

# Kongenitale Ursache einer schweren Rhabdomyolyse

Paul Krafft<sup>a</sup>, Slobodanka Rakic<sup>a</sup>, Christoph Seitler<sup>a</sup>, Matthias R. Baumgartner<sup>b</sup>, Emil Mattle<sup>c</sup>, Paul-Josef Hangartner<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Abteilung für Innere Medizin, Kantonales Spital Altstätten, <sup>b</sup> Abteilung für Stoffwechselerkrankungen, Universitäts-Kinderspital Zürich,

<sup>c</sup> Allgemeinpraxis, Altstätten

## Learning points

- Rhabdomyolyse entsteht durch Zerstörung der Skelettmuskulatur mit Ausschwemmung von Zellbestandteilen in den Blutkreislauf und präsentiert sich klinisch durch Myalgien, Muskelschwäche und Myoglobinurie.
- Die Diagnose der Rhabdomyolyse wird mittels Messung der CK-Aktivität im Serum gesichert.
- Um den Komplikationen der Rhabdomyolyse (z.B. akutes Nierenversagen, Elektrolytentgleisung) entgegenzuwirken, sollte eine intravenöse Hyperhydratation angestrebt werden.
- Die adulte Form des CPT-II-Mangels äussert sich in der Regel im jungen Erwachsenenalter mit rezidivierenden, meist nach exzessiver körperlicher Belastung auftretenden Rhabdomyolysen.
- Bei einem CPT-Mangel sind die langkettigen Acylcarnitine erhöht. Die Diagnose wird durch eine Aktivitätsmessung der CPT II, z.B. in Lymphozyten, gesichert.
- Die Therapie bzw. Prävention eines CPT-II-Mangels besteht in häufigeren, kohlenhydratreichen Nahrungsaufnahmen sowie in der Vermeidung der Auslösefaktoren.

Wir berichten über einen 26-jährigen Patienten, der mit erhöhten Transaminasen und dunkelbraun verfärbtem Urin zugewiesen wurde. Es besteht zunächst der Verdacht auf eine Hepatopathie mit Cholestase unklarer Ursache. Die weiteren Untersuchungen ergeben eine ausgeprägte akute Rhabdomyolyse infolge eines CPT-II-Mangels. Wir beschreiben dieses seltene Krankheitsbild sowie den Verlauf und wichtige Differentialdiagnosen der Rhabdomyolyse.

## Fallbeschreibung

Der 26-jährige Patient, gelernter Detailhandelskaufmann, aktuell als Monteur arbeitend, wird uns durch den Hausarzt zur Abklärung einer Hepatopathie mit Cholestase bei erhöhten Transaminasen und braunem Urin zugewiesen. Der Patient berichtet, seit dem Morgen des Eintrittstages an starken, generalisierten Myalgien zu leiden. Ausserdem bemerkte er eine dunkelbraune Verfärbung des Urins. Am Tage zuvor sei eine grippale Symptomatik mit Fieber bis 38 °C, Abgeschlagenheit und produktivem Husten aufgetreten. Daraufhin nahm der Patient zwei Tabletten Pretuval® (Dextromethorphan, Pseudoephedrin und Paracetamol) ein.

Seit etwa fünf Jahren würden etwa ein- bis zweimal pro Jahr wiederholt Myalgien auftreten, welche möglicherweise mit vorangegangenen viralen Infekten assoziiert seien. Der Patient hätte dann jeweils eine Braunfärbung des Urins beobachtet. Diese Symptomatik klinge in der Regel nach 1 bis 2 Wochen spontan ab. Eine eindeutige Korrelation zwischen dem Auftreten der Myalgien und einer exzessiven sportlichen Belastung besteht nicht. Der Patient berichtet, seit über acht Jahren wöchentlich etwa drei Stunden Fussball zu spielen und hierfür regelmässig zu trainieren. Beschwerden würden dabei nicht auftreten. Ein Cousin des Patienten sei mit einer Muskelschwäche geboren worden und im Alter von vier Jahren an deren Folgen verstorben.

Bei Eintritt präsentiert sich der Patient in schmerzbedingt reduziertem Allgemeinzustand. Der Ernährungszustand ist normal (BMI 26,3 kg/m<sup>2</sup>). Die Vitalparameter sind im Normbereich (BD 120/82 mm Hg, Puls 95/Min. regelmässig, Eupnoe, Temperatur 36,4 °C). Die muskulären Schmerzen nehmen bei aktiver und passiver Mobilisation der Extremitäten zu. Der übrige internistische und neurologische Status ist unauffällig.

Im Labor zeigen sich folgende pathologische Werte (Tab. 1 

In der Abdomensonographie ist die Milz mit 15,3 × 5,5 × 4 cm vergrössert. Die Elektroneurographie (ENG) und Elektromyographie (EMG) sind unauffällig. Eine Muskelbiopsie ergibt keinen signifikanten histopathologischen Befund. Weder degenerative Muskelfasern noch entzündliche Infiltrate sind nachzuweisen. In der biochemischen Abklärung zeigt eine Erhöhung der langkettigen Acylcarnitine im Plasma [Oleoylcarnitin: 2,3 µM (<2,15 µM), Palmitoylcarnitin: 2,0 µM (<2,75 µM) und Myristoylcarnitin: 0,5 µM (<0,24 µM)] ein charakteristisches Profil für einen CPT-II-Mangel. Diese Verdachtsdiagnose wird mittels Messung der Enzymaktivität in Lymphozyten bestätigt. In diesem Fall wird eine deutlich reduzierte CPT-II-Aktivität von 2,5 nmol/min/mg (Kontrollen 16 ± 2,0 nmol/min/mg) gemessen (Labor Prof. R. Wanders, AMC, Amsterdam). Diese Befunde sind mit der adulten Form eines CPT-II-Mangels vereinbar.

Wir hyperhydrierten den Patienten mit 3 L isotoner NaCl-Lösung pro 24 h. Dies führte im Verlauf zu einer deutlichen Regredienz von CK und Transaminasen. Auch die Myalgien nahmen deutlich an Intensität ab. Nach einem neuntägigen Aufenthalt wurde der Patient in einem guten Allgemeinzustand aus der stationären Behandlung entlassen.

## Kommentar

Unter Rhabdomyolyse versteht man die Auflösung und Zerstörung der quergestreiften Muskulatur. Hierdurch gelangen intrazelluläre Bestandteile in den Blutkreislauf, vor allem Myoglobin und Enzyme wie die CK, LDH, ASAT und ALAT. Im Weiteren lassen sich auch Purine und Elektrolyte wie Kalium und Phosphat vermehrt im Serum nachweisen [1]. Als Erstbeschreiber der Rhabdomyolyse gilt der deutsche Arzt Meyer-Betz. Nach ihm wurde die dazugehörige klinische Trias benannt, bestehend aus Myalgien, Muskelschwäche und bräunlichem Urin [2]. Die Diagnose der Rhabdomyolyse wird heute mittels Messung der CK-Aktivität laborchemisch gesichert. Als Kriterium gilt die im Serum gemessene CK-Aktivität, welche fünfmal höher sein sollte als ihr oberer Grenzwert (190 U/l), bei einer CK-MB-Fraktion (Myokard-Isoform) von unter 5% [3].

Myoglobin, ein Hämprotein, ist für den intrazellulären Sauerstofftransport in den Muskelzellen verantwortlich. Bei einer Muskelzellschädigung gelangt es in den Blutkreislauf und wird glomerulär filtriert. Bei 5 bis 25% der Patienten mit Rhabdomyolyse tritt aufgrund der Myoglobintoxizität ein akutes Nierenversagen auf [4]. Weitere klinisch relevante Komplikationen infolge der Entleerung des Muskelzellinhaltes in den Blutkreislauf sind eine Hyperkaliämie mit metabolischer Azidose, eine Hyperphosphatämie und eine Hyperurikämie im Rahmen der Purinausschwemmung, verstärkt durch eine mögliche Niereninsuffizienz. Eine Hypokalzämie kann als Folge von Kalzifizierungsprozessen im lytischen Muskel vorkommen.

Bei der Therapie der Rhabdomyolyse steht einerseits die Suche und Beseitigung der Ursache und andererseits die Prävention der Komplikationen, vor allem des akuten Nierenversagens, im Vordergrund. Letzteres wird durch eine intravenöse Hyperhydratation mit isotoner Natriumchlorid- und Natriumbikarbonat-Lösung erreicht. Bei Bedarf sollte die Diurese medikamentös unterstützt werden. Bei Therapieversagen mit Auftreten einer akuten schweren Niereninsuffizienz ist eine Dialyse indiziert, um vor allem einer Hyperkaliämie und damit der Entstehung kardialer Arrhythmien entgegenzuwirken. Bei allen Patienten ist eine strikte Monitorisierung der Vitalparameter und Elektrolyte von grosser Bedeutung.

Die Ursachen der Rhabdomyolyse sind sehr vielseitig und können, wie in Tabelle 2 dargestellt, in traumatische, belastungsabhängige und belastungsunabhängige Ursachen unterteilt werden. Direkte Muskelverletzung, Überanstrengung bei sportlichen Aktivitäten, Medikamente, Toxine, Infektionen, Hypo- und Hyperthermien, Epilepsien, metabolische Erkrankungen, Elektrolytstörungen und Endokrinopathien können zur Rhabdomyolyse führen [1]. So fand Sulowicz et al. bei 81 Patienten mit Rhabdomyolyse folgende Verteilung der Ursachen: Trauma (49%), Hypothermie (18%), Epilepsie (17%) und überanstrengende sportliche Aktivität (1%) [5]. Können wie bei unserem Patienten die häufigsten Ursachen einer Rhabdomyolyse ausgeschlossen werden, sollte auch an eine hereditäre Störung des Muskelenergiestoffwechsels gedacht werden. Dabei zählt der CPT-II-Mangel zu den häufigsten Lipidstoffwechselstörungen des Muskels [6].

## Das Carnitin-Acyltransferase-System

Das Carnitin-Acyltransferase-System (Abb. 1) ist für den Transport von langkettigen Fettsäuren aus dem Zytoplasma einer Zelle in die mitochondriale Matrix verantwortlich. Hier findet der oxidative Abbau der Fettsäuren zu Acyl-CoA statt, welches anschliessend im Zitratzyklus und in der Atmungskette verstoffwechselt wird.

Um die äussere mitochondriale Membran passieren zu können, müssen die Fettsäuren unter Energieaufwand an das Coenzym-A (CoA) gekoppelt werden. Eine Acyl-CoA-Synthase katalysiert diesen Reaktionsschritt. Das resultierende Acyl-CoA kann zwar die äussere, jedoch nicht die innere Mitochondrienmembran passieren. Die Carnitin-Palmitoyltransferase I (CPT I), welche sich in der äusseren Mitochondrienmembran befindet, katalysiert die Übertragung des Acyl-CoA-Thioesters auf L-Carnitin unter Freisetzung von CoA. Eine Translokase transportiert das neu entstandene Acylcarnitin durch die innere Membran in die mitochondriale Matrix [7]. Die CPT II ist auf der Innenseite der inneren mitochondrialen Membran lokalisiert. Sie katalysiert die Rückreaktion des Acyl-Carnitins unter Verbrauch von CoA. Es entsteht ein Acyl-CoA-Derivat, welches in der Matrix schliesslich durch die  $\beta$ -Oxidation verstoffwechselt werden kann [6], während das freigewordene Carnitin zurück in das äussere Kompartiment gelangt.

Tabelle 1. Laborwerte.

Serum	Eintritt	Maximalwert	Austritt
CK (<190 U/l)	55423	103300	1894
LDH (<225 U/l)	693	3030	
ASAT (10–41 U/l)	1355	4624	300
ALAT (11–41 U/l)	223	928	554
Bilirubin total (<19 $\mu$ mol/l)	15,9		
CRP (<129 mg/l)	71	71	<5
Kreatinin im Serum (<120 $\mu$ mol/l)	89	89	73
Kalium (3,5–5,2 mmol/l)	3,7	4,1	4,0
Phosphor (0,81–1,61 mmol/l)	1,46		

Im Verlauf zeigte sich bei dem Patienten ein kurzzeitiger Anstieg der CK, LDH, ASAT und ALAT. Bei Austritt nach neun Tagen waren diese Werte deutlich regredient. Das CRP nahm ab dem ersten Tag stetig ab, während Kreatinin, Kalium und Phosphor zu jeder Zeit im Normbereich lagen.

## Carnitin-Palmitoyltransferase-II-Mangel: Pathophysiologie, Diagnose und Therapie

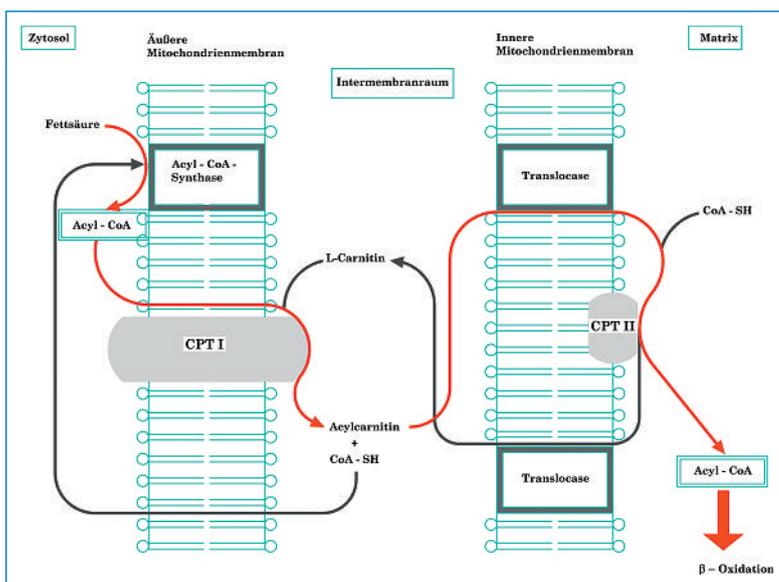
Beim CPT-II-Mangel handelt es sich um eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Störung des mitochondrialen Transportsystems für langkettige Fettsäuren. In der medizinischen Literatur werden drei verschiedene Aus-

prägungen des CPT-II-Mangels beschrieben: die neonatale, die infantile und die adulte Form [8]. Der neonatale CPT-II-Mangel wurde nur in wenigen Fällen beschrieben. In der Regel führt diese Form bereits im Neugeborenenalter zum Tode. Die Patienten sind meist direkt nach der Geburt oder spätestens während der ersten vier Lebensstage symptomatisch. Neben diversen Fehlbildungen können Hypoglykämien, epileptische Anfälle und Arrhythmien vorkommen [9]. Im ZNS werden Erweiterungen der Ventrikel, periventriculäre Zysten, subarachnoidale Blutungen und zerebrale Verkalkungen als Folge einer gestörten Neuronenmigration beschrieben [10]. Die infantile Form des CPT-II-Mangels äussert sich in der Regel zwischen dem sechsten Monat und dem zweiten Lebensjahr. Eine hypoketotische Hypoglykämie, eine Hepatomegalie und erhöhte CK-Konzentrationen im Plasma gehören zu den Leitsymptomen [11]. Neben kardiologischen Beschwerden wie z.B. einer dilatativen Kardiomyopathie und Arrhythmien können auch Enzephalopathien sowie epileptische Anfälle auftreten. Laborchemisch findet man zudem eine verminderte Kreatininkonzentration im Serum [10]. Die adulte Form des CPT-II-Mangels äussert sich in der Regel im jungen Erwachsenenalter, meist nach körperlicher Belastung, mit Myalgien und Myoglobinurie [12] und betrifft trotz einer autosomal rezessiven Vererbung vermehrt Männer (ca. 80%). Auslöser können auch längere Fastenperioden, Kälte und Infektionen sein. Bei der adulten Form ist in der Regel nur die Skelettmuskulatur betroffen, andere Organsysteme bleiben meist verschont. Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die enzymatische Restaktivität der CPT II ausreicht, um genügend Acetyl-CoA für die Ketogenese in der Leber bereitzustellen. In der infantilen und neonatalen Form ist die Restaktivität der CPT II so gering, dass es zu einer Verminderung der  $\beta$ -Oxidation und dadurch zu einer hypoketotischen Hypoglykämie und zu einer systemischen Lipidakkumulation kommt. Das CPT-II-Gen (*CPT2*) wurde auf dem Chromosom 1p32 identifiziert. Bis heute wurden über 40 verschiedene Mutationen bei Patienten mit neonatalen, infantilen und adulten Formen des CPT-II-Mangels beschrieben [8]. Die zwei häufigsten darunter, S113L und P50H, werden in Verbindung mit der adulten Form der Erkrankung genannt.

Der erste Schritt in der Diagnosestellung eines CPT-II-Mangels gilt der Erkennung der entsprechenden Symptomatik. Neben den klinischen Beschwerden (Myalgien, Myoglobinurie) kann eine CK-Erhöhung wegweisend sein. Bei der infantilen Form kann zudem eine mit einer Hypoketonämie verbundene Hypoglykämie auf einen CPT-II-Mangel hinweisen. Muskelschäden können sich elektromyographisch darstellen; oft erbringt das EMG jedoch falsch negative Ergebnisse. Histologisch finden sich in einer Muskelbiopsie gelegentlich Lipidansammlungen. Doch auch diese Diagnostik kann bei Erkrankten unauffällig sein. Im Blutserum sind sowohl die langkettigen Acylcarnitine als auch das Verhältnis der langkettigen Acylcarnitine zu Carnitin erhöht. Die Diagnose eines CPT-II-Mangels kann anhand der Aktivitätsmessung der CPT II in Lymphozyten oder in kultivierten Hautfibroblasten gesichert werden.

**Tabelle 2. Ätiologie der Rhabdomyolyse. Die Rhabdomyolyse kann als Folge traumatischer, belastungsabhängiger und belastungsunabhängiger Ursachen entstehen.**

<b>Traumatische Rhabdomyolyse</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crush-Syndrom, Kompartmentsyndrom (traumatisch, Capillary leak syndrome)</li> <li>- Immobilisation (Chirurgische Interventionen, Intoxikationen, Koma)</li> </ul>
<b>Nicht traumatische, belastungsabhängige Rhabdomyolyse</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei normalem Muskel                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sportliche Überforderung, Hyperkinesen (Krämpfe, Raptus, Delirium, Amphetaminüberdosierung, Status asthmaticus), Dystonien (Neuroleptika)</li> <li>- Hitze und Hypokaliämie</li> <li>- Sichelzellanämie</li> </ul> </li> <li>- Bei nicht normalem Muskel                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metabolische und mitochondriale Myopathien, maligne Hyperthermie (inhalative Narkotika), malignes neuroleptisches Syndrom</li> </ul> </li> </ul>
<b>Nicht belastungsabhängige Rhabdomyolyse</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamente und Toxine                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Statine (inkl. Überdosierung durch pharmakologische Interaktionen)</li> <li>- Steroide (hochdosiert), Colchicine, Baclofen, CO-Vergiftung</li> </ul> </li> <li>- Elektrolytstörungen                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypokaliämie, Hypophosphatämie</li> <li>- Selten: Hypokalzämie, Hyponatriämie</li> </ul> </li> <li>- Endokrinopathien                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypo- und Hyperthyreose, Phäochromozytom</li> </ul> </li> <li>- Entzündliche Myopathien                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polymyositis, Dermatomyositis, Pyomyositis i.R. eines toxischen Schocksyndroms</li> <li>- Weitere Infektionen (Tetanus, Gasbrand, Leptospirose, Shigellose)</li> <li>- Schlangengift</li> </ul> </li> </ul>



**Abbildung 1**  
Das Carnitin-Acyltransferase-System ist für den Transport von langkettigen Fettsäuren aus dem Zytosol in die mitochondriale Matrix verantwortlich. Hier findet der oxidative Abbau der Fettsäuren zu Acyl-CoA statt, welches im Zitratzyklus und in der Atmungskette verstoffwechselt wird.  
CoA-SH: Coenzym-A, CPT: Carnitin-Palmitoyltransferase.

Die Therapie des CPT-II-Mangels hat zum Ziel, dem Organismus jederzeit genügend Energie bereitzustellen. Dies wird durch eine fettarme, relativ kohlenhydratreiche Diät und häufige Nahrungsaufnahme erreicht. Vor sportlichen Aktivitäten kann eine zusätzliche Aufnahme von Kohlenhydraten und/oder mittelkettigen Fettsäuren die oben genannte Symptomatik verbessern, Rhabdomyolyse-Ereignisse aber nicht immer vermeiden [13]. Auslösende Faktoren wie zum Beispiel exzessive sportliche Belastung im aeroben Bereich, längere Fastenperioden oder Kälte sollten vermieden werden.

Aktuell werden zwei vielversprechende neue Therapieansätze verfolgt. Einerseits eine Supplementierung mit anaplerotischen, ungeradzahligten Fettsäuren in der Form von Triheptanoin. Diese Fettsäuren können auf alternativem Weg zu Ketonkörpern metabolisiert und in den Zitratzyklus eingeschleust werden. Sieben an einem CPT-II-Mangel erkrankte und damit behandelte Patienten erlitten keine Rhabdomyolyse mehr, und eine Einschränkung der sportlichen Aktivität war nicht mehr erforderlich [14]. Schliesslich konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit PPAR- $\alpha$ -(*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*-)Agonisten wie Bezafibrat die CPT-II-Enzymaktivität bei Patienten mit der adulten Form des CPT-II-Mangels signifikant erhöht [15]. Eine erste klinische Pilotstudie hierzu wurde vor kurzem erfolgversprechend abgeschlossen [16].

### Schlussfolgerung

Eine Erhöhung der Transaminasen mit gleichzeitiger Braunfärbung des Urins kann bereits anhand einer sorgfältigen Anamnese und mit einfachen laborchemischen Untersuchungen einer bestimmten Krankheitsentität zugeordnet werden. Eine Hyperbilirubinämie und -urie spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine intra- bzw. posthepatische Cholestase. Eine Erhöhung der CK ohne wesentliche Beteiligung der MB-Fraktion weist zusammen mit der entsprechenden Anamnese

auf eine Rhabdomyolyse hin. Hierbei ist wie in unserem Fall die Myoglobinurie für die Braunfärbung des Urins verantwortlich. Ist die Diagnose einer Rhabdomyolyse gesichert, sollte für eine erfolgreiche Behandlung rasch die entsprechende Ursache ermittelt werden. Neben der traumatischen Rhabdomyolyse ist, vor allem bei sehr hohen Serum-CK-Konzentrationen, auch an eine metabolische Myopathie zu denken. Zur Diagnose einer metabolischen Myopathie führten wir neben elektroneurographischen und -myographischen Untersuchung eine Muskelbiopsie durch. Anschliessend ordneten wir eine biochemische Abklärung zur Bestimmung der Acylcarnitine an. Eine erhöhte Konzentration der langkettigen Acylcarnitine brachte uns auf die Verdachtsdiagnose eines CPT-II-Mangels, welche sich durch eine Aktivitätsbestimmung der CPT II bestätigte. Es wäre zu diskutieren, ob die Reihenfolge der von uns gewählten Untersuchungen angemessen war oder ob man vor einem invasiven Eingriff nicht zunächst eine biochemische Abklärung hätte durchführen sollen. Während mit einer Standard-Muskelbiopsie mehrere sowohl neurologische als auch internistische Erkrankungen diagnostiziert werden können, ist die biochemische Untersuchung des Blutserums gezielt und meist aufgrund einer Verdachtsdiagnose zu indizieren. In unserem Fall zeigte sich der CPT-II-Mangel eher atypisch, d.h. mit komplett fehlender Belastungsabhängigkeit und möglicherweise ausschliesslich infektgetriggert Auslösung der rezidivierenden rhabdomyolytischen Krisen, die jeweils ohne relevante Komplikationen spontan abheilten.

---

#### Korrespondenz:

Dr. med. P. J. Hangartner  
Medizinische Klinik  
Spital Altstätten  
CH-9450 Altstätten  
[pauljosef.hangartner@srrws.ch](mailto:pauljosef.hangartner@srrws.ch)

---

#### Literatur

Die Literaturliste finden Sie online ([www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)) als Anhang an den Artikel.

# Kongenitale Ursache einer schweren Rhabdomyolyse

## Literatur (Online-Version)

- 1 Lima RS, da Silva Junior GB, Liborio AB, Daher Ede F. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(5):721–9.
- 2 Meyer-Betz F. Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskellähmungen verbundenem Fall von Hamoglobinurie. *Dtsch Arch Klin Med.* 1910;101:85–127.
- 3 Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ.* 2003;327(7407):115–6.
- 4 Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005;9(2):158–69.
- 5 Sułowicz W, Walatek B, Sydor A, Ochmański W, Miłkowski A, Szymczakiewicz-Multanowska A, Szumilak D, Kraśniak A, Lonak H, Wójcikiewicz T. Acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Med Sci Monit.* 2002 Jan;8(1):
- 6 Imoberdorf R, Krähenbühl S, Krapf R. Rhabdomyolysis in carnitine palmitoyltransferase II deficiency: developments in pathophysiology, diagnosis and therapy. *Schweiz Med Wochenschr.* 1998;128(25):1024–9.
- 7 Indiveri C, Iacobazzi V, Giangregorio N, Palmieri F. The mitochondrial carnitine carrier protein: cDNA cloning, primary structure and comparison with other mitochondrial transport proteins. *Biochem J.* 1997;321(Pt 3):713–9.
- 8 Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspect Med.* 2004;25(5-6):495–520.
- 9 Elpeleg ON, Hammerman C, Saada A, Shaag A, Golzand E, Hochner-Celnikier D, et al. Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. 2001;102(2):183–7.
- 10 Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest.* 2003;83(11):1543–54.
- 11 Bonnefont JP, Taroni F, Cavadini P, Capanec C, Brivet M, Saudubray JM, et al. Molecular analysis of carnitine palmitoyltransferase II deficiency with hepatocardiomyocardial expression. *Am J Hum Genet.* 1996;58(5):971–8.
- 12 Villard J, Fischer A, Mandon G, Collombet JM, Taroni F, Mousson B. Recurrent myoglobinuria due to carnitine palmitoyltransferase II deficiency: expression of the molecular phenotype in cultured muscle cells. *J Neurol Sci.* 1996;136(1–2):178–81.
- 13 Ørngreen MC, Ejstrup R, Vissing J. Effect of diet on exercise tolerance in carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Neurology.* 2003;61(4):559–61.
- 14 Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, Roe DS, Wallace M, Garritson BK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. *Neurology.* 2008;71(4):260–4.
- 15 Djouadi F, Aubey F, Schlemmer D, Bastin J. Peroxisome proliferator activated receptor delta (PPARdelta) agonist but not PPARalpha corrects carnitine palmitoyl transferase 2 (CPT2) deficiency in human muscle cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(3):1791–7.
- 16 Bonnefont JP, Bastin J, Behin A, Djouadi F. Bezafibrate for an Inborn Mitochondrial Beta-Oxidation Defect *N Engl J Med.* 2009;360(8):838–40.