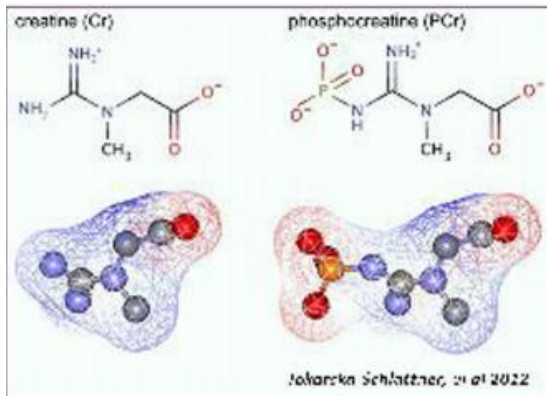


**XI Curso Básico de Doenças Hereditárias do Metabolismo**  
*23 a 25 de Setembro de 2013*

# CASO CLÍNICO Nº7

---



Inês Nunes Vicente

## Diogo, 5 anos

- ADPM desde o 1º semestre de vida
- Epilepsia desde os 4 anos

**Ant. Familiares**  
Pais não consanguíneos  
Irmã-dislexia

- Seguido em Consulta de Desenvolvimento no Hospital de Viseu

### Growing-Skills (74 meses)

Locomoção	48 meses
Manipulação	60 meses
Visão	48 meses
Audição e Linguagem	60 meses
<b>Fala e Linguagem</b>	<b>36 meses</b>
Interacção Social	60 meses
Autonomia	60 meses

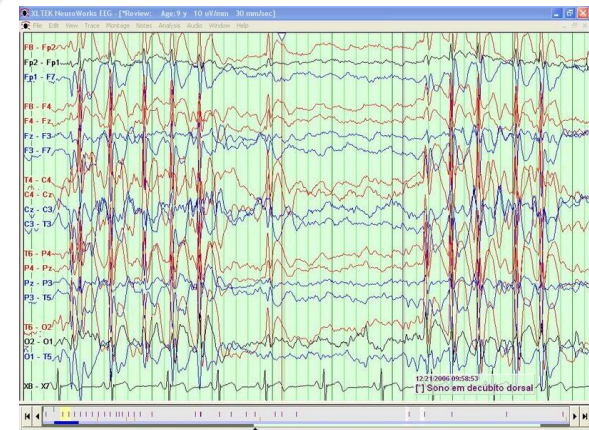
- Enviado à **Consulta de Neuropediatria** por suspeita de Síndrome de Landau Kleffner

- Crises 1x/mês (clonias da hemiface esq)

- **EEG:** traçado lentificado com pontas centrotemporais



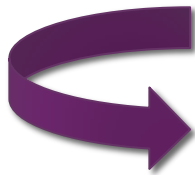
**Investigação**



A **síndrome de Landau-Kleffner** é uma forma rara de epilepsia infantil que cursa com afasia adquirida, alt. EEG e alt.comportamento (hipercinésia, “autismo-like”)

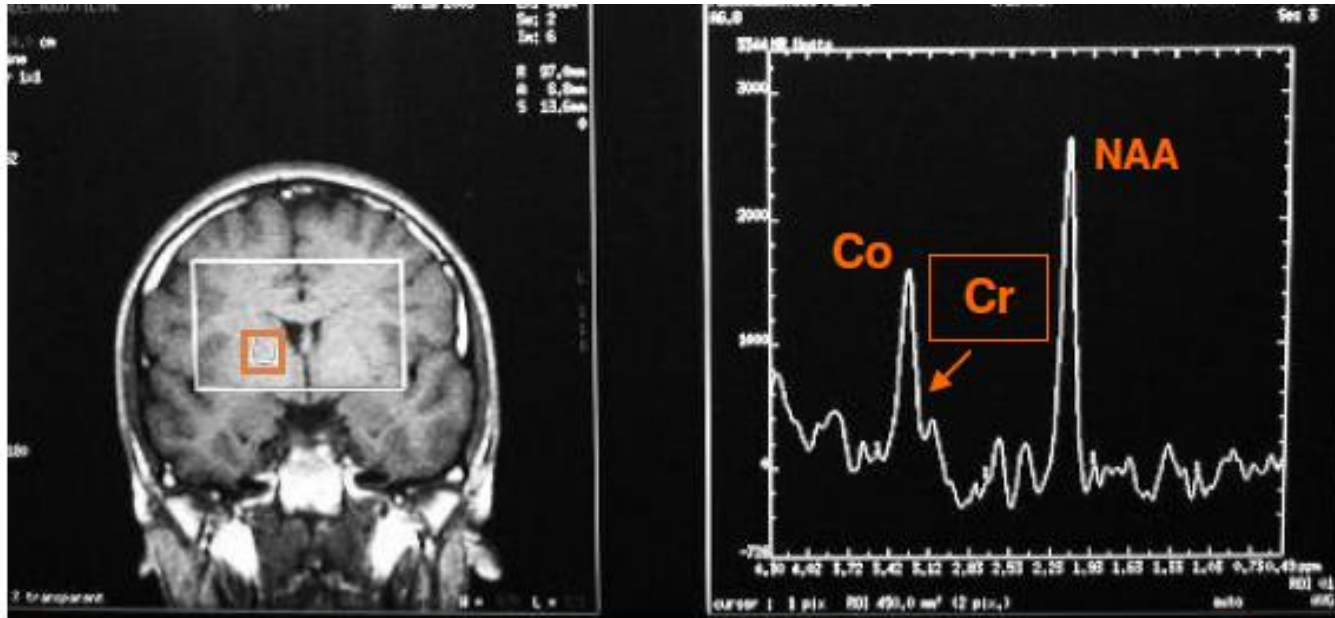
# Investigação

- Hemograma e bioquímica normais
- **Estudo do Défice da Creatina Cerebral**
  - Doseamento do GA<sub>Aur</sub> 1480  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (normal: 18-130) ↑
  - Creatina ur 206  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (normal: 146-8560)
  - Creatina ur /Creatinina ur 0,07 (N: 0,04-1,07)



Confirmação em urina de 24h

## RMN- cerebral com espectroscopia



**NAA- N-acetil-aspartato; Cr- creatina; Co- colina**

O estudo por espectroscopia protónica com o voxel localizado no núcleo lenticular esquerdo e na substância branca frontal ipsilateral, demonstra uma redução muito acentuada do pico de creatina cerebral, sendo este achado fortemente sugestivo de síndrome de deficiência da creatina, sugerindo-se integração no contexto clínico-laboratorial do doente.

# Estudo genético

## Resultados

Foi identificada a mutação mais frequente na população portuguesa associada ao défice de GAMT c.59G>C (p.W20S), a qual foi detetada em aparente homozigotia.

Nomenclatura de acordo com: <http://www.hgvs.org/mutnomen/recs-DNA.html>.

Sequência de referência usada - Genbank nº: NM\_0001565.

## Interpretação de resultados

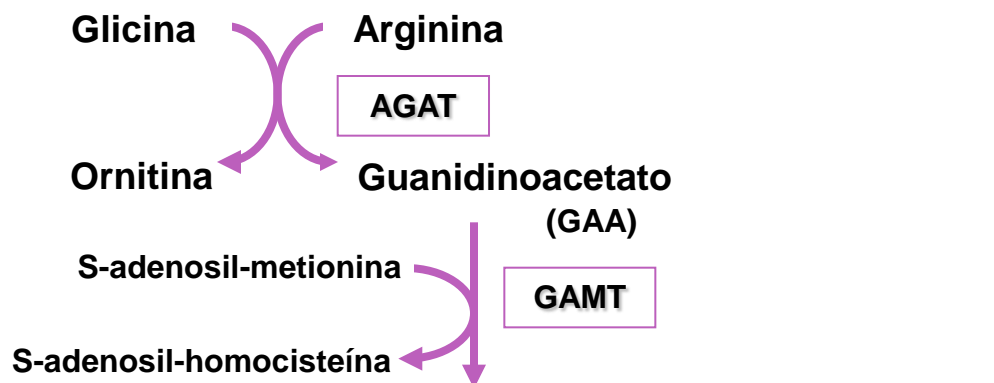
Este resultado é compatível com o défice de biossíntese da creatina (enzima guanidino acético metiltransferase); (GAMT; MIM: 601240). É de salientar que este genótipo deverá ser confirmado pela análise dos progenitores.

**Défice de GAMT**

# Defeitos do Metabolismo da Creatina

## Síntese

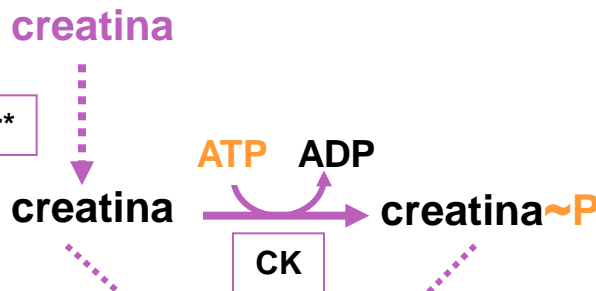
(fígado e pâncreas)



## Captação

(cérebro, músculo)

Transportador\*



## Excreção

(urina)

1,5% Cr corporal/dia

creatinina

\*Transportador de creatina: **SLC6A8**

# Defeitos do Metabolismo da Creatina

	<b>AGAT AR</b>	<b>GAMT AR</b>	<b>SLC6A8 ligX</b>
<b>Clínica</b>	Défice cognitivo	DC/linguagem, autismo epilepsia; S.extrapiramidais	DC ligX Alt linguagem
<b>GAA ur</b>	N↓	↑	N
<b>Creatina ur</b>	↓	↓	N↑
<b>Cr/creatinina ur</b>	N	N	↑

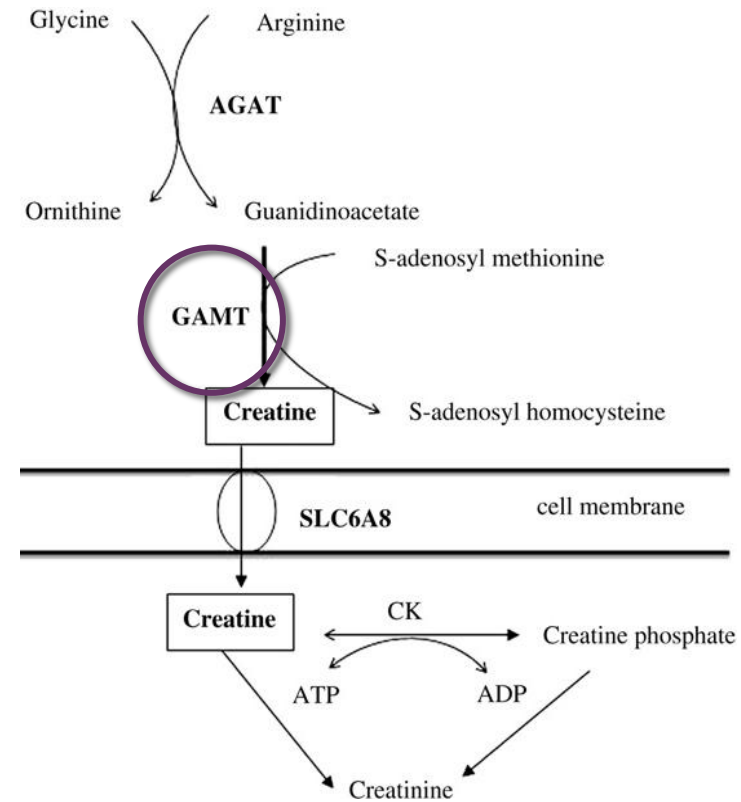


# Tratamento

- Objectivo: **↑** creatina e **↓** GAA (tóxico)
  - Suplementação com creatina
  - Suplementação com ornitina
  - Restrição dietética de arginina



- ✓ resolução dos sintomas extra-piramidais
- ✓ melhoria da epilepsia
- ✓ progressos no DPM  
(sem normalização dos valores e do pico de Cr cerebral)



# Tratamento

- 3 etapas
  - **1ª etapa:** 0,4 g/kg/dia creatina
  - **2ª etapa:** 0,4/kg/dia ornitina
  - **3ª etapa:** restrição de arginina
- Doseamento de GAA e creatina no plasma antes de iniciar cada etapa
- Previsão: redução máxima do GAA ~ 85-90% do valor inicial

# A reter...

- ✓ Depleção da Cr cerebral → disfunção intelectual precoce irreversível
- ✓ Síndromes de deficiência de Cr → diagnóstico diferencial de doenças do neurodesenvolvimento
- ✓ Ausência do pico de Cr na espectroscopia é patognomónica, mas não discrimina o déficit em causa → GAA e Cr ur
- ✓ Estudo do gene *GAMT* em doentes com alt. típicas na urina e RMN-CE permitem dispensar o ensaio enzimático
- ✓ Tratamento precoce/pré-sintomático é fundamental → melhor prognóstico. Inclusão no rastreio NN?