

DEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DE CARNITINA: RELATO DA IMPORTÂNCIA DA ADESÃO AO TRATAMENTO

PRIMARY CARNITINE DEFICIENCY: CASE REPORT

TAYNARA CAROLINE ALVES PEREIRA DINIZ^{1*}, YSADORA MAYUME BACELAR KASHIWABARA¹, MARCELO DE SOUZA FRAGOSO SANT'ANA¹, ELLEN WHITE RODRIGUES BACELAR ALMEIDA², ANALINA FURTADO VALADÃO³

1. Acadêmico do curso de graduação de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior - Univaço; 2. Neurologista pediátrico do Hospital Márcio Cunha; 3. Professora Doutora em Bioquímica e Imunologia do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior - Univaço.

* Rua Uruguai, 86, Cariru, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160.143. analina.valadao@univaco.edu.br

Recebido em 20/07/2020. Aceito para publicação em 22/09/2020

RESUMO

A Deficiência Primária de Carnitina (DPC) é uma desordem genética da beta oxidação dos ácidos graxos, que compromete a produção de energia. Apresenta clínica variável e a principal manifestação é a miocardiopatia dilatada. O tratamento consiste na reposição de carnitina. Relata-se o caso de um portador de DPC, que, após tratamento com reposição oral de carnitina, teve remissão completa das manifestações da doença. Trata-se de um adolescente, masculino, nascido sem intercorrências. Aos 6 meses, apresentou dispneia com piora progressiva e déficit pondero-estatural. Aos 7 meses teve piora do estado geral, abaulamento torácico, dispneia intensa, disfagia, hipotonia global e gemência ao dormir. Foi diagnosticado com cardiomiopatia dilatada, tratado, sem melhora significativa. Morte do irmão por cardiopatia, motivou investigação de erros inatos do metabolismo. Realizada triagem neonatal ampliada, que indicou DPC. Fez tratamento com L-carnitina, com melhora progressiva e normalização da função cardíaca. Com uso correto da medicação, tem vida normal com discretas limitações à prática de exercícios. Conclusão: Mesmo rara a DPC deve ser reconhecida pelos profissionais de saúde, devido à elevada morbimortalidade quando não tratada. O diagnóstico, tratamento precoce e adesão total ao tratamento são imprescindíveis para a qualidade de vida e bom prognóstico dos portadores.

PALAVRAS-CHAVE: Carnitina, oxidação biológica, cardiomiopatia dilatada, hipotonia muscular.

ABSTRACT

The primary carnitine deficiency (PCD) is a genetic disorder of the beta oxidation fatty acids that compromise the energy production. It presents clinically variable and its main manifestation is the dilated cardiomyopathy. The treatment lies on carnitine restoration. We reported a case of a patient with PCD, who after treatment with oral carnitine restoration had complete remission from the manifestations of the disease. The subject is a teenager, male, born without complications. At the age of months, he showed a progressive dyspnea a deficit on his height and weight gain. At 7 months, is case aggravated, thoracic bulging, intense dyspnea, dysphagia, global hypotonia and whimpering when sleeping. He was diagnosed with dilated cardiomyopathy and treated without significant recovery. The death of his brother from

cardiomyopathy motivated an investigation of innate errors of his metabolism. With a wide newborn screening, PCD was indicated. He received treatment with L-carnitine, showing progressive recovery and a normalization. of his cardiac functions. With the correct use of medication, he leads a normal life with minor limitations regarding the physical exercises.

Conclusion: Even though it is rare, PCD should be recognized by the health practitioners, due to the elevated morbimortality when not treated. The diagnosis, early treatment and complete admission of the treatment are vital to the quality of life and their good prognosis.

KEYWORDS: Carnitine; Biological oxidation, dilated cardiomyopathy, muscular hypotony.

1. INTRODUÇÃO

A deficiência primária de carnitina (DPC) é uma desordem genética autossômica recessiva, caracterizada pela oxidação deficiente dos ácidos graxos. É causada por variantes heterozigóticas ou homozigóticas no gene SLC22A5 do cromossomo 5q23.3 que codifica o transportador de cátions orgânicos tipo 2 (OCTN2), fundamental no transporte de carnitina pela membrana celular. Os defeitos nesse transportador levam ao comprometimento do transporte de carnitina, o que resulta perda urinária, baixos níveis séricos e diminuição do acúmulo intracelular dessa molécula. Além disso, a falta de carnitina leva ao prejuízo da capacidade de produção de energia pelos indivíduos sobretudo nos períodos de estresse metabólico^{1,2}.

A prevalência exata da doença é desconhecida e varia entre as diferentes etnias. Em relação à incidência, também existe variabilidade com uma frequência de aproximadamente 1:40.000 recém-nascidos no Japão, 1:37.000 – 1:100.000 recém-nascidos na Austrália e 1:142.000 nos EUA³. Dados do Brasil ainda são desconhecidos⁴.

A apresentação clínica varia de acordo com a idade de início da doença e com o envolvimento dos órgãos, podendo o paciente ser assintomático ou até apresentar uma cardiomiopatia com grande risco de morte. Geralmente, no início da infância, os indivíduos

manifestam uma descompensação metabólica, com episódios de hipoglicemia hipocetótica, hepatomegalia, elevação de transaminases e encefalopatia hepática. Mais tardiamente, por volta de quatro anos de idade, a sintomatologia é caracterizada por fraqueza muscular, cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica e insuficiência cardíaca congestiva^{2,4}.

Em relação ao diagnóstico, pode ser feito pela dosagem dos níveis plasmáticos de carnitina (muito baixos, geralmente $<5 \mu\text{M}$, podendo ser maiores em recém-nascidos), da diminuição da reabsorção urinária de carnitina, confirmada por estudos de transporte em fibroblastos, assim como por genotipagem. Ainda, pode ser detectada por triagem neonatal⁵.

O tratamento da DPC consiste na reposição oral ou infusão intravenosa de L-carnitina. O tratamento endovenoso é destinado a pacientes gravemente doentes, que têm impossibilidade de administração oral. Os portadores dessa patologia possuem um excelente prognóstico diante do tratamento^{6,7}.

Este artigo objetiva relatar o caso de um adolescente do sexo masculino portador de DPC submetido ao tratamento com reposição oral de carnitina, que culminou na remissão completa dos sinais e sintomas da doença.

O acesso aos dados obtidos da cópia do prontuário médico e aos resultados dos exames complementares realizados pelo adolescente desde a infância foram devidamente autorizados pelos responsáveis por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento.

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

2. CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, nascido em 2001, no interior de Minas Gerais. A gravidez, embora aceita pela mãe, não foi planejada e desejada. Pré-natal completo, sem nenhuma intercorrência. Mãe fez uso de ácido fólico, sulfato ferroso e vitaminas por tempo adequado, além de tomar todas as vacinas preconizadas. Nega etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas e/ou medicamentos durante a gestação.

Segundo relato da mãe, o bebê nasceu pós-termo com 42 semanas, parto cesariano devido à ausência de contrações, sem nenhuma complicação e/ou intercorrência, pesando 3.335 g, 51,6 cm de comprimento, perímetro cefálico de 36,5 cm, torácico de 33,6 cm e abdominal de 32 cm, todos os valores dentro da normalidade. Chorou logo ao nascer e não necessitou de reanimação ou medicamentos. Ficou em alojamento conjunto, recebendo alta junto à mãe. Não há relato de icterícia, regurgitações e cianose. Os testes básicos de triagem neonatal para pesquisa de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias e fibrose cística não apresentaram alterações. Aleitamento materno exclusivo por 40 dias com posterior introdução de

fórmulas infantis de acordo com a idade, frutas aos 4 meses e papinha no 5º mês.

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

Até o 5º mês, o lactente apresentava-se previamente hígido. Aos 6 meses de idade iniciou quadro de dispneia com piora progressiva, motivo pelo qual a mãe procurou atendimento na Unidade de Saúde, sendo diagnosticado e tratado como bronquite.

Aos 7 meses, apresentava tórax abaulado, dispneia intensa, diminuição do tônus muscular, gemência durante o sono e disfagia. Radiografia de tórax evidenciou aumento da área cardíaca, demonstrado pela Figura 1.



Figura 1. Aumento da área cardíaca. **Fonte:** Registro médico (2002).

O eletrocardiograma demonstrou taquicardia sinusal com provável sobrecarga do ventrículo esquerdo (VE), e o ecodoppler cardiograma revelou quadro de cardiomiopatia dilatada grave com fração de ejeção de 27%. Seguiu com acompanhamento da cardiologia, realizando ecocardiograma semanal e terapia medicamentosa com Digoxina, Furosemida e Captopril, não apresentando melhora da condição manifestada.

Posteriormente, evoluiu com piora dos sintomas descritos, perda ponderal e pneumonias recorrentes, o que ocasionou internações constantes. Aos 9 meses, procurou atendimento na neurologia infantil devido à

intensificação da hipotonia. Ao exame físico apresentou hipotonia global, hipotrofia, reflexos profundos em membros superiores e inferiores hipoativos, peso de 7080 g e estatura de 74,5 cm, sendo 8735 g e 73,6 cm o peso e estatura ideais para a idade.

Diante do quadro clínico e da história familiar, foram realizados diversos exames, dentre eles a triagem neonatal ampliada com resultado sugestivo de Deficiência Primária de Carnitina. A radiografia de tórax evidenciou aumento global da área cardíaca predominando o aumento do ventrículo esquerdo, abaulamento anterior do esterno, aumento do calibre dos vasos hilares e seios costofrênicos livres, como evidenciado na Figura 2. O hemograma revelou anemia normocítica e normocrômica, com anisocitose. A análise de ácidos orgânicos na urina pelo método cromatografia de gases/espectrometria de massa, TGO, TGP, dosagem sérica de amônia, aldolase, CK sérica, ácido láctico – lactato sérico, glicemia de jejum, urinálise e coprologia não apresentaram alterações.



Figura 2. Aumento global da área cardíaca predominando o aumento do ventrículo esquerdo. **Fonte:** Registro médico (2002).

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

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

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

com melhora significativa da função.

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

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

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

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

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

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

3. DISCUSSÃO

Segundo Bernstein *et al.* (2016)⁸, os dados escassos em relação à epidemiologia, a baixa incidência e prevalência, somada aos sinais e sintomas inespecíficos da deficiência primária de carnitina (DPC), dificultam o diagnóstico dessa patologia. É necessário atentar à história familiar do paciente, buscando casos semelhantes, óbitos de causas desconhecidas e presença de consanguinidade parental. Neste artigo, o paciente em estudo apresenta um quadro clínico de DPC, histórico familiar de óbito de causa desconhecida em parente de primeiro grau e consanguinidade familiar.

De acordo com Grizzo (2017)⁹, as manifestações clínicas comuns em lactentes compreendem dispneia,

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

A L-carnitina é considerada um nutriente primordial, especialmente no primeiro ano de vida, uma vez que ácidos graxos de cadeia longa são importantes fontes de energia nos primeiros dias de vida. Conforme Persio (2014)¹⁰, considera-se que o leite materno é uma importante fonte de carnitina, porém algumas fórmulas não apresentam a concentração adequada. No presente relato, o lactente recebeu aleitamento materno exclusivo somente até 40 dias de vida, não havendo uma fonte exógena de carnitina até o 5º mês de vida, quando foi introduzida alimentação complementar. Tal fato corrobora a literatura, visto que a criança apresentou retardo pômbero-estatural associado à perda ponderal e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Ainda, destacam-se as manifestações respiratórias do paciente que constantemente era submetido a internações para tratamento de bronquites e pneumonias recorrentes, em consequência da descompensação sistêmica gerada pelo seu quadro clínico. O envolvimento do aparelho respiratório também foi descrito de forma semelhante por Alghamdi *et al.* (2018)¹¹, em uma criança de cinco anos que possuía um histórico de dificuldade respiratória frequente, desde os primeiros meses de vida, e inúmeras vezes necessitava de internações hospitalares para suplementação de oxigênio.

No presente relato, o paciente cursou com cardiomiopatia dilatada, hipotonia global, hipotrofia muscular, fadiga e hipoatividade dos reflexos profundos dos membros superiores e inferiores. Os achados estão em conformidade com El-Gharbawy e Vockley (2017)¹², que definem a DPC como um distúrbio de oxidação de ácidos graxos e do transporte de carnitina, mas também como um erro inato do metabolismo associado à miopatia. Dessa forma, a DPC pode ainda ocasionar cardiomiopatia hipertrófica,

insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmias, hipotonia súbita fatal, hipoglicemia hipocetótica, hipoglicemia neonatal e morte súbita.

A doença tem apresentação e gravidade variáveis. Há relatos de casos em diferentes regiões do mundo com manifestações distintas e em diversas faixas etárias. Dentre eles, a cardiomiopatia é a manifestação mais comumente encontrada, estando o presente relato em conformidade com a literatura atual. Oito pacientes de cinco famílias distintas foram estudados por Shibbani *et al.* (2014)¹³, no Líbano, e em sete deles, com idades variando entre oito meses e dez anos, foram encontradas manifestações cardíacas típicas da doença.

De acordo com Caviedes Bottner *et al.* (2018)¹⁴ e Grizzo (2017)⁹, a cardiomiopatia dilatada pode ser primária ou secundária e apresenta diversas etiologias. É a mais comum, principalmente na faixa etária abaixo de 1 ano e no sexo masculino. Seus sintomas são variáveis e inespecíficos, como fadiga, dispneia e edema, podendo simular uma patologia respiratória.

Dehkordi *et al.* (2018)¹⁵ publicaram o caso de dois gêmeos iranianos, em que apenas um deles apresentava manifestações clínicas da doença, incluindo miocardiopatia, e foi submetido ao tratamento com reposição de carnitina, enquanto o outro era assintomático e foi diagnosticado após suspeita levantada pela presença da doença em seu irmão. Tal fato comprova o amplo espectro de apresentações clínicas possíveis da DPC, por isso a importância desse relato. Os casos relatados destacam, ainda, a importância da investigação da doença em familiares de primeiro grau de pacientes diagnosticados com DPC, assim como em toda desordem de origem genética semelhante.

Três casos da patologia foram descritos por Angelini (2018)¹⁶. Em um deles, desde os primeiros meses de vida o paciente apresentou incoordenação motora, fraqueza muscular e intolerância ao esforço. Aos 3 anos, foi diagnosticado com anormalidade cardíaca, e a ecocardiografia mostrou aumento do volume ventricular. Houve piora clínica e, aos 7 anos, a gravidade da cardiomiopatia dilatada constatada levou a se considerar a possibilidade de transplante cardíaco. Ele foi tratado com inibidores da ECA, diuréticos e suplementação de carnitina com consequente melhoria da condição cardíaca, evidenciada por redução do volume cardíaco e aumento de 43% na fração de ejeção cardíaca. Ainda de acordo com Angelini (2018)¹⁶, o tratamento com carnitina 100 mg/kg/dia traz, em curto intervalo de tempo, uma melhora na força e no crescimento somático. Tal relato se assemelha ao caso em estudo, em que o paciente foi tratado com captopril, furosemida e digoxina, e posterior associação a Levocarnin na dose de 100mg/kg/dia. É notório que a reposição de L-carnitina foi a grande responsável pela redução da dilatação e melhora da função sistólica, até regressão completa do quadro cardíaco.

A vulnerabilidade de indivíduos com deficiência de carnitina e a necessidade de cuidados vigilância são

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

4. CONCLUSÃO

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

Portanto, este relato contribui com a literatura científica aumentando conhecimentos acerca da DPC. Ainda, traz um alerta aos profissionais de saúde sobre a suspeição do diagnóstico dessa patologia diante de um quadro clínico de miocardiopatia dilatada, déficit pômulo-estatural e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

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

5. REFERÊNCIAS

- [1] Frigeni M, Balakrishnan B, Yin X, *et al.* Functional and molecular studies in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat.* 2017; 38(12):1684-1699.
- [2] Lahrouchi N, Lodder EM, Mansouri M, Tadros R, Zniber L, Adadi N, *et al.* Exome sequencing identifies primary carnitine deficiency in a family with cardiomyopathy and sudden death. *Eur J Hum Genet.* 2017; 25(6):783-787.
- [3] Olpin S. Deficiência sistêmica primária de carnitina [Internet]. 2014 – [citado em 2020 mai 12]. Disponível em: http://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=158.
- [4] Kong Y, Wei X, Chen X. Analysis of Clinical and Pathological Features of a Case of Primary Carnitine Deficiency. *Int J Clin Exp Med Sci.* 2019;5(1):1-4.
- [5] Longo N. Primary Carnitine Deficiency and Newborn Screening for Disorders of the Carnitine Cycle. *Ann Nutr Metab.* 2016; 68Suppl3:5-9.
- [6] Sun Y, Wang YY, Jiang T. Clinical features and genotyping of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 30(8):879-883.
- [7] Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, *et al.* Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018; 19(1):93-106.
- [8] Bernstein A, Cruz WMS, Correia PS, *et al.* Diagnóstico e tratamento de deficiências genéticas metabólicas no Rio de Janeiro – uma equipe multidisciplinar em ação. *Academus Revista Científica da Saúde.* 2016; 2(1): 2016.
- [9] Grizzo A. Cardiomiopatia dilatada em pediatria: proposta de protocolo para diagnóstico e tratamento [dissertação]. Botucatu (SP): Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu. 2017.
- [10] Persio BCED. Benefício do uso da L-carnitina em crianças com diagnóstico de cardiomiopatia -estudo de revisão [monografia]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo, Programa de Residência Médica de Pediatria. 2014.
- [11] Alghamdi A, Almalki H, Shawli A, *et al.* A case of atypical systemic primary carnitine deficiency in Saudi Arabia. *Pediatr Rep.* 2018; 10(2):7705.
- [12] El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65(2):317-335.
- [13] Shibbani K, Fahed AC, Al-Shaar L, *et al.* Primary carnitine deficiency: Novel mutations and insights into the cardiac phenotype. *Clin Genet.* 2014; 85(2):127-37.
- [14] Caviedes Bottner P, Córdova Fernández T, Larraín Valenzuela M, *et al.* Presentación de Casos Clínicos P. Dilated cardiomyopathy and severe heart failure: An update for pediatricians. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(3):e421-e428.
- [15] Dehkordi EH, Sobhani P, Asadpour N, *et al.* Twin Brothers with Carnitine Membrane Transporter Deficiency: A Case Study. *Adv Biomed Res.* 2018; 7:106.
- [16] Angelini C. Genetic Neuromuscular Disorders: A Case-Based Approach. 2th ed. Cham: Springer. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2018; 80:307-311.