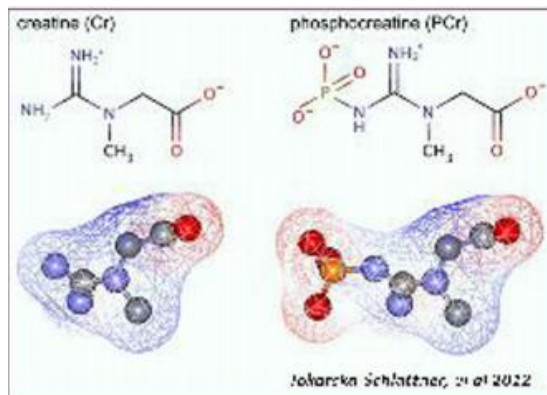
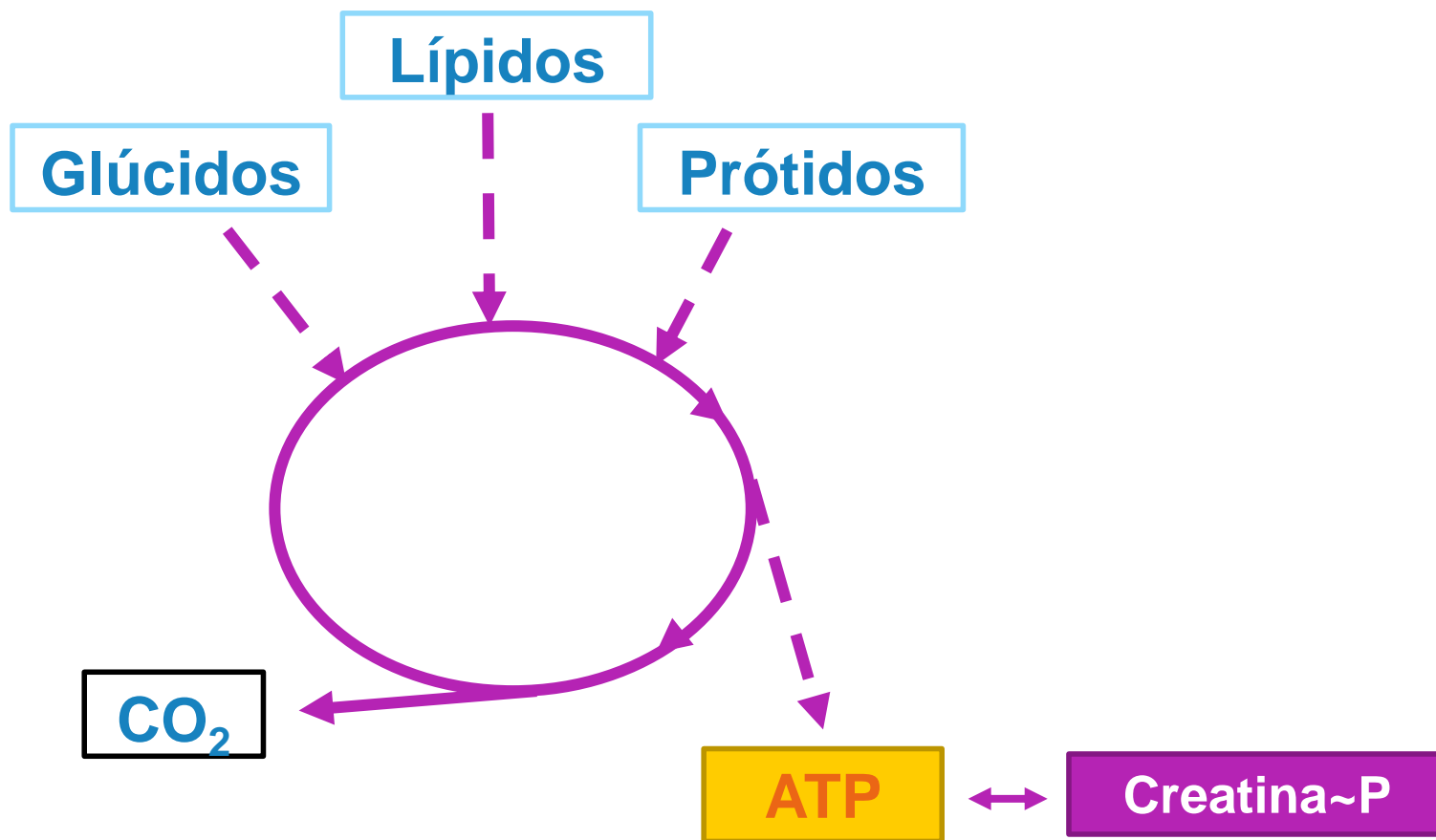


# DÉFICES DE CREATINA CEREBRAL



# Introdução



# Introdução

- **Creatina**

- Armazenamento e transmissão de energia (ATP)
  - Importancia nos tecidos com necessidades energéticas + elevadas (músculo, cérebro, retina, espermatozóides)
- Neurotransmissão
- Sintetizada ++ no fígado, pâncreas, rim ...e cérebro



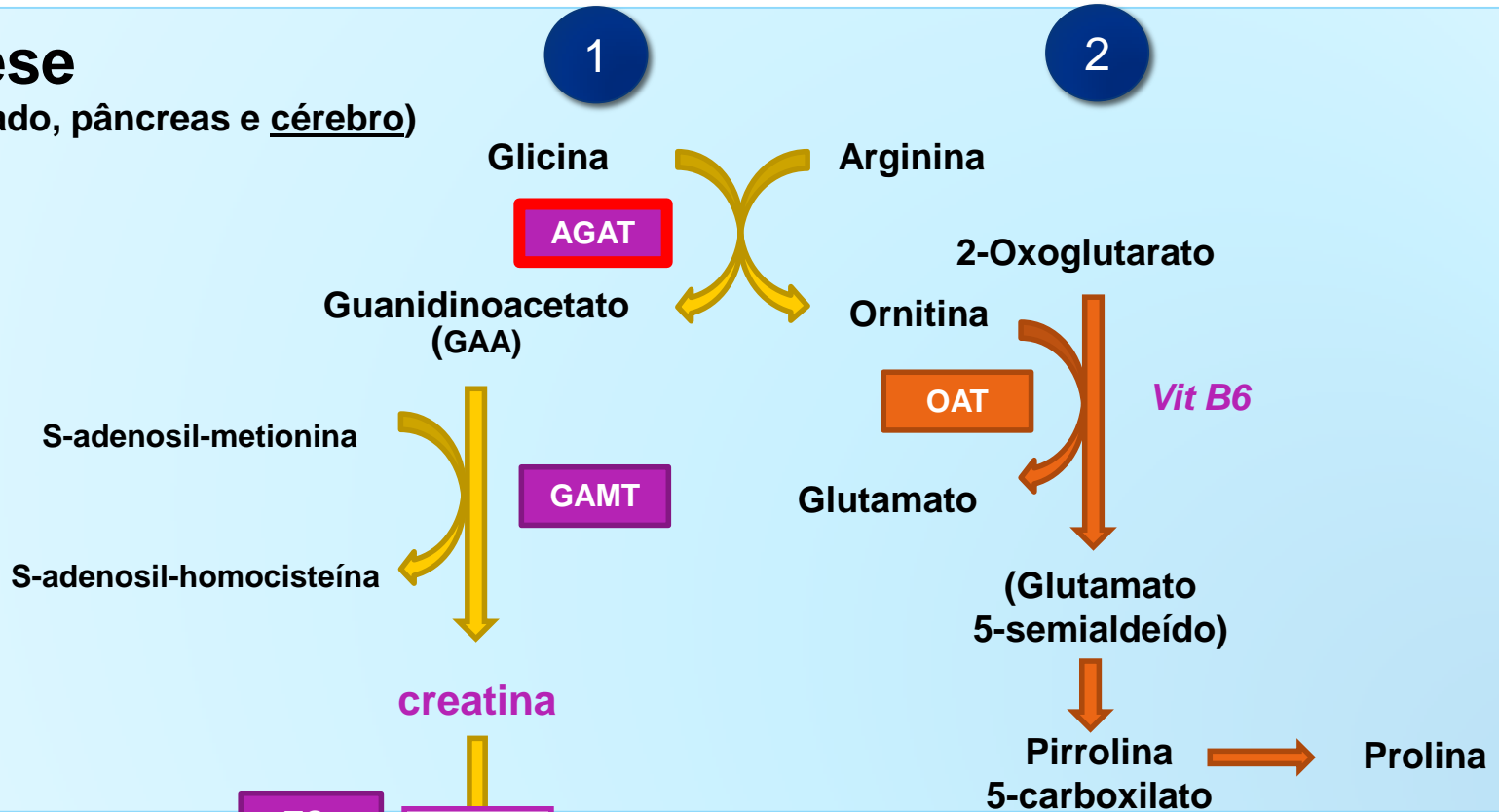
SNC depende ++ transporte de Cr pelo TCr

**Atingimento sobretudo do SNC**

E também músculo, miocárdio e retina

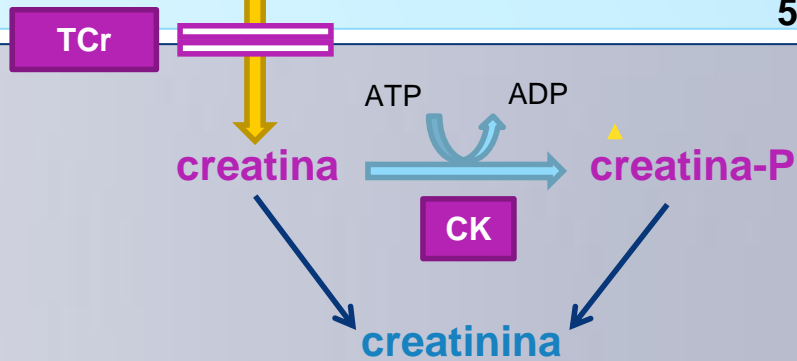
# Síntese

(rim, fígado, pâncreas e cérebro)



# Captação

(cérebro, músculo)



# Excreção

(urina)

# Classificação

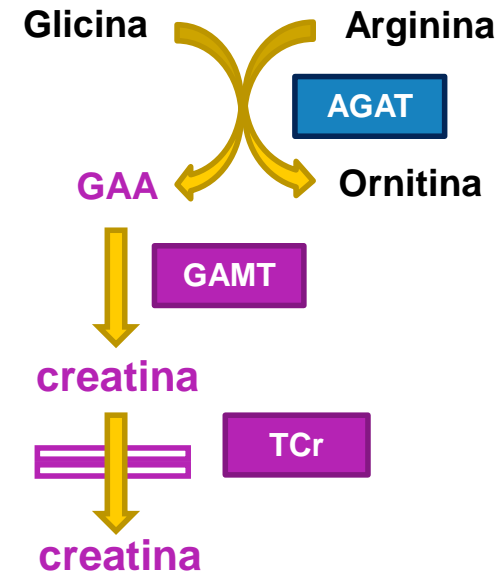
- **Défice Primário**
  - Déficit de AGAT
  - Déficit de GAMT
  - Déficit do Transportador de Cr
- **Défice Secundário**
  - Déficit de OAT

# DÉFICES PRIMÁRIOS

---

# Défice de AGAT

(arginina:glicina amidinotransferase)

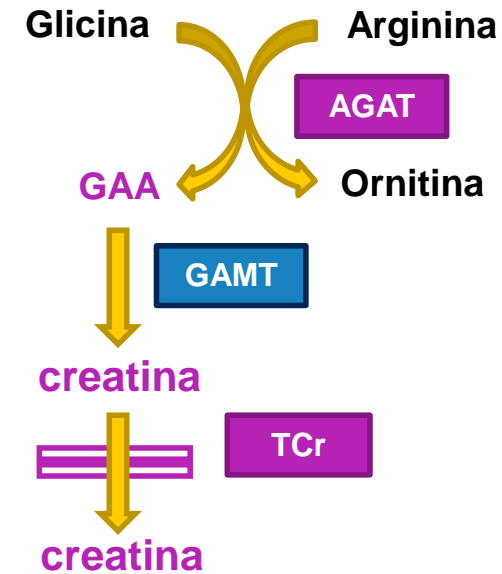


<b>Incidência</b>	<15 casos
<b>Clínica</b> (≤ 1ª década)	ADPM (ligeiro a moderado) Atraso de linguagem Miopatia (tardia)
<b>Laboratório</b>	↓ GAA
<b>Genética</b>	Gene GATM - 15q15.3 (AR)

# Défice de GAMT

(guanidinoacetato metiltransferase)

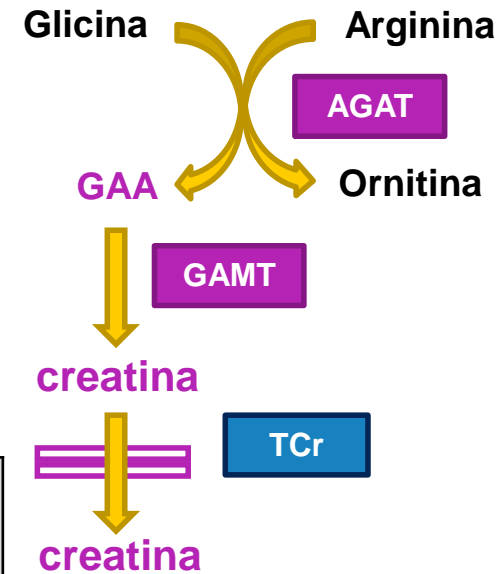
<b>Incidência</b>	<100 casos
<b>Clínica</b> (≤ 1ª década)	ADPM (+grave) Atraso de linguagem Epilepsia PEA, PHDA Doença do movimento
<b>Laboratório</b>	↑ GAA
<b>Genética</b>	Gene GAMT- 19p13.3 (AR)



GAA é  
neurotóxico



# Défice de Transportador da Creatina



<b>Incidência</b>	♂ □ 2% défice cognitivo ligado ao X ♀ (50%) dif. aprendiz, alt. comporta/o
<b>Clínica</b> (≤ 1ª década)	ADPM Atraso de linguagem Epilepsia PEA
<b>Laboratório</b>	↑ Cr/Crn urina
<b>Genética</b>	SLC6A8- Xq28

# Clínica- Défices primários

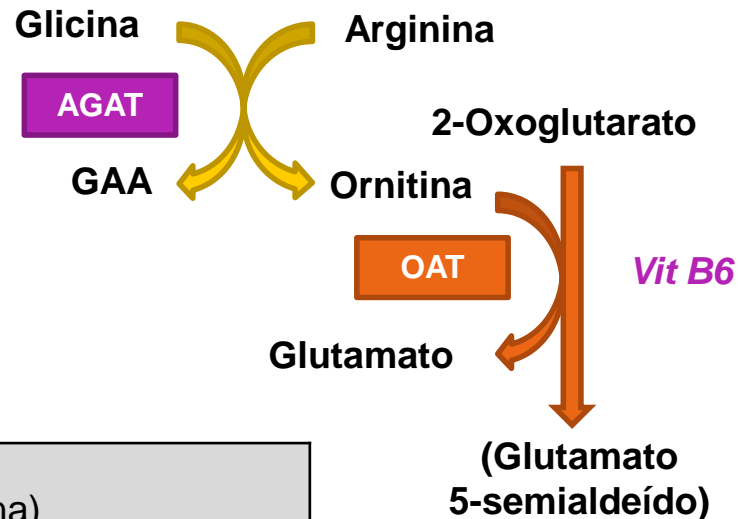
- ADPM / Défice intelectual
- Perturbação da linguagem (++) expressiva)
- Epilepsia **GAMT, TCr**
- Alterações do comportamento (PEA, PHDA...) **GAMT, TCr**
- Doença do movimento **GAMT**
- Miopatia **AGAT**

# DÉFICE SECUNDÁRIO

---

# Défice de OAT

(ornitina aminotransferase)



<b>Clínica</b> (≥1ª década)	<b>OLHO</b> (atrofia girata da coróide e retina) <b>Degenerescência corio-retiniana</b> ↓ visão noturna, periférica, miopia →→→ Cegueira  <b>MÚSCULO</b> (atrofia das fibras esqueléticas tipo II) Pouco sintomática
<b>Laboratório</b>	↑ Ornitina
<b>Genética</b>	Gene OAT- 10q26.13 (AR)

Nota: A maioria dos doentes não tem défice cognitivo

# DIAGNÓSTICO

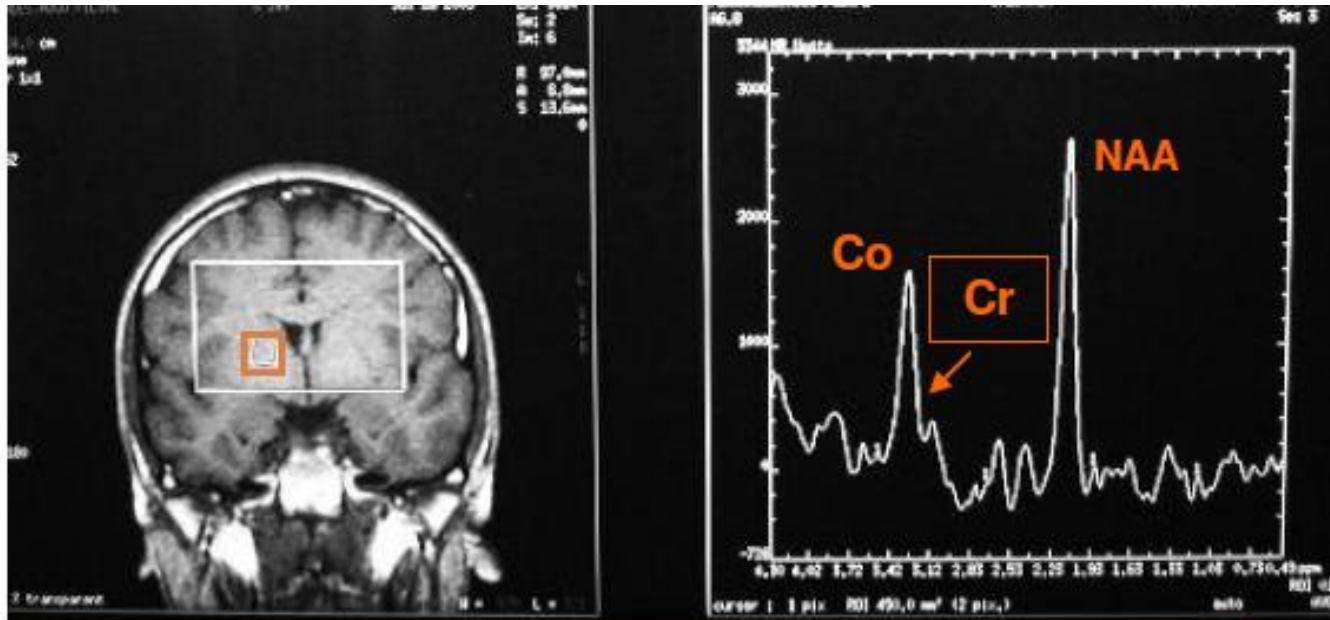
---

# Diagnóstico

- Doseamentos Cr, GAA, Cr/Crn (urina, plasma, LCR)
- Espectroscopia (RM)- pico de Cr
- Estudo molecular
- Aminoácidos plasmáticos (def. 2ário)
- Estudos funcionais

# Diagnóstico

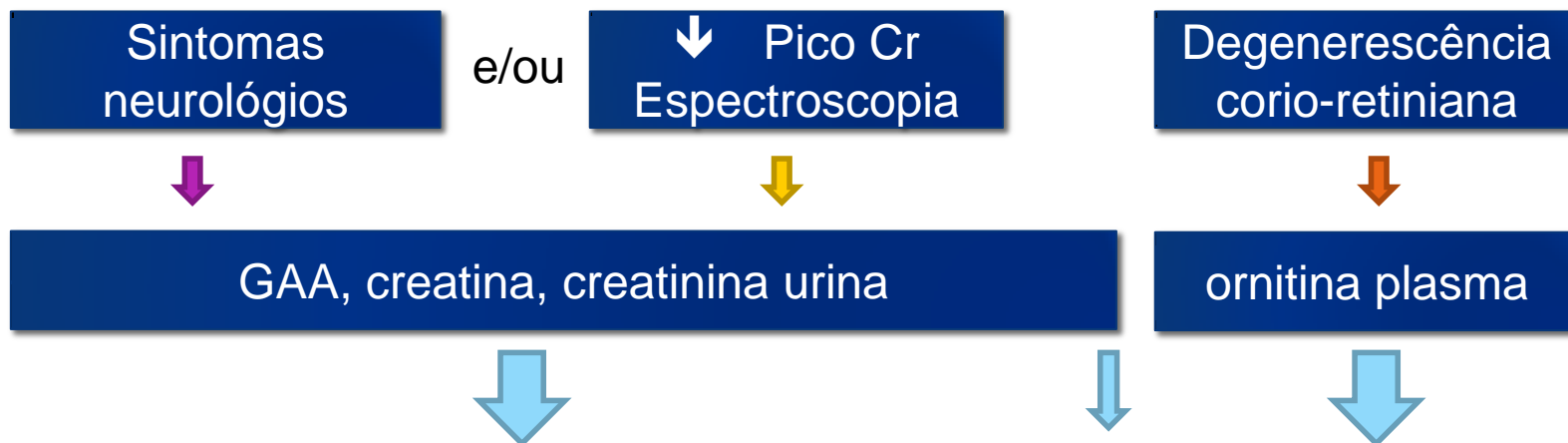
## Espectroscopia RM- CE



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

Ausência ou redução do pico de Cr a nível cerebral

# Em resumo...



<p>↓ GAA ↓ Cr, Cr/Crn N</p>	<p>↑ GAA, ↓ Cr, Cr/Crn N</p>	<p>↑ Cr/Crn GAA N, Cr N/↑</p>	<p>↑ Ornitina ↓ GAA, Cr</p>
<p>Sequenciação GATM</p>	<p>Sequenciação GAMT</p>	<p>Sequenciação SLC6A8 (+estudo de capt. Cr)</p>	<p>Sequenciação OAT</p>
<p>Défice AGAT</p>	<p>Défice GAMT</p>	<p>Défice TCr</p>	<p>Défice de OAT</p>



# Tratamento

## Défice de AGAT

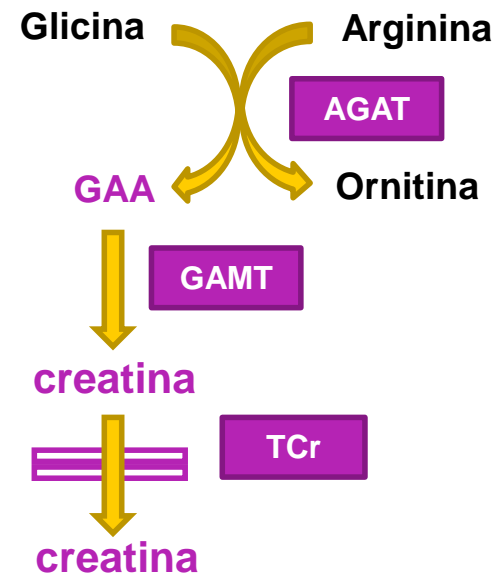
- Suplementação com creatina\*

## Défice de GAMT

- Suplementação com creatina
- Suplementação com ornitina\*\*
- Restrição de arginina \*\*\*

## Défice do Transportador

- Tratamento pouco eficaz...



\*monohidrato de Cr (0,35g-2 g/kg/dia)

\*\* 350-800 mg/kg/dia

\*\*\* 15 mg/kg/dia

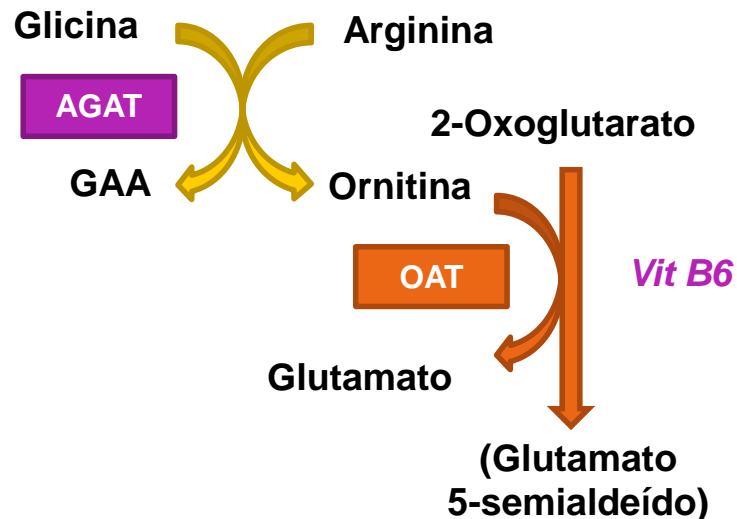
# Tratamento

## Défice de OAT

- Objectivo: ↓ornitina plasma
- *Suplementação com vit B6*
- *Restrição de arginina*
- *Suplementação com aa livres de arginina*
- *Suplementação com Cr (acção no músculo)*



***Estratégia combinada...***



# Prognóstico

- Depende da idade de início do tratamento e dos danos já estabelecidos

**Def. AGAT:** melhoria significativa/normalização do DPM

**Def. GAMT:** melhoria do controlo da epilepsia e dça do movimento

**Def. TCr:** tratamento pouco eficaz...

**Def. OAT:** ornitina plasma  $<200$   $\mu\text{mol/L}$  interrompe ou reduz a degenerescência corio-retiniana...

- Tratamento pré-sintomático no défice de AGAT e GAMT parece prevenir por completo as manifestações da doença → **rastreio neonatal?**

# Conclusões

- ✓ Síndromes de déficit 1ário de Cr → diagnóstico diferencial de doenças do neurodesenvolvimento
- ✓ No déficit 2ário, o marcador clínico é a degenerescência corio-retiniana e habitualmente não cursa com compromisso intelectual
- ✓ Ausência ou redução do pico de Cr na espectroscopia é patognomónica, mas não discrimina o déficit em causa
- ✓ Tratamento precoce/pré-sintomático é fundamental → melhor prognóstico

# Bibliografia

- Stöckler S, Braissant O, Schulze A. Creatine disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer 2014. 529-40
- Malheiro R, Diogo L, Garcia P, Fineza I, Oliveira G. Síndromes de deficiência cerebral de Creatina. *Acta Med Port* 2012; 25(6):389-98
- Mercimek-Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S, Salomons GS. Creatine Deficiency Syndromes. 2009 Jan 15 [Updated 2011 Aug 18]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/>
- Leuzzi V, Mastrangelo M, Battini R, Cioni Giovanni. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy. *Epilepsia* 2013, 54(2):217-27