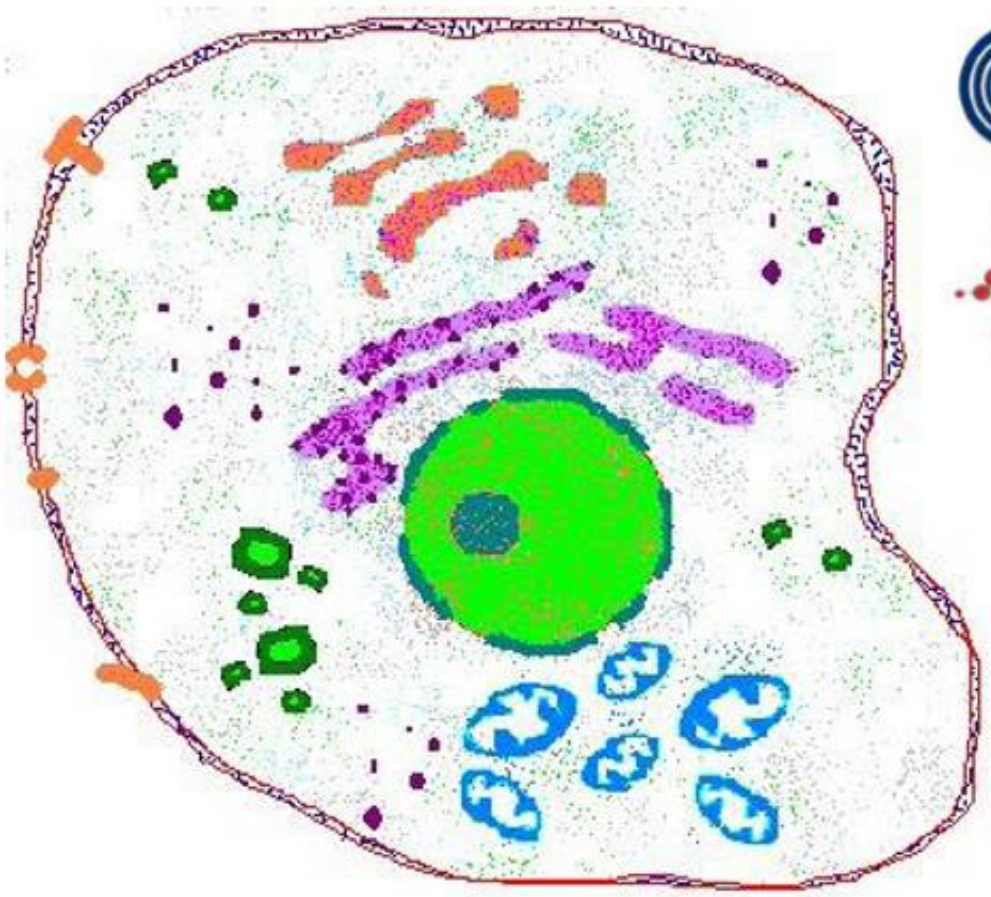


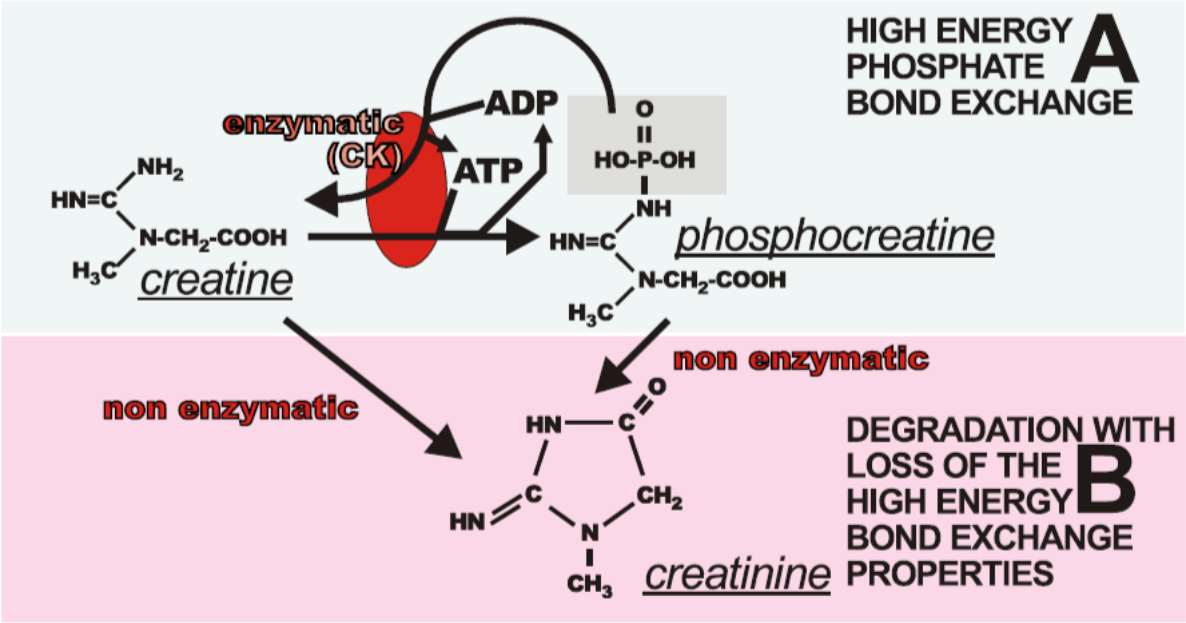
Défices de Creatina cerebral

ALEXANDRA OLIVEIRA

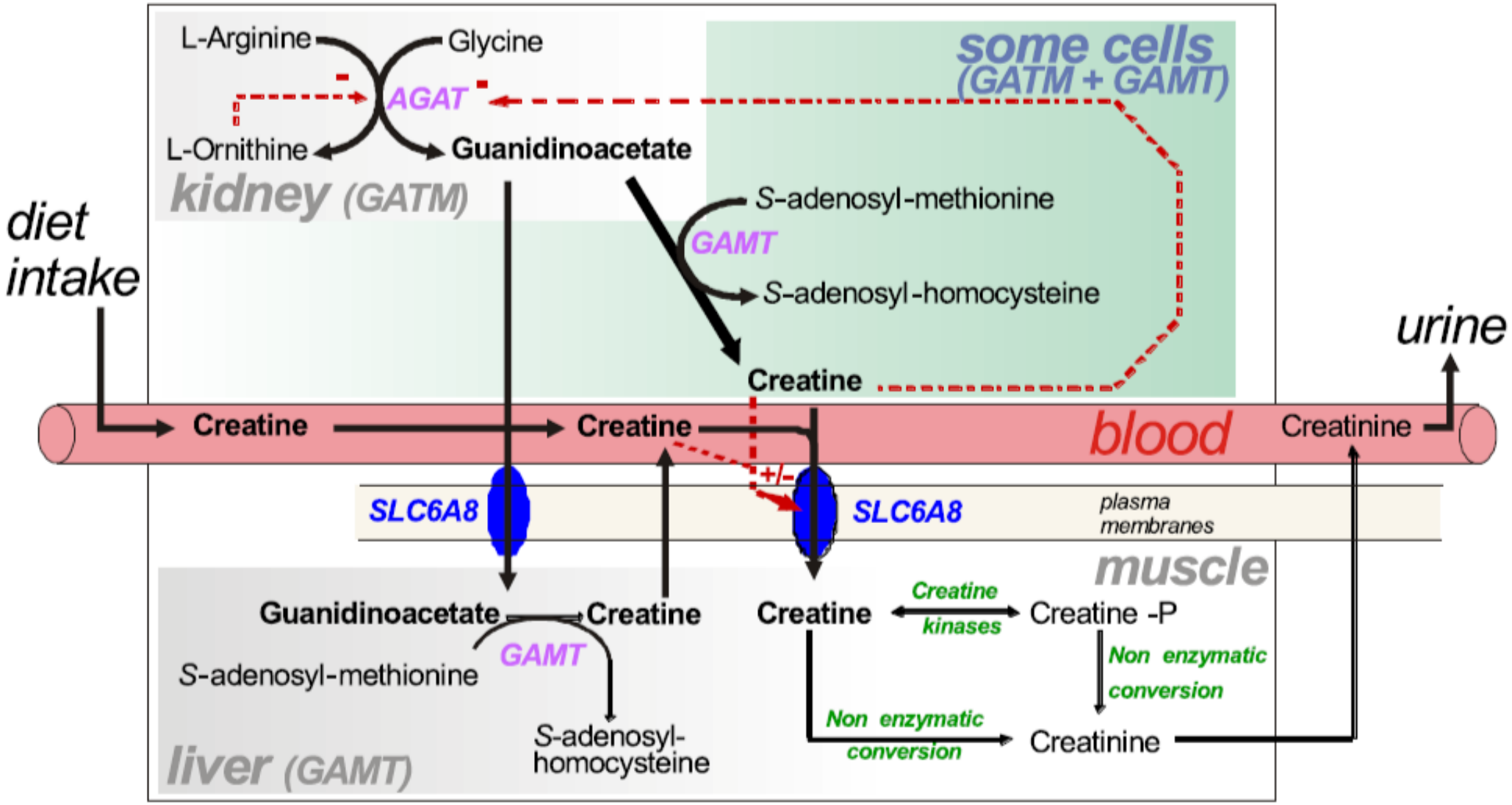
CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA CRIANÇA

HOSPITAL PEDIÁTRICO DE COIMBRA - CHUC

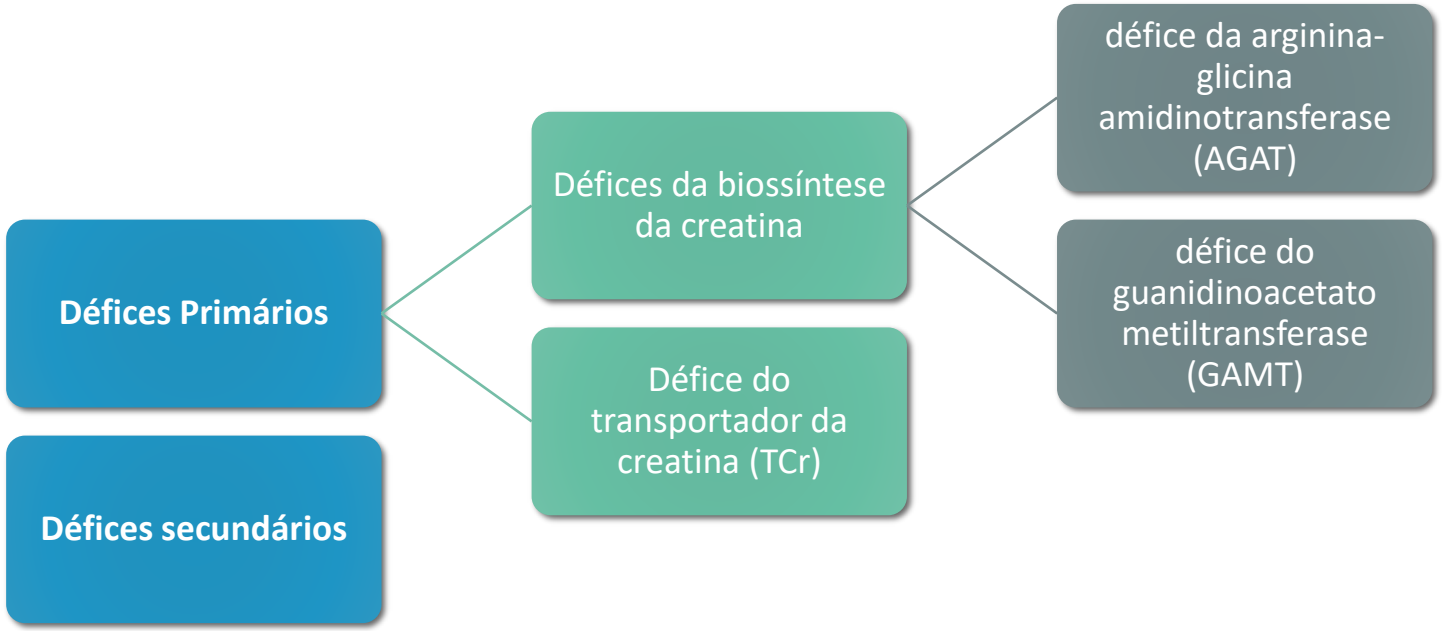
Creatina



- **Ácido α-metil guanidinoacético**
- **Fontes:**
  - alimentação (“carne”)
  - biossíntese endógena (++ rim, fígado)
- **Armazenamento:**
  - 95% músculo esquelético
  - 5% cérebro, fígado, pâncreas, testículos
- **Funções**
  - Metabolismo energético/produção de ATP – Creatina + ATP <--Creatina Cinase-->Creatina-Fosfato + ADP
  - Favorece a síntese proteica muscular
  - Estabilização da membrana celular
  - Neuromodelação no SNC (alongamento dendrítico e axonal, mielinização, atividade Na+/K+ ATPase, manutenção do potencial de membrana, homeostase do cálcio, efeito anti-oxidante, efeito anti-apoptose)

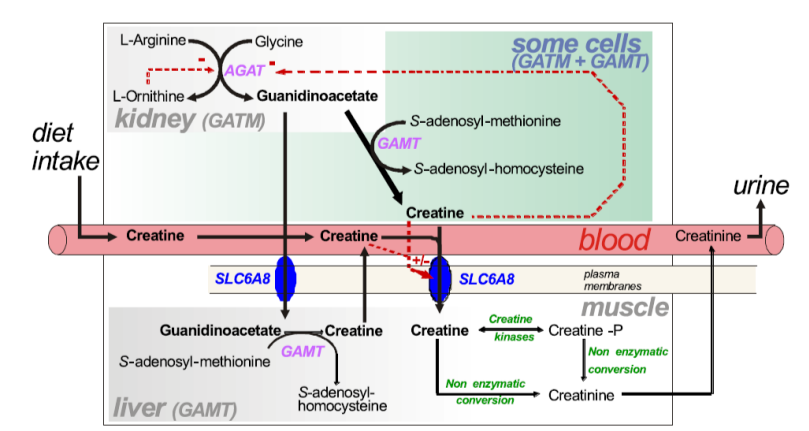

L-Arginine
Glycine
AGAT
L-Ornithine
Guanidinoacetate
kidney (GATM)
some cells
(GATM + GAMT)
S-adenosyl-methionine
GAMT
S-adenosyl-homocysteine
Creatine
diet
intake
urine
Creatine
Creatine
blood
Creatinine
+/-
SLC6A8
SLC6A8
plasma
membranes
muscle
Guanidinoacetate
Creatine
Creatine
Creatine
kinases
Creatine -P
GAMT
S-adenosyl-methionine
Non enzymatic
conversion
Non enzymatic
conversion
Creatinine
S-adenosyl-
homocysteine
liver (GAMT)

Défices de Creatina Cerebral



Défices Primários

Défice de AGAT



Manifestações clínicas

- AGDPM/Perturbação do desenvolvimento intelectual
- Atraso da linguagem
- Miopatia (mais tardia)

Diagnóstico

- ↓ GAA e creatina na urina e plasma
- RM-CE com espectroscopia – ausência do pico de creatina cerebral
- ↓da atividade enzimática da AGAT em linfoblastos/linfócitos
- estudo genético – gene GATM 15q15.3 (transmissão AR)

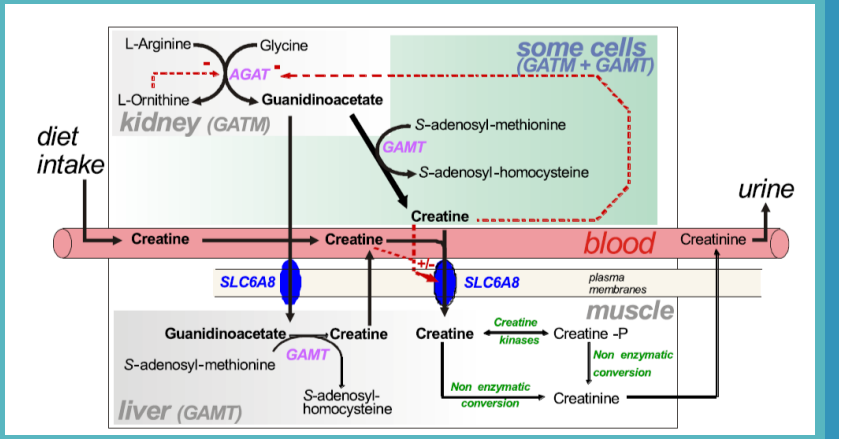
Terapêutica

- Creatina oral (300-400mg/kg/dia)

Prognóstico

- Diagnóstico e terapêutica precoce com impacto favorável no neurodesenvolvimento
- Melhoria dos sintomas motores

Défice de GAMT



Manifestações clínicas

- AGDPM/Perturbação do desenvolvimento intelectual
- Alteração do comportamento (características da Perturbação do Espectro do Autismo, agitação psicomotora, autoagressão)
- Doença do movimento (sinais e sintomas extrapiramidais)
- Epilepsia

Diagnóstico

- ↑ GAA urina, plasma, LCR
- ↓ Creatina urina, plasma, LCR
- RM-CE com espectroscopia – ausência do pico de creatina cerebral
- ↓ atividade enzimática da GAMT em linfoblastos/fibroblastos
- estudo genético – gene GAMT 19p13.3 (transmissão AR)

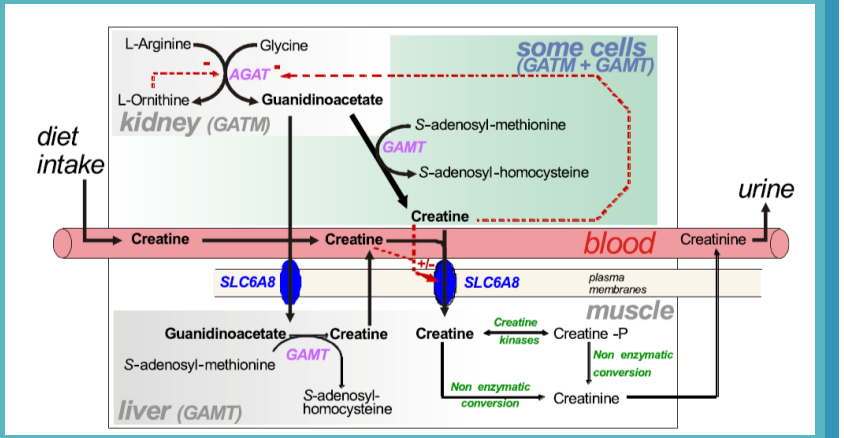
Terapêutica

- Creatina oral 400mg a 2g/kg/dia
- Ornitina oral 400mg a 800mg/kg/dia
- Restrição oral de arginina

Prognóstico

- Melhoria dos sintomas neuromotores, da epilepsia, das alterações do comportamento

Défice de TCr



Manifestações clínicas

- AGDPM/Perturbação do desenvolvimento intelectual
- Atraso na linguagem
- Alteração do comportamento (caraterísticas de Perturbação do Espectro do Autismo, agitação psicomotora, ansiedade)
- Epilepsia

Diagnóstico

- ↑ Creatina/Creatinina na urina
- Creatina N ou ↑ no plasma
- GAA N na urina e plasma
- RM-CE com espectroscopia – ausência do pico de creatina cerebral
- ↓ uptake de creatina em fibroblastos
- estudo genético – gene SLC6A8- Xq28

Terapêutica

- Creatina oral 400mg/kg/dia
- L-arginina oral (400mg/kg/dia)
- Glicina (150mg/kg/dia)

Prognóstico

- Melhoria da epilepsia, das alterações do comportamento
- Pouco impacto a nível intelectual

Resumo

Défice de Creatina Cerebral

Suspeita Clínica			
AGDPM/Perturbação do desenvolvimento intelectual Miopatia (AGAT) Alteração do comportamento (GAMT, Tcr) Doença do movimento (GAMT) Epilepsia (GAMT, Tcr)			
	Défice de AGAT	**Défice de GAMT**	**Défice TCr**
Doseamento na urina de GAA, Creatina, Creatinina	GAA ↓ , Creatina ↓, Creatina/Creatinina N	GAA ↑, Creatina ↓, Creatina/Creatinina N	GAA N, Creatina ↑ a N, Creatina/Creatinina ↑
Estudo genético	gene GATM 15q15.3 (transmissão AR)	gene GAMT 19p13.3 (transmissão AR)	gene SLC6A8- Xq28
Terapêutica	Creatina oral	Creatina oral Ornitina oral Restrição oral de arginina	Creatina oral L-arginina oral Glicina oral

Síndromes de Deficiência Cerebral de Creatina

RUI MALHEIRO, LUÍSA DIOGO, PAULA GARCIA, ISABEL FINEZA, GUIOMAR OLIVEIRA

ACTA MED PORT 2012 NOV-DEC;25(6):389-398

Síndromes de Deficiência Cerebral de Creatina

Rui MALHEIRO, Luísa DIOGO, Paula GARCIA, Isabel FINEZA, Guiomar OLIVEIRA

Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):389-398

- **Objetivo**: Caracterizar o espectro de apresentação clínica e laboratorial dos doentes com o diagnóstico da síndrome de deficiência de creatina cerebral seguidos no Hospital Pediátrico Carmona da Mota, bem como a sua orientação diagnóstica e terapêutica

- **Material e Métodos**: Análise retrospetiva dos processos clínicos de doentes com o diagnóstico de deficiência cerebral da creatina seguidos no Hospital Pediátrico

- **Resultados:** Entre 2003-2010, 12 doentes pertencentes a 7 famílias
  - 5 deficiência de GAMT (4 sexo masculino)
  - 7 défice do CT1 (2 sexo feminino)

Deficiência de TCr

Rui MALHEIRO, Luísa DIOGO, Paula GARCIA, Isabel FINEZA, Guiomar OLIVEIRA

Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):389-398

Tabela 2 – Dados clínicos dos sete sujeitos com deficiência de transportador de creatina

		caso 6	caso 7	caso 8	caso 9	caso 10	caso 11	caso 12
Ano nascimento / Idade actual / sexo		1990 / 22 A / M	1990 / 22 A / M	1972 / 40 A / F	2006 / 6 A / F	2001 / 11 A / M	2002 / 10 A / M	2008 / 4 A / M
Idade 1ª Consulta / MC		15 m AGD	15 m AGD	N/A	N/A	5 A Def. Interacção	12 m AGD	12 m AGD
Antecedentes Pré e Perinatais	G P/ IG Tipo de parto PN	G1P1 / 39S Eutócico ACIU	G1P2 / 39S Eutócico ACIU	N/A	G3P4 / 40S Distócico Normal	G1P1 / 37S Eutócico Normal	G3P3 / 35S Eutócico Normal	G1P1 / 40S Distócico Normal
	IA 1º/5ºmin	9/10	9/10	N/A	N/A	9/10	9/10	5/9 Reanimação com máscara
Antedentes Familiares		Gémeo de 7; filho de 8	Gémeo de 6; filho de 8	Mãe de 6, 7 e 9	Meia – irmã materna de 6 e 7; filho de 8	Mãe portadora assintomática da mutação	Sem interesse clínico	Tia avó materna com défice intelectual
Aquisições Neuro-Desenvolvimento	Sentar sem apoio	N/A	N/A	N/A	N/A	9 m	8 m	9 m
	Marcha independente	24 m	24 m	N/A	24 m	18 m	24 m	23 m
	1ªs palavras com significado	N/A	N/A	N/A	N/A	12 m	30 m	21 m
Aval.Func.	CAC	23	23	N/A	N/A	66	39	59
	QDG / QI	N/A	N/A	61(QI)	56**	69*	24*	65*
Exame Neurológico / Epilepsia		Normal / Não	Normal / Não	Normal / Não	Normal / Não	Normal / Não	Ataxia / Não	Ataxia / Não
Autismo / Tipo		Não	Não	N/A	Não	Sim / Atípico	Sim / Atípico	Sim / Atípico
Medicação		Não	Não	Não	Cr Arginina Glicina	Cr Arginina	Não	Não

A - anos; ACIU – Atraso de crescimento intrauterino; Aval.Func. – Avaliação Funcional; AGD – Atraso Global de Desenvolvimento; CAC – Comportamento Adaptativo Composto (Escala de Vineland); Cr – creatina; IG-idade gestacional; F – feminino; G – Gestação; IA – Índice de Apgar; M – masculino; m - meses; MC – Motivo de Consulta; N/A – Dado não avaliado; P – Parto; PN - Pósneonatal; QDG*- Quociente Desenvolvimento global (Escala de Griffiths); QDG**- Quociente Desenvolvimento Global (Escala de Growing Skills II); QI – Quociente de Inteligência (WAIS III) S – Semanas; 1ªs p – primeiras palavras

Deficiência de TCr

Rui MALHEIRO, Luísa DIOGO, Paula GARCIA, Isabel FINEZA, Guiomar OLIVEIRA

Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):389-398

Tabela 4 – Dados laboratoriais dos sete sujeitos com deficiência do transportador de creatina

		caso 6	caso 7	caso 8	caso 9	caso 10	caso 11	caso 12	
	EEG	Normal	Normal	N/A	N/A	N/A	Normal	N/A	
	Cariótipo	46,XY	46,XY	N/A	N/A	46,XY	46,XY	46,XY	
	Síndrome do X-frágil	Negativo	Negativo	N/A	N/A	Negativo	Negativo	Negativo	
	AA/AO	Normais	Normais	N/A	N/A	Normais	Normais	Normais	
	Ano	**2006**	**2006**	N/A	N/A	**2010**	**2009***	**2009**	**2010**
Urina	Cr (1432-5952 mmol/L)	N/A	N/A	N/A	2131	2233	27807 (↑)	3901	7973 (↑)
Urina	Crn (5-19,5 mmol/L)	2,2 (↓)	1,84 (↓)	N/A	3,4 (↓)	1,2 (↓)	3,6 (↓)	0,7 (↓)	1,9 (↓)
Urina	Ratio (0,04-0,56 mmol/mmol/Crn)	2,24 (↑)	1,84 (↑)	N/A	0,63 (↑)	1,86 (↑)	7,72 (↑)	5,57 (↑)	4,2 (↑)
Urina	GAA (18-130 mmol/mmol Crn)	42	40	N/A	40	69	269 (↑)	140 (↑)	103
EC	RMCE	Hipoplasia do corpo caloso	Hipoplasia do corpo caloso	N/A	Normal	Hipoplasia do corpo caloso	Normal	Normal	
EC	RMCE-esp	Ausência do pico de Cr cerebral	N/A	N/A	Ausência do pico de Cr cerebral	Ausência do pico de Cr cerebral	Ausência do pico de Cr cerebral	Diminuição do pico de Cr cerebral	
	Estudo Gene SLC6A8 (Ano)	c.1456C>T (2008)	c.1456C>T (2008)	c.1456C>T	c.1456C>T	c.1661>T (2007)	c.321_323delCTT (2008)	c.1519_1543del (*de novo*) (2011)	

AA – Aminoácidos; **AO** – Ácidos orgânicos; **Cr** – Creatina ; **Crn** – Creatinina; **EC** – Exames complementares; **EEG** – Electroencefalograma; **GAA** – ácido guanidinoacético; **N/A** – Dado não avaliado; **Ratio –** relação Cr / Cm; **RMCE-esp** - Ressonância Magnética Cranioencefálica protónica com Espectroscópia; **RM**CE– Ressonância Magnética craneoencefalica; * - Após terapêutica

Conclusões

- Défices congénitos da creatina cerebral devem ser considerados no diagnóstico diferencial de doenças do neurodesenvolvimento

- Rastreio inicial – doseamento da creatina, GAA e creatinina na urina

- Ausência ou redução do pico de creatina na espectroscopia é patognomónica, mas não discrimina o défice em causa

- Tratamento precoce/pré-sintomático é fundamental - melhor prognóstico

FIM

Rui MALHEIRO, Luísa DIOGO, Paula GARCIA, Isabel FINEZA, Guiomar OLIVEIRA

Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):389-398

Tabela 1 – Dados clínicos dos cinco sujeitos com deficiência da GAMT

		caso 1	caso 2	caso 3	caso 4	caso 5
Ano nascimento/Idade actual/sexo		1992 / 20 A / F	1983 / 29 A / M	1986 / 26 A / M	1981 / 31 A / M	1986 / 24 A / M
Idade 1ª Consulta/MC		28m AL	30 m Epilepsia AGD	30 m Epilepsia AGD	12 m AGD	36 m AL
Antecedentes Pré e Perinatais	G P / IG Tipo de parto PN	G1P1 / 37S Eutócico Normal	G1P1 / 34S Distócico Normal	G2P2 / 40S Eutócico Normal	G1P1 / 41S Eutócico Normal	G2P2 / N/A Eutócico Normal
	IA 1º/5ºmin	N/A	9/8	9/7	N/A	N/A
Antedentes Familiares		Mãe: problemas de aprendizagem e meio irmão (materno): AL	Irmão de 3	Irmão de 2	Irmão de 5	Irmão de 4
Aquisições Neuro-Desenvolvimento	Sentar sem apoio	6 m	8 m	8 m	20 m	N/A
	Marcha independente	12 m	15 m	18 m	22 m	N/A
	1ªs palavras com significado	18 m	12 m	N/A	N/A	N/A
Aval.Func.	CAC	43	N/A	N/A	N/A	N/A
	QDG	43*	38*	44*	33*	40*
Exame Neurológico / Epilepsia		Normal / Não	Normal / Sim	Ataxia / Sim	Normal / Sim	Normal / Sim
Autismo / Tipo		Não	Não	Sim / Típico	Sim / Típico	Não
Medicação		Cr Ornitina Restrição de arginina	Cr Valproato de sódio	Cr Valproato de sódio Clonazepam	Cr Valproato de sódio	Cr Valproato de sódio Clonazepam

A - anos; Aval.Func. – Avaliação Funcional; AGD – Atraso Global de Desenvolvimento; AL – Atraso de linguagem; CAC – Comportamento Adaptativo Composto; Cr – creatina; IG- idade gestacional; F – feminino; G – Gestação; IA – Índice de Apgar; M – masculino; m - meses; MC – Motivo de Consulta; N/A – Dado não avaliado; P – Parto; PN - Pósneonatal; QDG*- Quociente Desenvolvimento global (Escala de Griffiths); QDG**- Quociente Desenvolvimento Global (Escala de Growing Skills II); S – Semanas; 1ªs p – primeiras palavras

Rui MALHEIRO, Luísa DIOGO, Paula GARCIA, Isabel FINEZA, Guiomar OLIVEIRA

Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):389-398

Tabela 3 – Dados laboratoriais dos cinco sujeitos com deficiência de GAMT

		caso 1	caso 2			caso 3			caso 4			caso 5	
	EEG	Traçado irregular, sem actividade paroxística	Foco irritativo fronto-temporal direito			Foco irritativo com actividade paroxística fronto-temporal esquerda			Distúrbio generalizado com componente irritativa			Traçado irregular, sem actividade paroxística	
	Cariótipo	46,XX	46,XY			46,XY			46,XY			46,XY	
	Síndrome do X-frágil	Negativo	Negativo			Negativo			Negativo			Negativo	
	AA/AO	Normal	Alterações inespecíficas			Alterações inespecíficas			Alterações inespecíficas			Alterações inespecíficas	
	Ano	**2005**	**1993**	**2003**	**2004***	**2003**	**2004***	**2005***	**1992**	**2003**	**2004***	**2003**	**2004***
Urina	**Cr** (1432-5952 mmol/L)	129 (↓)	338 (↓)	366 (↓)	32216 (↑)	456 (↓)	19830 (↑)	27525 (↑)	686 (↓)	337 (↓)	48526 (↑)	462 (↓)	24196 (↑)
Urina	**Crn** (5-19,5 mmol/L)	N/A	1,6 (↓)	9,4	5,8	7	7,2	11,8	4,8 (↓)	4,5 (↓)	10,3	5	3,9 (↓)
Urina	**Ratio** (0,04-0,56 mmol/mmol/Cm)	N/A	0,21	0,04	5,55 (↑)	0,7 (↑)	2,7 (↑)	2,33 (↑)	0,1	0,07	4,71 (↑)	0,09	6,2 (↑)
Urina	**GAA** (18-130 mmol/mmol Cm)	911 (↑)	1102 (↑)	406 (↑)	425 (↑)	827 (↑)	372 (↑)	653 (↑)	764 (↑)	423 (↑)	339 (↑)	546 (↑)	316 (↑)
EC	**RMCE / TAC-CE**	Normal	Normal			Atrofia cortical e subcortical			Normal (TAC-CE)			Normal	
EC	**RMCE-esp**	N/A	Diminuição do pico de Cr cerebral			Diminuição do pico de Cr cerebral			N/A			Diminuição do pico de Cr cerebral	
	Actividade GAMT (60-243 pmol/h/mg de proteína)	N/A	0			5,2			0			5,6	
	Estudo gene GAMT (Ano)	c.59G>C /c.521G>A (2006)	c.59G>C / c.59G>C (2003)			c.59G>C / c.59G>C (2004)			c.59G>C / c.59G>C (2003)			c.59G>C / c.59G>C (2004)	

AA – Aminoácidos; **AO** – Ácidos orgânicos; **Cr** – Creatina ; **Crn** – Creatinina; **EC** – Exames complementares; **EEG** – Electroencefalograma; **GAA** – ácido gunidinoacético; **N/A** – Dado não avaliado; **Ratio –** relação Cr / Cm; **RMCE-esp** - Ressonância Magnética Cranioencefálica protónica com Espectroscópia; **RMCE** – Ressonância Magnética craneoencefalica; **TAC-CE** – Tomografia Axial Computorizada craneoencefalica; * - Após terapêutica