

## :: Ανεπάρκεια της παλμιτυλοτρανσφεράσης 1A της καρνιτίνης

Αριθμός Orphanet: ORPHA156

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανεπάρκεια της παλμιτυλοτρανσφεράσης 1A της καρνιτίνης (OPT-1A) είναι ένα κληρονομικό μεταβολικό νόσημα που επηρεάζει την μιτοχονδριακή οξειδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (LCFA) στο ήπαρ και τα νεφρά, και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια υποκετοτικής υπογλυκαιμίας προκαλούμενα από νηστεία και κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας.

Από την περιγραφή της νόσου το 1981, έχουν αναφερθεί λιγότερες από 50 περιπτώσεις.

Η ανεπάρκεια CPT-1A εκδηλώνεται μεταξύ της γέννησης και της ηλικίας των 18 μηνών με υποτροπιάζοντα επεισόδια υποκετοτικής υπογλυκαιμίας ποικίλης σοβαρότητας, που προκαλούνται από νηστεία ή παρεμβαλλόμενα νοσήματα, και μπορεί να έχει σοβαρά νευρολογικά επακόλουθα. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια CPT-1A μπορεί επίσης να παρουσιάσουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια με απώλεια συνείδησης, σπασμούς, κώμα, ή ακόμα και αιφνίδιο θάνατο. Υπάρχει κίνδυνος εξέλιξης σε ηπατική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια CPT-1A μπορεί επίσης να έχουν νεφρική σωληναριακή οξέωση.

Η ανεπάρκεια CPT-1A οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *CPT1A* που κωδικοποιεί για την ηπατική ισομορφή του ενζύμου CPT1 που βρίσκεται εντός της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης και του οποίου η λειτουργία είναι η σύζευξη των LCFAs με την καρνιτίνη. Αυτό επιτρέπει τη μεταφορά των LCFAs από το κυτταρόπλασμα στα μιτοχόνδρια όπου θα οξειδωθούν. Το ένζυμο CPT1 έχει τρεις ισομορφές με ειδική έκφραση σε διαφορετικούς ιστούς οι οποίες κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια: την ισομορφή «L», που εκφράζεται στο ήπαρ και τους νεφρούς από το γονίδιο *CPT1A* (11q13), την ισομορφή «M», που συντίθενται στο σκελετικό και καρδιακό μυ από το γονίδιο *CPT1B* (22qter), και την ισομορφή του εγκεφάλου που εκφράζεται από το γονίδιο *CPT1C* (19q13). Δεν έχουν περιγραφεί κλινικές περιπτώσεις ανεπάρκειας των ισομορφών του μυός ή του εγκεφάλου. Έχει περιγραφεί μια γενετική παραλλαγή του *CPT1A* (η οποία οδηγεί σε αλλαγή P479L στην πρωτεΐνη) που είναι πολύ συχνή σε άτομα που κατάγονται από τους Inuit στην Αλάσκα και την Γροιλανδία, και σε κάποιους Αμερικανο-Καναδούς ιθαγενείς. Η σημασία αυτής της παραλλαγής δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί και η συσχέτισης της τροποποίησης αυτής με σοβαρή νόσο, δεν είναι βέβαιη. Σε μια μοναδική περίπτωση, ένας ενήλικας ο οποίος ήταν ομοζυγώτης για την παραλλαγή P479L παρουσίαζε μυϊκά συμπτώματα (μυϊκές κράμπες), αλλά ο συσχετισμός με την παραλλαγή φαίνεται αμφίβολος.

Κατά τη διάρκεια της μεταβολικής κρίσης, οι εξετάσεις αίματος δείχνουν υπογλυκαιμία, αυξημένα επίπεδα καρνιτίνης πλάσματος και τρανσαμινασών και ήπια υπεραμμωνιναιμία. Οι εξετάσεις ούρων μπορεί να δείξουν ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα κετονών, και δικαρβοξυλική οξουρία μέσης αλύσου. Όταν οι ασθενείς είναι καλά, τα συνολικά επίπεδα ελεύθερης καρνιτίνης μπορεί να εξακολουθούν να είναι αυξημένα, αλλά όλες οι άλλες μεταβολικές δοκιμασίες είναι φυσιολογικές. Η γενετική, μοριακή εξέταση και η ανίχνευση της ανεπάρκειας του ενζύμου μέσω



της μέτρησης της δραστηριότητας της CPT-1A (μείωση στο 5-20% της φυσιολογικής δραστηριότητας CPT1) στο ήπαρ, σε λεμφοκύτταρα ή σε καλλιέργεια ινοβλαστών δέρματος, επιβεβαιώνουν την διάγνωση.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει διαταραχές των λιπαρών οξέων και της κετογένεσης, όπως της ακυλο-CoA αφυδρογονάσης μέσης αλύσου (ανεπάρκεια MCAD; δείτε αυτόν τον όρο), άλλες διαταραχές της οξειδωσης λιπαρών οξέων μακράς αλύσου όπως η ανεπάρκεια της παλμιτυλοτρανσφεράσης της καρνιτίνης 2 (CPT) και το σύνδρομο του Reye (δείτε αυτούς τους όρους).

Η προγεννητική διάγνωση είναι δυνατή με ανάλυση των μεταλλάξεων εάν αυτές έχουν ήδη εντοπιστεί σε έναν ασθενή στην οικογένεια.

Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Η γενετική συμβουλευτική πρέπει να προταθεί στους γονείς πασχόντος ατόμου ενημερώνοντάς τους για την 25% πιθανότητα που έχει ο απόγονος τους να κληρονομήσει την ασθένεια.

Η θεραπεία συνίσταται κυρίως στην αποφυγή της νηστείας. Μπορούν να υιοθετηθούν πρόσθετα μέτρα όπως νυχτερινά γεύματα με άψητο άμυλο αραβοσίτου κατά την παιδική ηλικία και / ή διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με συμπληρώματα τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου που μπορούν να μεταβολιστούν από τα μιτοχόνδρια ανεξάρτητα από τον κύκλο καρνιτίνης. Η τακτική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων και της ηπατικής λειτουργίας είναι απαραίτητες. Με τη θεραπεία, η πρόγνωση είναι καλή και μπορεί να προληφθούν οι νευρολογικές βλάβες που προκύπτουν από την υποτροπιάζουσα υπογλυκαιμία.

Ειδικός εμπειρογνώμων:

- Καθ.: Michael BENNETT
- Δρ.: Charles STANLEY

Μετάφραση – Επιμέλεια:

- Σοφία Ντούζγου, MD. Ειδική κλινική Γενετίστρια – Δυσμορφολόγος
- Ελένη Μιχελακάκη, PhD. Εθνική Συντονίστρια του Ελληνικού Orphanet

Τελευταία ενημέρωση: Μάρτιος 2011

Μετάφραση: Αύγουστος 2013



---

Το έγγραφο αυτό αποσκοπεί στην παροχή πληροφοριών. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει την Ιατρική φροντίδα που παρέχεται από ειδικούς επιστήμονες και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν βάση για τη διάγνωση ή θεραπεία.

---

