecedente familiale semnificative
- Falimentul creșterii
- Tulburarea globală de dezvoltare
- Clasa NYHA/ Ross

C. Date biologice

- CK
- CK-MB
- NT ProBNP
- Lactat
- TGP

D. Profilul carnitinelor serice

- Carnitina totală
- Carnitina liberă
- Acetilcarnitina (C2S)
- Propionilcarnitina (C3S)
- Butirilcarnitina (C4S)
- Izovalerilcarnitina (C5S)
- Hexanoilcarnitina (C6S)
- Octanoilcarnitina (C8S)
- Decanoilcarnitina (C10S)
- Dodecanoilcarnitina/ Laurilcarnitina (C12S)
- Tetradecanoilcarnitina/ Miristilcarnitina (C14S)
- Hexadecanoilcarnitina/ Palmitoilcarnitina (C16S)
- Octadecanoilcarnitina/ Stearilcarnitina (C18S)

E. Profilul carnitinelor urinare

- Carnitina totală
- Acetilcarnitina (C2U)
- Propionilcarnitina (C3U)
- Butirilcarnitina (C4U)
- Izovalerilcarnitina (C5U)
- Hexanoilcarnitina (C6U)
- Octanoilcarnitina (C8U)
- Decanoilcarnitina (C10U)
- Dodecanoilcarnitina/ Laurilcarnitina (C12U)
- Tetradecanoilcarnitina/ Miristilcarnitina (C14U)
- Hexadecanoilcarnitina/ Palmitoilcarnitina (C16U)
- Octadecanoilcarnitina/ Stearilcarnitina (C18U)

F. Date ecocardiografie transtoracică 2D:

- Evaluarea poziției cordului (levocardie / dextrocardie)
- Imagini secționale ale cordului
- Situsul cardiac
- Dimensiunea cordului
- Atriul drept și atriul stâng
- Anatomia septului atrial
- Venele pulmonare
- Valvele tricuspida și mitrală
- Morfologia ventriculului stâng și ventriculului drept
- Anatomia septului ventricular
- Calea de ejeecție a ventriculului stâng și ventriculului drept
- Examinarea vaselor mari: formă, poziție și relația cu structurile învecinate
- Interogare doppler color pentru valva tricuspida, mitrală și contractilitatea ventriculară

G. Tratamentul:

- Specific
- Nespecific
- Număr intervenții terapeutice necesar

H. Evoluția la 6 luni:

- Parametrul primar - deces
- Parametrul secundar - evoluția favorabilă

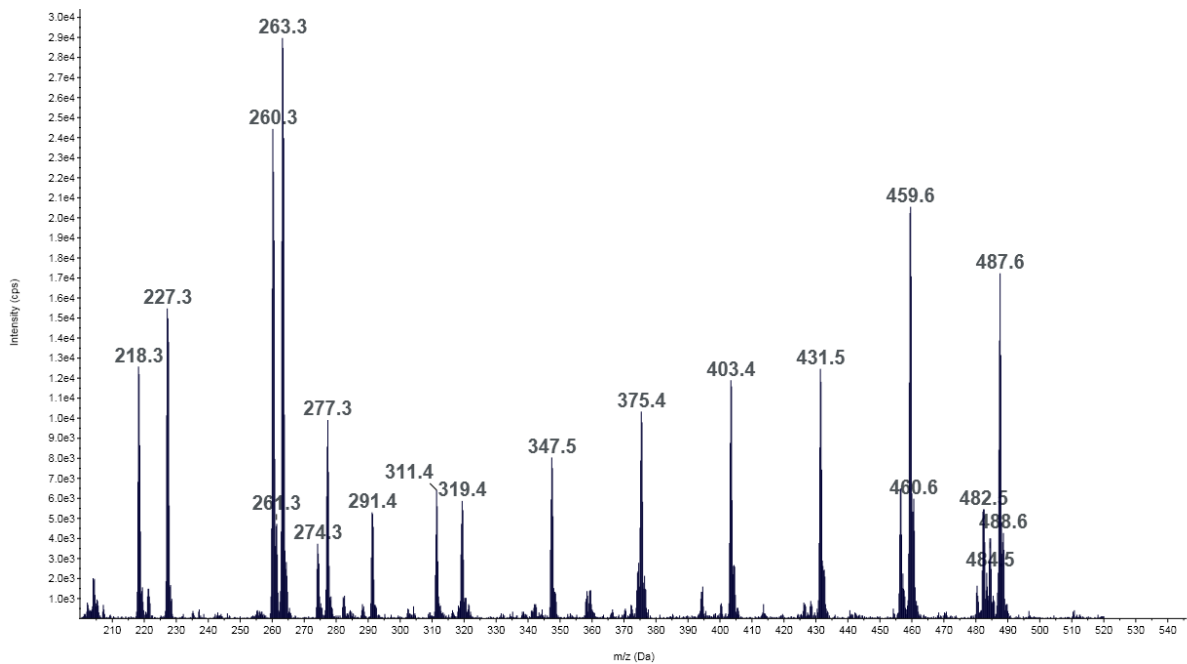
Pentru carnitinele serice spoturile de sânge uscat au fost procesate cu metoda standard pentru analiza acilcarnitinelor (kit Chromsystems MassChrom).

Concentrațiile markerilor extrași au fost măsurate cu un sistem LC-MS/MS alcătuit din pompă binară și autosampler model 1260 Agilent Infinity cuplat la un spectrometru de masă de tip triplu quad-rupole model 3200 SCIEX:

- S-au recoltat picături de sânge uscat pe hârtie de filtru Whatman 903.
- Din picăturile uscate s-au decupat zone de 3,17 mm peste care s-a adăugat 0,2 ml soluție standard deuterizată
- Centrifugare timp de 20 de minute la 550rpm
- Evaporare la 60°C sub hotă
- Derivatizare cu HCl 0,3N în butanol 15 minute la 60°C și 550rpm
- Evaporarea amestecului derivatizat la 60°C sub hotă
- Reconstituirea extractului cu 0,1 ml fază mobilă
- Injectarea în sistemul LC/MS (Agilent 1260-1290 LC, AB Sciex 3200 QqQ MS)

Profilul acilcarnitinelor serice este folosit în practică cel mai adesea pentru depistarea erorilor înnăscute în metabolismul acizilor grași sau în metabolismul acizilor organici. În unele cazuri profilul acilcarnitinelor poate să stabilească un diagnostic specific, alteleori sunt necesare investigații complementare.

Exemplu de profil carnitine serice cu valori in limitele de referință (din lotul principal):



Analiza profilului acilcarnitinelor serice depistează acumulări ale esterilor acil-CoA cu 2-18 atomi de carbon (C2-C18), care reprezintă substratul pentru una sau mai multe carnitin-acilcarnitin-transferaze din diferite compartimente celulare.

În prezent profilul acilcarnitinelor serice este folosit într-o serie de situații:

- Evaluarea pacienților cu simptome sugestive pentru boală metabolică
- Evaluarea pacienților la risc (rude ale pacienților cu boală metabolică)
- Screening neonatal extins
- Diagnostic prenatal
- Screening post-mortem
- Cercetare

Pentru că am evaluat NT-ProBNP, profilul complet al carnitinelor serice și urinare doar pentru 11, 19, respectiv 7 pacienți acestea au fost excluse din regresia multivariabilă.

Am folosit profilurile serice și urinare ale acilcarnitinelor pentru a cuantifica modificările survenite în metabolismul acizilor grași la pacineții cu cardiomiopatie.

Pentru standardizarea parametrilor ecocardiografici la diferitele categorii de vârstă s-au folosit scorurile Z după formula du Bois.

Scorurile Z exprimă devierea măsurătorilor în funcție de vârstă, greutatea și înălțimea pacienților. La adulți, măsurătorile ecocardiografice sunt raportate în funcție de aceleași limite de referință indiferent de vârstă, însă la copii, această abordare nu este adecvată datorită variațiilor între grupele de vârstă și greutate.

Am calculat scorurile Z folosind sistemul web www.parameterz.com, în care am introdus manual măsurătorile ecocardiografice ale pacienților din lot.

Am calculat scorul Z pentru următorii parametri:

- Ventriculul stâng telesistolic (VSTS)
- Ventriculul stâng telediastolic (VSTD)
- Peretele posterior al ventriculului stâng (PPVS)
- Septul interventricular (SIV)
- Atriul stâng (AS)

Am evaluat scorul z PPVS, IVS doar la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă sau nonobstructivă, scorul z AS doar la pacienții cu cardiomiopatie restrictivă, scorul z VSTS, VSTD doar la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Aceste date nu au fost incluse în analiza statistică.

Pentru evaluarea evoluției am calculat variația fracției de ejeecție ca fiind diferența între fracția de ejeecție inițială și fracția de ejeecție la 6 luni. Am considerat o evoluție favorabilă variația fracției de ejeecție cu o valoare negativă.

Lotul principal conține 43 de pacienți cu cardiomiopatie, dintre care 27 cu cardiomiopatie hipertrofică, 8 cu cardiomiopatie dilatativă, 7 cu cardiomiopatie restrictivă și un pacient cu noncompactare a ventriculului stâng.

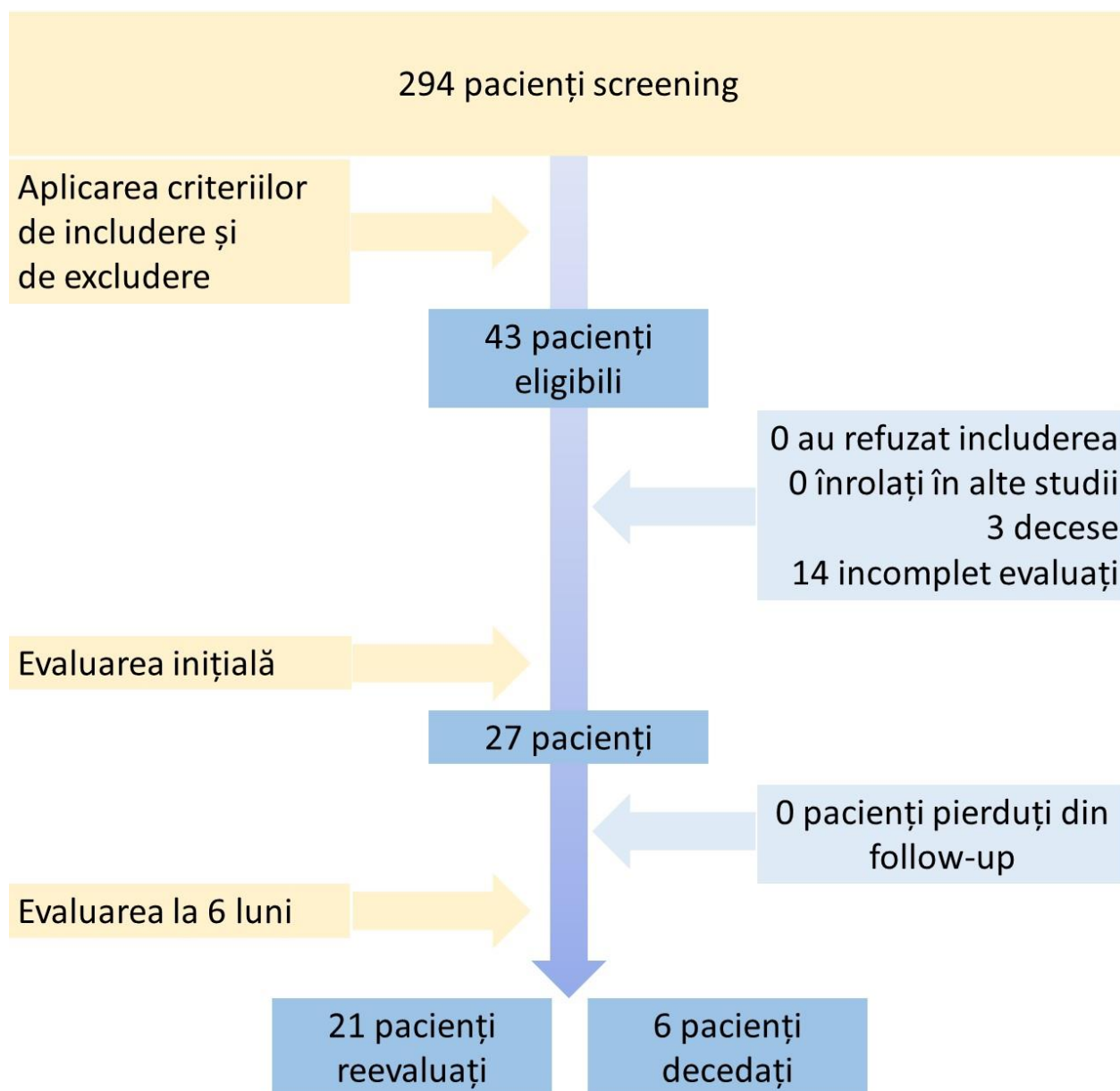
Lotul include:

- nouăsprezece pacienți cu cardiomiopatie idopatică/ etiologie neprecizată
- un pacient cu ataxie Friedreich
- un pacient cu cardiomiopatie secundară rahitismului
- doi pacienți cu tulburare congenitală de glicozilare
- doi pacienți cu defecte de oxidare mitocondrială a acizilor grași : un pacient cu VLCAD și un pacient cu deficit primar de carnitină
- un pacient cu acidemie propionică

- un pacient cu boală de teaurizare neîncadrată etiologic
- un pacient cu ganglioizoză GM1
- un pacient cu mucopolizaharidoză tip II (boala Hunter)
- un pacient cu boala Niemann Pick
- trei pacienți cu boli mitocondriale
 - o un sindrom Sengers
 - o un sindrom Leigh
 - o un pacient cu acidoză lactică congenitală
- un pacient cu boală peroxizomală
- un pacient cu hiperglicemie noncetotică
- un pacient cu cardiomiopatie familială prin mutatia PLN si MYH7
- un pacient cu stenoza de arteră renală dreaptă
- doi pacienți cu sindrom miasteniform, posibil de etiologie mitocondrială
- un pacient cu distrofie musculară Duchenne
- un pacient cu sindrom LEOPARD
- un pacient cu sindrom Noonan
- un pacient cu cardiomiopatie Leoffler

Niciun aparținător nu a refuzat includerea în studiu. Niciun pacient nu era înrolat în alt studiu. Trei au decedat până la completarea evaluării inițiale. Am evaluat incomplet 14 pacienți, astfel că după 6 luni am evaluat integral, conform protocolului inițial, 27 pacienți, dintre care 6 decedați.

Figura de mai jos expune fluxul urmat de pacienți în studiu. Notăm ca în intervalul 01.01.2013 – 01.02.2018 în clinică au fost internați 294 pacienți. După aplicarea criteriilor de includere și de excludere am considerat eligibili 43 pacienți.



Rezultate

Am efectuat analiza statistică pentru cei 27 pacienți folosind programul SPSS 20 (IBM SPSS, Chicago, IL). Datele distribuite uniform au fost prezentate ca medie și deviație standard. Datele distribuite uniform au fost prezentate ca mediană și intervalul dintre quartile.

Diferențele parametrilor cantitativi au fost testate folosind testul t test pentru datele distribuite normal, iar pentru cele nedistribuite normal am folosit teste nonparametrice.

Diferențele variabilelor semicantitative au fost evaluate prin testul Mann-Whitney. Datele calitative au fost comparate cu testul chi-square sau Fisher exact test.

Factorii de risc pentru parametrul primar (deces) și secundar (evoluția favorabilă la 6 luni) au fost analizați prin modele de regresie logistică, rezultatele fiind exprimate ca raport al cotelor și 95% intervale de încredere.

Dacă valoarea p a candidatului predictor în analiza univariată a fost sub 0,05, acest predictor a fost inclus în modelul de regresie logistică multivariabilă Cox. Variabilele continue neuniform distribuite au fost logaritmuate natural înainte de analiza Cox. Rezultatele au fost exprimate ca rată de risc și 95 % interval de încredere.

Tabelul 7.1 descrie caracteristicile lotului.

Tabelul 7.1. Caracteristicile lotului.

Parametru	Total
Număr pacienți	27
Gen masculin	19
Vârsta diagnostic (ani)	0,41 [0; 5,75]
Vârsta înrolare (ani)	1 [0,16; 7]
Antecedente familiale	6 (22,2%)
Falimentul creșterii	14 (51,9%)
Tulburare globală de dezvoltare	10 (37%)
Clasa NYHA	1 [1;3]

CK (U/ L)	114 [22; 173]
CKMB (U/ L)	32 [22; 43]
NT ProBNP (pg/ ml)	12911 [2867; 16066]
Lactat (mmol/ l)	2 [2;2]
ALT (U/ L)	21 [12,5; 35,5]
Profil carnitine serice	19
Carnitina totală (μmol/ l)	58 [46; 85]
Carnitina liberă (μmol/ l)	35 [25; 47]
C2S (μmol/ l)	19 [13; 25]
C3S (μmol/ l)	1,46 [1,07; 2,96]
C4S (μmol/ l)	0,27 [0,22; 0,41]
C5S (μmol/ l)	0,17 [0,13; 0,27]
C6S (μmol/ l)	0,12 [0,09; 0,14]
C8S (μmol/ l)	0,08 [0,05; 0,12]
C10S (μmol/ l)	0,06 [0,03; 0,14]
C12S (μmol/ l)	0,18 [0,11; 0,29]
C14S (μmol/ l)	0,17 [0,11; 0,24]
C16S (μmol/ l)	1,42 [1,11; 2,07]
C18S (μmol/ l)	0,61 [0,23; 0,77]
Profil carnitine urinare	7
Carnitina urinară (nmol/ mg creatinină)	11,8 [2,6; 28,2]
C2U (nmol/ mg creatinină)	1,26 [0,01; 5,8]
C3U (nmol/ mg creatinină)	0,03 [0,01; 0,37]
C4U (nmol/ mg creatinină)	2,91 [0,66; 5,68]
C5U (nmol/ mg creatinină)	0,64 [0,01; 1]

C6U (nmol/ mg creatinină)	0,01 [0,01; 0,08]
C8U (nmol/ mg creatinină)	0,07 [0,01; 0,1]
C10U (nmol/ mg creatinină)	0,01 [0,01; 0,04]
C12U (nmol/ mg creatinină)	0,01 [0,01; 0,03]
C14U (nmol/ mg creatinină)	0,01 [0,01; 0,01]
C16U (nmol/ mg creatinină)	0,01 [0,01; 0,03]
C18U (nmol/ mg creatinină)	0,01 [0,01; 0,01]
Ecocardiografie	
FE inițială (%)	60 [44; 65]
Variația FE (%)	0 [-5; 5]
Scor z VSTS	25,35 [14,88;25,05]
Scor z VSTD	26,96 [21,51;28,17]
Scor z PPVS	15,32 [11,62;16,63]
Scor z SIV	13,09 [11,62;15,31]
Scor z AS	22,85 [21,82;22,85]
Tratament	
Număr tratamente	2 [1; 3]
Nespecific	18 (66,7%)
Specific	11 (40,7%)
Evoluție	
Favorabilă	8 (29,6%)
Deces	6 (22,2%)
Follow-up (luni)	6 [6; 6]

Tabelul 7.2. expune distribuția parametrilor urmăriți în funcție de tipul cardiomiopatiei. Menționăm că profilul complet al carnitinelor serice a fost efectuat pentru doar 19 pacienți. De asemenea am efectuat profilul carnitinelor urinare doar la 7 pacienți.

Notăm corelarea cu semnificație statistică a tipului cardiopatiei cu prezența antecedentelor familiale respectiv cu FE inițială. Evoluția favorabilă se corelează cu tipul cardiopatiei, observație fără semnificație statistică.

Tabel 7.2. Caracteristicile lotului în funcție de tipul cardiomiopatiei

						P
	CMH	CMHO	CMR	CMD	NonC	
Număr pacienți	13 (48,1%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)	7 (25,9%)	1 (3,7%)	-
Gen masculin	9	2	1	6	1	0,52
Vârsta diagnostic (ani)	0,17 [0,05; 2]	0 [0; 4,79]	2,92 [0,48; 0,63]	7 [0,51; 11,18]	1	0,28
Vârsta înrolare (ani)	0,16 [0,05; 2,25]	5,75 [0,95; 6,86]	2,91 [0,62; 5,69]	7 [0,59; 11,26]	1,5	0,34
Antecedente Familiale	3	0	2	0	1	0,04
Falimentul Creșterii	8	1	2	3	0	0,65
Tulburare globală de dezvoltare	5	1	2	1	1	0,35
Clasa NYHA	1 [1; 1,3]	3 [1,3; 3]	3 [1,3; 3,8]	3 [1,3; 3]	1	0,18
CK (U/L)	153 [73,5; 271,5]	44 [38,2; 102,3]	74 [49,8; 390,7]	52 [50,2; 116,3]	326	0,1

CKMB (U/L)	46 [25,58; 77,33]	27 [25,33; 27,83]	33 [32,17; 41,33]	17 [4,67; 37]	38,9	0,16
NT proBNP (pg/ml)	12911 [2326; 14161]	11393	28774	10084 [4427; 15021]	28774	0,44
Lactat (mmol/l)	2 [2; 5,1]	2 [2; 2]	2 [2; 3,83]	2 [2; 2]	2	0,75
ALT (U/L)	23,5 [13,8; 42,6]	13 [3; 16,3]	34 [15,7; 48,2]	13,5 [11,3; 146,1]	36	0,36
Carnitina liberă (μmol/ l)	26,3 [20,7; 37,86]	41 [36; 44,33]	37,9 [36,09; 45,48]	47 [35,5; 92,33]	37,53	0,14
Profil carnitine serice	9	3	1	5	1	
Carnitina totală (μmol/ l)	57 [36; 86,7]	57 [56,2; 57,8]	63	75 [30,7; 130]	58	0,96
C2S (μmol/ l)	22,8 [9,63; 24,33]	13 [13; 16,48]	22,03	49 [17,34; 62,36]	17,14	0,55
C3S (μmol/ l)	1,14 [0,97; 2,93]	1,68 [1,14; 2,16]	1,34	2,96 [1,38; 7,45]	1,06	0,37
C4S (μmol/ l)	0,29 [0,21; 0,68]	0,14 [0,12; 0,22]	0,27	0,38 [0,22; 0,73]	0,35	0,38
C5S (μmol/ l)	0,22 [0,11; 0,3]	0,13 [0,09; 0,16]	0,14	0,27 [0,18; 0,55]	0,16	0,28
C6S (μmol/ l)	0,1 [0,08; 0,16]	0,11 [0,08; 0,13]	0,2	0,13 [0,11; 0,27]	0,07	0,37
C8S (μmol/ l)	0,08 [0,06; 0,12]	0,04 [0,04; 0,15]	0,12	0,08 [0,04; 0,15]	0,05	0,7
C10S (μmol/ l)	0,06 [0,03; 0,14]	0,09 [0,02; 0,09]	0,015	0,06 [0,04; 0,13]	0,03	0,63

C12S ($\mu\text{mol/ l}$)	0,17 [0,12; 0,3]	0,18 [0,12; 0,2]	0,14	0,22 [0,16; 0,33]	0,06	0,42
C14S ($\mu\text{mol/ l}$)	0,23 [0,14; 0,28]	0,11 [0,1; 0,15]	0,15	0,17 [0,14; 0,23]	0,1	0,29
C16S ($\mu\text{mol/ l}$)	1,69 [1,08; 2,07]	1,11 [1,07; 1,18]	1,42	1,87 [1,51; 2,62]	0,69	0,17
C18S ($\mu\text{mol/ l}$)	0,45 [0,26; 0,79]	0,4 [0,21; 0,7]	0,23	0,7 [0,61; 0,83]	0,21	0,49
Profil carnitine urinare	5	1	0	0	1	
Carnitina urinară (nmol/ mg)	5,4 [1,7; 33,59]	16,4	-	-	11,8	-
C2U (nmol/ mg)	1,06 [0; 3,56]	2,2	-	-	5,8	-
C3U (nmol/ mg)	0,03 [0,1; 0,44]	0	-	-	0,36	-
C4U (nmol/ mg)	2,91 [0,44; 6,88]	1,04	-	-	3,96	-
C5U (nmol/ mg)	0,23 [0,01; 0,93]	1	-	-	0,76	-
C6U (nmol/ mg)	0,01 [0,01; 0,09]	0,01	-	-	0,08	-
C8U (nmol/ mg)	0,07 [0,01; 0,16]	0,01	-	-	0,1	-
C10U (nmol/ mg)	0,01 [0,01; 0,04]	0,01	-	-	0,04	-
C12U (nmol/ mg)	0,01 [0,01; 0,05]	0,01	-	-	0,01	-

C14U (nmol/ mg)	0,01 [0,01; 0,05]	0,01	-	-	0,01	-
C16U (nmol/ mg)	0,01 [0,01; 0,05]	0,01	-	-	0,01	-
C18U (nmol/ mg)	0,01 [0,01; 0,17]	0,01	-	-	0,01	-
Ecoografie						
FE inițială (%)	60 [60; 66,7]	70 [53,3; 70]	60 [55,8; 68,3]	30 [15; 47,5]	60	0,01
Variația FE (%)	0 [-1,7; 2]	0 [0; 4,2]	10 [5,8; 22,5]	-5 [-35,8; 0]	0	0,06
Scor z VSTS	-	-	-	25,35 [14,88; 25,05]	-	-
Scor z VSTD	-	-	-	26,96 [21,51; 28,17]	-	-
Scor z PPVS	14,99 [13,31; 15,54]	17,81 [17,72; 17,9]	-	-	-	-
Scor z SIV	12,86 [11,41; 14,6]	15,13 [14,76; 15,5]	-	-	-	-
Scor z AS	-	-	22,85 [21,82; 22,85]	-	-	-
Tratament						
Număr tratamente	2 [0; 3]	1 [1; 1,8]	3 [3; 3,8]	3 [2; 3]	2	0,19
Nespecific	6	2	3	6	1	0,23
Specific	7	1	1	1	1	0,33

Evoluție						
Favorabilă	3	0	0	5	0	0,05 9
Deces	5	0	1	0	0	0,25
Follow-up (luni)	6 [2; 6]	6 [6; 6]	6 [5,2; 6]	6 [6; 6]	6 [6; 6]	0,4

Discuții

După screeningul a 294 de pacienți cu cardiomiopatie internă în perioada 01.01.2013-31.12.2017 în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Maria Skłodowska Curie”, am selecționat 43 de pacienți eligibili, din care am evaluat integral 27 de pacienți.

Majoritatea pacienților (55,56%) din lot au fost asimptomatici la momentul înrolării, încadrându-se în clasa NYHA/Ross I.

Dintre markerii paraclinici, NT proBNP-ul a înregistrat valori peste limita superioară (125 ng/ml) la toți pacienții din lot (grafic 7.12). Cea mai mare valoare a NT proBNP-ului (28774ng/ml) s-a înregistrat la un sugar cu boală mitocondrială și acidoză lactică congenitală.

CKMB a înregistrat valori peste limită la 14 (51,85%) pacienți (grafic 7.10). În lotul pacienților cu evoluție nefavorabilă, valorile CKMB au fost mai mari (graficul 7.48).

La șase pacienți (22,22%) s-au înregistrat valori crescute ale lactatului capilar (grafic 7.13 și 7.14). Un singur pacient (3,7%) a avut hiperlactacidemie de tip A (prin hipoperfuzie tisulară), iar ceilalți cinci au avut hiperlactacidemie de tip B: pacientul cu sindrom Sengers, trei pacienți cu boală mitocondrială și pacientul cu deficit primar de carnitină. Tabelul 7.7 reprezintă un model de regresie multivariabilă Cox ce susține faptul că o valoare crescută a lactatului seric (>2 mmol/l) se asociază cu timpul până la deces în studiul nostru.

Toți pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică au avut fracția de ejeție normală la momentul înrolării și toți pacienții cu cardiomiopatie dilatativă au avut fracția de ejeție scăzută la momentul înrolării (grafic 7.46).

Tabelul 7.3 descrie distribuția parametrilor monitorizați în funcție de evoluția fracției de ejeție la 6 luni. Am considerat o creștere a fracției de ejeție la 6 luni ca fiind evoluție favorabilă. Astfel 19 pacienți au avut evoluție nefavorabilă; în grupul celor cu evoluție nefavorabilă media de vârstă a fost mai mică: 0,33[0;2,6] față de 5,5 [0,11;10,82]

în grupul celor cu evoluție favorabilă. Cei 6 pacienți cu antecedente familiale semnificative s-au încadrat în grupul celor cu evoluție nefavorabilă: un sugar cu părinți consangvini; 4 pacienți cu rude de gradul I decedate în copilărie și 1 pacient cu rudă de gradul I cu patologie similară.

Graficul 7.50 și tabelul 7.4 descriu relația între valoarea carnitinei libere și evoluția favorabilă. O valoare a carnitinei serice libere $< 35 \mu\text{mol/l}$ se asociază cu evoluție nefavorabilă și reciproc, o valoare a carnitinei libere serice $> 35 \mu\text{mol/l}$ se asociază cu o creștere a fracției de ejeție la 6 luni. Puterea statistică a acestei observații este limitată de numărul relativ mic de pacienți din lotul studiat.

Tabelul 7.5 descrie distribuția parametrilor în funcție de obiectivul primar, decesul la 6 luni. Observăm corelații cu semnificație statistică pentru decesul la 6 luni cu prezența cardiomiopatiei hipertrofice, cu lactatul seric, cu miristilcarnitina serică (C14S), variația fracției de ejeție și necesitatea implementării tratamentului specific.

Evoluția pacienților din lot a fost spre deces în 9 cazuri (33,33%) din cei 43 de pacienți selectați inițial, după aplicarea criteriilor de includere. Toți cei 9 pacienți decedați au avut boli genetice cu transmitere autosomal recesivă, iar 8 din cei 9 au avut boli metabolice: trei cu boli mitocondriale, doi cu defecte congenitale de glicozilare, un pacient cu boală peroxizomala, un pacient cu gangliozidoză și un pacient cu deficit primar de carnitină. În literatură este descris prognosticul nefavorabil pentru toate aceste patologii, mai puțin deficitul primar de carnitină, care este o boală tratabilă atunci când este diagnosticată la timp.

Într-un studiu efectuat pe un lot de 91 de copii cu insuficiență cardiacă în anul 1999 de A.T. Etgur et al, s-au găsit nivele scăzute ale carnitinei libere față de grupul control.(4) Aceste rezultate sunt compatibile cu ale studiului de față. În plus, după administrarea tratament cu levocarnitină la pacienții cu nivele scăzute s-a înregistrat o îmbunătățire marcată a parametrilor clinici față de grupul de control.

În schimb, în mai multe studii efectuate pe loturi de pacienți adulți, s-a demonstrat creșterea nivelului carnitinei serice libere la pacienții cu insuficiență cardiacă. El-Aroussy et al. au arătat creșterea carnitinei serice și creșterea excreției urinare a carnitinei într-un lot de pacienți adulți cu cardiomiopatie dilatativă.(5)

În 2005 Vescovo et al. au studiat perturbarea sistemului carnitinelor la un lot de 18 pacienți adulți cu insuficiență cardiacă. Nivelele carnitinei serice au fost semnificativ crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă față de grupul control. În plus au observat că odata cu creșterea gradului de severitate a insuficienței cardiace, nivelele carnitinei au tendința să scadă față de formele mai puțin severe. S-a emis ipoteza că alți factori intervin în perturbarea metabolismului acizilor grași în insuficiența cardiacă severă printre care: aportul alimentar scăzut de levocarnitină, scăderea reabsorbției renale, reducerea sintezei hepatice.(6)

În studiul de față, valorile carnitinei serice sub 35 $\mu\text{mol/l}$ s-au asociat cu evoluția nefavorabilă, definită ca scăderea fracției de ejeție la 6 luni, iar valorile carnitinei serice peste 35 $\mu\text{mol/l}$ s-au asociat cu evoluția favorabilă, definită prin creșterea fracției de ejeție la 6 luni.

Totuși, la cei doi pacienți cu valorile carnitinei serice cele mai crescute (peste 100 $\mu\text{mol/l}$) s-au înregistrat fracțiile de ejeție cele mai scăzute (sub 20%).

Sub rezerva lotului mic de pacienți, am putea concluziona că insuficiența cardiacă severă, clasa NYHA/ Ross IV asociază valori crescute ale carnitinei serice, în timp ce cardiomiopatiile asimptomatice (clasele NYHA/Ross I și II), carnitina serică scăzută este factor de pronostic nefavorabil.

De asemenea, aceasta concluzie ar susține beneficiul tratamentului cu levocarnitină la pacienții cu cardiomiopatie asimptomatică, cu rol adjuvant nespecific indiferent de etiologie.

A. Kotby , G. El Nasser Yamamah , A. El Din Abd El Baky et al. au realizat un studiu pe 14 pacienți pediatrici cu cardiomiopatie dilatativă care primeau tratament convențional pentru insuficiența cardiacă.(7) Au evaluat pacienții înainte și după 3 luni de tratament oral cu levocarnitină. Rezultatele au arătat creșterea nivelului carnitinei serice după 3 luni de tratament, de asemenea s-a înregistrat creșterea toleranței la efort, îmbunătățirea funcției ventriculare sistolice și reducerea dimensiunilor ventriculului stâng.

Z. Jing, B. Wu, Z. Peng et al. au realizat un studiu amplu în 2016 pe un lot de 265 pacienți adulți cu insuficiență cardiacă, la care au administrat tratament cu levocarnitină intravenos . Parametrii studiați au fost: clasa NYHA, testul de efort, fracția de ejeție,

nivelul NTproBNP și reacțiile adverse. S-a observat o îmbunătățire marcată în special la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică în clasele NYHA III și IV.(8)

Nakamura et al. au studiat metabolismul acizilor grași la nivel miocardic folosind tomografia computerizată cu emisie de fotoni și scintigrafia cu BMIPP (15-p-iodofenil-3-R,S-metilpentadecanoat). BMIPP este un analog de acizi grași cu lanț lung marcat cu Iod. Peste 70% din doza injectată intravenos este preluată la nivel miocardic. Scăderea concentrației miocardice de BMIPP reprezintă cel mai sensibil indicator al anomaliilor metabolice în cardiomiopatia hipertrofică și se corelează cu rata mortalității, conform studiului Nakamura et al.(9)

Studii de spectrometrie folosind analogi de acizi grași cu lanț lung marcați cu radiotrasor au demonstrat o scădere cu până la 70% în oxidarea mitocondrială a acizilor grași în insuficiența cardiacă. O explicație ar fi modificarea substratului energetic prin revenirea la fenotipul metabolismului fetal ca mecanism de protecție în injuria cardiacă. Inima fetală, având mitocondrii imature și mai reduse numeric decât cea adultă, are o capacitate limitată de betaoxidare, astfel substratul energetic preferențial este obținut din oxidarea glucozei și lactatului.(10)

Martín M, Gómez M, Guillén F, Börnstein B, Campos Y et. al. au realizat un studiu asupra metabolismului miocardic al acizilor grași pornind de la studiul biopsiilor miocardice la 25 de subiecți transplantați și 21 de subiecți donatori pentru grupul control.(11) Au măsurat concentrațiile carnitinei totale, carnitinei libere, acilcarnitinele cu lanț scurt, acilcarnitinele cu lanț lung și activitatea carnitin-palmitoiltransferazei (CPT) la nivelul țesutului miocardic. În comparație cu grupul control, concentrațiile carnitinei totale, carnitinei libere și activitatea carnitin-palmitoiltransferazei au fost semnificativ scăzute, iar concentrațiile acilcarnitinelor cu lanț lung au fost semnificativ crescute. De asemenea au constatat o corelație semnificativă între fracția de ejeție și concentrațiile carnitinei totale, carnitinei libere și activitatea carnitin-palmitoiltransferazei. Nivelele acilcarnitinelor cu lanț lung au fost corelate negativ cu valorile fracției de ejeție

La 19 pacienți din lot am urmărit variațiile esterilor carnitinei cu acizii grași. Am observat o scădere semnificativă a nivelelor esterilor cu lanț lung de atomi de carbon (graficul 7.18 pentru acilcarnitină, graficul 7.19 pentru propionilcarnitină, graficul 7.20 pentru butirilcarnitină, graficul 7.21 pentru propionilcarnitină, graficul 7.22 pentru hexanoilcarnitină, graficul 7.23 pentru octanoilcarnitină, graficul 7.24 pentru

decanoilcarnitină, graficul 7.25 pentru laurilcarnitină, graficul 7.26 pentru miristilcarnitină, graficul 7.27 pentru palmitoilcarnitină și graficul 7.28 pentru stearilcarnitină).

Astfel dodecanoilcarnitina sau esterul acidului lauric (C10), tretadecanoilcarnitina sau esterul acidului miristic (C14), hexadecanoilcarnitina sau esterul acidului palmitic (C16) și octadecanoilcarnitina sau esterul acidului stearic (C18) au avut valori sub limita inferioară pentru toți pacienții din lot. În schimb valorile esterilor cu lanț de atomi de carbon scurt sau mediu nu au fost influențate.

Această perturbare a profilurilor acilcarnitinelor cu lanț lung în insuficiența cardiacă sustine ipoteza modificării metabolismului cardiac al carnitinei, întrucât acizii grași cu lanț scurt și mediu traversează liber membrana mitocondrială, în timp ce acizii grași cu lanț lung traversează prin intermediul sistemului carnitinelor.

Există o serie de studii asupra tratamentului cu levocarnitină la pacienții cu insuficiență cardiacă, însă puține studii despre perturbarea metabolismului acizilor grași la nivel miocardic în insuficiența cardiacă la copil. Un studiu în care se măsoară direct metabolismul miocardic al acizilor grași a fost efectuat de Paolisso et al.(12) S-a măsurat extracția netă a acizilor grași la nivelul miocardului simultan din sânge arterial și din sinusul coronar la pacienți adulți. Pacienții cu insuficiență cardiacă au avut preluare cu 40% mai mare a acizilor grași decât grupul control.

Davila-Roman et al. au efectat măsurători indirecte ale metabolismului acizilor grași prin Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) folosind apa cu oxigen marcat și acetat cu carbon marcat, la pacienți adulți cu cardiomiopatie dilatativă.(13) Au aratat că în lotul studiat preluarea acizilor grași la nivelul miocardului este scăzută, în schimb preluarea glucozei este crescută.

Deși există variabilitate între studiile publicate până în prezent în ceea ce privește metabolismul miocardic al acizilor grași, datele generale susțin scăderea ratei de betaoxidare a acizilor grași la nivel miocardic în stadiile avansate de insuficiență cardiacă.

Aceste date sunt concordante cu cele din lotul studiat, în care modificările profilurilor acilcarnitinelor cu lanț lung sugerează defecte la nivelul sistemului carnitinelor și betaoxidării mitocondriale a acizilor grași.

În ceea ce privește esterii urinari ai carnitinei cu acizi grași, în lotul de studiu am efectuat profiluri urinare la 7 pacienți (graficele 7.30, 7.31, 7.32, 7.33, 7.34, 7.35, 7.36, 7.37, 7.38, 7.39 și 7.40). În acest lot mic, excreția urinară a esterilor cu lanț lung de atomi de carbon a fost marcat scăzută (decanoilcarnitina, dodecanoilcarnitina, tetradecanoilcarnitina, hexadecanoilcarnitina și octadecanoilcarnitina).

5 din cei 7 pacienți au avut nivele urinare ale esterilor cu lanț lung sub limita de detecție. În schimb pentru esterii acizilor grași cu lanț scurt și mediu nu s-au notat modificări semnificative.

În ceea ce privește eficacitatea tratamentului oral cu levocarnitină la pacienții cu insuficiență cardiacă, X. Song, H. Qu, Huiyan, Z. Yang et al au efectuat în anul 2017 un studiu amplu ce include 1625 de pacienți adulți, pornind de la datele existente în Pubmed, Ovid Embase, Web of Science, Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang database, Chinese Biomedical (CBM) database, and Chinese Science and Technology Periodicals database. Tratamentul oral cu levocarnitină s-a demonstrat benefic pentru ameliorarea simptomelor clinice, creșterea fracției de ejeție și scăderea valorilor NTproBNP.(14)

În studiul de față, doar 11 pacienți au primit tratament oral cu levocarnitină și nu s-au putut realiza corelații particulare cu evoluția clinică, paraclinică și ecocardiografică.

Pentru a se stabili beneficiul tratamentului nespecific cu levocarnitină în cardiomiopatiile populației pediatrice sunt necesare studii suplimentare.

Concluzii și contribuții personale

1. Cardiomiopatiile pediatrice sunt boli progresive, cu etiologie largă, ce necesită abordare multidisciplinară și monitorizare pe termen lung.
2. Mortalitatea și morbiditatea sunt crescute la copil, cardiomiopatiile fiind principala cauză de transplant cardiac, însă acesta este deocamdata disponibil numai în țările cu sisteme medicale avansate
3. Erorile înnașcute de metabolism reprezintă 5% din cardiomiopatiile pediatrice și aproximativ 15% din cardiomiopatiile de etiologie cunoscută.
4. În mare parte etiologia și implicit metodele specifice de tratament în cardiomiopatiile pediatrice rămân necunoscute.
5. Cardiomiopatia asociată bolilor metabolice poate fi severă, reprezentând o cauză majoră de mortalitate și morbiditate, dar poate fi și asimptomatică- diagnosticată în cadrul investigării bolii de bază. Cardiomiopatia poate fi prezentă de la debut sau poate surveni în evoluția unor boli metabolice cu afectare multisistemică.
6. Cu excepția bolilor mitocondriale, fiecare clasă de boli metabolice asociază un anumit tip de cardiomiopatie (hipertrofică, dilatativă, restrictivă sau mixtă)
7. Există trei mecanisme principale ale disfuncției cardiace în cadrul bolilor metabolice: procese infiltrative ale cardiomiocitului cu material de stocaj, compromiterea producerii de energie la nivel mitocondrial și acumularea de metaboliți toxici.
8. Pot fi identificate “red-flag”-uri pentru ridicarea suspiciunii și orientare etiologică în bolile metabolice: asocierea unui istoric familial sugestiv, în special antecedentele legate de sarcină, trăsături fizice particulare, asocierea encefalopatiei de etiologie neprecizată, asocierea hipoglicemiei hipocetotice, a acidozei metabolice cu anion gap crescut, asocierea hiperlactaciedemiei, episoade de rabdomioliză, sindromul hipoton central sau periferic, convulsii
9. Pacienții cu cardiomiopatie care provin din sarcină cu sindrom HELLP (ficat, gras, hemoliză, citoliză, trombocitopenie), trebuie investigați pentru defecte de oxidare mitocondrială a acizilor grași
10. Pacienții cu cardiomiopatie și prezența limfocitelor vacuolizate la nivelul frotiului de sânge periferic ar trebui investigați pentru boli de stocaj lizozomal.

11. Pacienții cu cardiomiopatie care asociază hipoglicemie hipocetotică necesită investigații pentru defecte de oxidare mitocondrială a acizilor grași
12. Pacienții cu cardiomiopatie și acidoză metabolică cu anion gap crescut trebuie investigați pentru acidurii organice
13. Pacienții cu cardiomiopatie și hiperlactacidemie ar trebui investigați pentru boli mitocondriale, în special defecte de lanț respirator
14. Pacienții cu cardiomiopatie și creatinkinaza musculară crescută trebuie investigați pentru distrofii musculare, defecte de oxidare mitocondrială a acizilor grași și glicogenoze, în special pentru boala Pompe, care beneficiază de tratament specific de substituție enzimatică.
15. Pacienții cu cardiomiopatie și encefalopatie cronică necesită investigații pentru boli mitocondriale sau boli de stocaj lizozomal.
16. Pacienții cu cardiomiopatie și hipotonie/ slăbiciune musculară, mai ales cu debut în primele luni de viață și cu caracter regresiv, trebuie investigați pentru boala Pompe, sindrom Barth, defecte congenitale de glicozilare, boli peroxizomale.
17. Există diferențe semnificative între tipurile de cardiomiopatie în funcție de sex, astfel cardiomiopatia hipertrofică este mai frecventă la pacienții de sex masculin, în schimb distribuția cardiomiopatiilor dilatative depinde de factorii etiologici.
18. Aparent la sugar predomină tipul de cardiomiopatie hipertrofică.
19. Pacienții cu cardiomiopatie asociată bolilor mitocondriale, peroxizomale sau defectelor congenitale de glicozilare au prognostic nefavorabil și de cele mai multe ori nu sunt eligibili pentru transplantul cardiac.
20. Deficitul primar de carnitină reprezintă o categorie specială de cardiomiopatie, care diagnosticată la timp și tratată cu supliment de levocarnitină are evoluție favorabilă până la vindecare în decurs de câteva săptămâni-luni.
21. Printre markerii biologici, NT-proBNP-ul se corelează foarte bine cu severitatea disfuncției ventriculare stângi și respectiv cu clasele NYHA
22. Acidoza lactică se asociază cu tulburările de hipoperfuzie/ hipoxie din insuficiența cardiacă (tipul A), sau apare prin tulburarea unor căi metabolice specifice în cardul defectelor de betaoxidare mitocondrială a acizilor grași, defectelor de lanț respirator sau altor boli mitocondriale (tipul B).
23. Acidoza metabolică cu anion gap crescut poate fi determinată de concentrații crescute ale lactatului, corpurilor cetonici, acizilor organici sau acizilor grași. Clasic, ea sugerează o acidurie organică.

24. Hipoglicemia hipocetotică sugerează prezența unui defect de betaoxidare mitocondrială a acizilor grași.
25. Majoritatea protocoalelor de tratament sunt adaptate după modelul pacientului adult.
26. Tratamentul cardiomiopatiilor metabolice include măsuri specifice de dieta, tratament enzimatic substitutiv pentru o parte din bolile de stocaj lizozomal, cocktail de antioxidanți pentru boli mitocondriale, supliment de levocarnitină ca tratament specific sau nespecific adjuvant.
27. Tratamentul cu levocarnitină și antioxidanți este de multe ori benefic pentru pacienții cu cardiomiopatie, indiferent de etiologie.
28. Familiile afectate de erori înnașcute de metabolism beneficiază de consiliere și sfat genetic, întrucât se cunosc bazele moleculare și majoritatea au transmitere mendeliană.
29. La nivel celular, producția de ATP necesar pentru funcționarea pompei cardiace provine în principal din beta-oxidarea mitocondrială a acizilor grași. În cordul adult sănătos 95% din producția de ATP provine din fosforilarea oxidativă mitocondrială, din care 50-70% o reprezintă betaoxidarea acizilor grași.
30. În anumite cardiomiopatii, metabolismul cardiac poate reveni la patternul fetal, folosind glucoza și piruvatul ca sursă principală de energie.
31. Betaoxidarea este supusă unui control complex și este dependentă de o serie de factori: aportul de acizi grași la nivelul miocardului, prezența altor tipuri de substrat cu care acizii grași intră în competiție, necesarul energetic al cordului, aportul de oxigen la nivelul cardiomiocitului, controlul funcției mitocondriale.
32. Miocardul are rezerve scăzute de trigliceride care pot folosi ca sursă endogenă de acizi grași liberi, astfel încât metabolismul energetic depinde de transportul transmembranar al acizilor grași
33. Transportul transmembranar al acizilor grași din sânge în mitocondrie este realizat parțial prin difuziune pasivă (pentru acizii grași cu lanț scurt și mediu) și parțial prin sistemul de transport al carnitinei (pentru acizii grași cu lanț lung). Complexul enzimatic de transport include carnitin-palmitoil-transferaza 1, carnitin-acilcarnitin-transferaza și carnitin-palmitoil-transferaza 2.
34. Insuficiența cardiacă are consecințe asupra metabolismului acizilor grași atât prin mecanisme sistemice, cât și prin mecanisme cardiac-specifice.
35. În absența carnitinei betaoxidarea nu poate avea loc, depozitele de oxigen sunt consumate, se acumulează trigliceride și rezultă disfuncții organice multiple.

36. În stare de sănătate, nivelele serice ale carnitinei sunt menținute relativ constant, însă în condiții de insuficiență cardiacă severă concentrația plasmatică a carnitinei libere este scăzută.
37. În studiul de față, perturbarea metabolismului miocardic al acizilor grași se reflectă în modificarea profilurilor acilcarnitinelor serice și urinare, astfel încât valorile acilcarnitinelor cu lanț lung de atomi de carbon au valori scăzute atât în sânge, cât și în urină.
38. În studiul de față, valori ale carnitinei libere serice $< 35 \mu\text{mol/l}$ se corelează cu evoluție nefavorabilă, definită prin scăderea fracției de ejeție la 6 luni și reciproc, o valoare a carnitinei libere $> 35 \mu\text{mol/l}$ se asociază cu o creștere a fracției de ejeție la 6 luni.

Bibliografie selectivă

1. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakis PJ, Miller TL, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 Jul 4];9(6):817–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180540>
2. Mestroni L, Sweet ME, Taylor MRG. Pediatric Cardiomyopathy: New Insight Into Potential Disease Mechanisms. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Feb 9 [cited 2017 Jun 21];67(5):526–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846951>
3. Cox GF. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol* [Internet]. 2007 [cited 2017 Jun 14];24(1):15–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19030119>
4. Ergür AT, Tanzer F, Cetinkaya O. Serum-free carnitine levels in children with heart failure. *J Trop Pediatr* [Internet]. 1999 Jun [cited 2018 Feb 13];45(3):168–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401197>
5. El-Aroussy W, Rizk A, Mayhoub G, Aleem SA, El-Tobgy S, Mokhtar MS. Plasma carnitine levels as a marker of impaired left ventricular functions. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2000 [cited 2018 Jan 25];213(1–2):37–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1023/A:1007142919941>
6. Vescovo G, Ravara B, Gobbo V, Libera LD. Inflammation and perturbation of the l-carnitine system in heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2017 Jul 4];7(6):997–1002. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejheart.2004.11.010>
7. . AAK, . GAENY, . AMNEDAEB, . GMEK, . AZAE. Therapeutic Evaluation of L-Carnitine in Egyptian Children with Dilated Cardiomyopathy. *J Med Sci* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2018 Feb 13];6(5):800–5. Available from: <http://www.scialert.net/abstract/?doi=jms.2006.800.805>

8. Jing Z-C, Wu B-X, Peng J-Q, Li X-L, Pan L, Zhao S-P, et al. Effect of intravenous l-carnitine in Chinese patients with chronic heart failure. *Eur Hear J Suppl* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Jul 4];18(suppl A):A27–36. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/suw008>
9. Nakamura T, Sugihara H, Kinoshita N, Ito K, Adachi Y, Hirasaki S, et al. Serum carnitine concentrations in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: relationship with impaired myocardial fatty acid metabolism. *Clin Sci* [Internet]. 1999 [cited 2017 Jun 21];97:493–501. Available from: <http://www.clinsci.org/content/ppclinsci/97/4/493.full.pdf>
10. Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2018 Jan 25];90(2):202–9. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1093/cvr/cvr038>
11. Martín MA, Gómez MA, Guillén F, Börnstein B, Campos Y, Rubio JC, et al. Myocardial carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiencies in patients with severe heart failure. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2000 Nov 15 [cited 2018 Apr 2];1502(3):330–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443900000612>
12. Paolisso G, Gambardella A, Galzerano D, D'Amore A, Rubino P, Verza M, et al. Total-body and myocardial substrate oxidation in congestive heart failure. *Metabolism* [Internet]. 1994 Feb [cited 2018 Feb 13];43(2):174–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8121298>
13. Dávila-Román VG, Vedala G, Herrero P, De Las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002 Jul 17 [cited 2018 Feb 13];40(2):271–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12106931>
14. Song X, Qu H, Yang Z, Rong J, Cai W, Zhou H. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 4];2017:1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497060>

Lista lucrărilor științifice

1. **Gica Maria**, Colțan Mihaela, Avram Paula, Stanciu Adrian, Bălgrădean Mihaela: “Erori înnașcute de metabolism cu prezentare hepatică – două cazuri de debut în perioada de sugar”, Ședința USSM- Asociația Medicală Romană - Filiala pediatrie din 30.11.2011 (prezentare orală)

<http://ussm.ro/sedinte/lucrari/31>

2. **Gica Maria**, Coltan Mihaela, Stanciu Adrian, Mihaela Bălgrădean: “Un caz rar de imunodeficiență primară la copil- dificultăți de diagnostic”, Ședința USSM- Asociația Medicală Romană - Filiala pediatrie din 25.04.2012 (prezentare orală)

<http://ussm.ro/sedinte/lucrari/35>

3. **M. Gica**, L.Popa, M. Colțan, A. Stanciu, M. Bălgrădean: „O cauză neobișnuită de edeme generalizate la sugar”- tirozinemia tip I, Urgențe în pediatrie. Boli cronice în pediatrie- Lucrare publicată pentru Conferința Națională de Pediatrie, 2012 (poster la conferință)

<http://www.amaltea.ro/actualitati-in-medicina/urgente-pediatrie-boli-cronice-pediatrie>

4. **Maria Gica**, Viorica Filipescu, Adrian Stanciu, Mihaela Bălgrădean: „Un caz neobișnuit de infecție congenitală”, Ședința USSM- Asociația Medicală Romană - Filiala pediatrie din 27.02.2013 (prezentare orală)

<http://ussm.ro/sedinte/lucrari/42>

5. **Maria Gica**, Adian Stanciu, Viorica Filipescu: “Tuberculoza congenitală- o afecțiune rară”, Urgențe în pediatrie. Boli cronice în pediatrie- Lucrare publicată pentru Conferința Națională de Pediatrie, 2013 (poster la conferință)

http://www.amaltea.ro/actualitati-in-medicina/urgente_in_pediatrie_2013

6. **Maria Gica**, Adrian Stanciu, Mihaela Bălgrădean: „Dificultăți de diagnostic într-un caz de glicogenoză tip 1a cu debut ca sindrom Reye-like”, Al XI-lea Congres de Pediatrie cu participare internațională, Târgu-Mureș, 2013 (poster la congres)

7. **Maria Gica**, Isabela Tarcomnicu, Natalia Ușurelu, Daniela Pătrașcu, Rodica Simion, Vasilica Plăiașu, Adrian Stanciu: “Dificultăți de diagnostic și tratament în bolile metabolice și importanța screeningului neonatal”, A XVII-a Conferința Natională de Neonatologie, Oradea, 25-27 Septembrie 2014 (prezentare orală la conferință)

<https://www.rotravelpus.com/neonatologie/>

8. Isabela Tarcomnicu, **Maria Iulia Gica**, Daniela Pătrașcu, Rodica Simion, Vasilica Plăiașu, Adrian Stanciu, Dana Stambouli: „Rapid and simple underivatized LC-MS/MS method for the determination of very long chain fatty acids in serum for the evaluation of peroxisomal disorders”, International Society for Newborn Screening European Meeting, Birmingham, UK, november 2014 (poster la conferință)

<https://www.isns-neoscreening.org/isns-international-meetings/>

9. **Gica Maria**, Stanciu Adrian: „Acidoza lactică în bolile metabolice - doua cazuri clinice”, Simpozion „Bolile rare: de la diagnostic la tratament”, INSMC „Alessandrescu Rusescu”, București, februarie 2014

<https://iomc.ro/articol/Simpozionului-dedicat-Zilei-internationale-a-bolilor-rare/19>

10. **Maria Gica**, Adrian Stanciu, Radu Tăbăcaru, Mihaela Bălgrădean: “A rare case of high anion gap metabolic acidosis”, Proceedings of the Romanian Academy, Series B: Chemistry, Life Sciences and Geosciences, Editura Academiei Române, București, 2015 (articol în revistă)

http://www.academiaromana.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2015-3s/art28_105.pdf

11. **Maria Gica**, Adrian Stanciu, Radu Tăbăcaru, Mihaela Bălgrădean : “A rare case of high anion gap metabolic acidosis”, Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, Volume 22 (2015)/ Supplement 2, Abstracts of 4th International Symposium on Adipobiology and Adipopharmacology (ISAA), București 2015, Ilex Publishing House (poster la conferință)

<file:///C:/Users/Maria%20Gica/Downloads/4thISAAAnnoncementProgramFINAL.pdf>

12. **Gica Maria**, Stanciu Adrian, Balgradean Mihaela: „Defect congenital de glicozilare cu debut neonatal-prezentare de caz” Simpozion “Bolile rare: solidaritate medic-pacient-familie-asociații de pacienți”, INSMC „Alessandrescu Rusescu”, București, februarie 2015 (prezentare orală la simpozion)

<https://iomc.ro/articol/Ziua-internationala-a-bolilor-rare-2015/28>

13. **Maria Gica**, Adrian Stanciu, Veronica Marcu, Gabriela Duică, Mihaela Bălgrădean: „A case of nonketotic hyperglycinemia associating hypertrophic cardiomyopathy”,_Therapeutics- Pharmacology and Clinical Toxicology, Editura RP, București, 2017 (articol în revistă)

<http://www.terapeutica.ro/>