



## Défice cognitivo por defeito da síntese de creatina

Susana Loureiro<sup>1</sup>, Lia Gata<sup>2</sup>, Joana Almeida<sup>2</sup>, Raquel Lontro<sup>2</sup>, Luísa Diogo<sup>2</sup>, Guiomar Oliveira<sup>2</sup>

1. Serviço de Pediatria, H. S. Teotónio de Viseu
2. Unidade de Desenvolvimento e Autismo, Centro do Desenvolvimento da Criança Luís Borges, Hospital Pediátrico de Coimbra

### Resumo

Apresenta-se o caso de uma adolescente com défice cognitivo isolado, a quem se diagnosticou alteração da síntese de creatina por défice da enzima guanidinoacetato metiltransferase (GAMT). Foram identificadas duas mutações no gene da GAMT: c.59G>C no exão 1 e c.521G>A no exão 5. O suplemento de creatina e ornitina e a restrição de arginina, apesar de iniciados aos 13 anos, motivaram aceleração do comportamento adaptativo global.

O défice da GAMT é uma doença hereditária do metabolismo com heterogeneidade molecular e clínica que pode variar de perturbações da linguagem a quadros de autismo e défice cognitivo grave. Deve ser considerada em doentes com atraso cognitivo inexplicado, especialmente em Portugal, onde foi documentada uma frequência elevada de doentes e de portadores. Discute-se a pertinência do rastreio neonatal do défice de creatina no nosso país.

**Palavras-Chave:** Déficit cognitivo, déficit de creatina, déficit de GAMT.

*Acta Pediatr Port 2010;41(3):131-4*

### Unexplained intellectual disability and creatine synthesis defect

#### Abstract

Adolescent girl with unexplained intellectual disability in who was identified a defect in the biosynthesis of creatine by guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. Were identified two GAMT gene mutations: c.59G>C in exon 1 and c.521G>A in exon 5. The creatine and ornithine substitution and arginine restriction, despite initiated at 13 years old, motivated a global behaviour comportmental acceleration.

The GAMT deficiency is an inborn error of metabolism with molecular and clinical heterogeneity varying from a speech delay to autistic behaviour and severe cognitive deficit. Should be considered in patients with unexplained intellectual disability, especially in Portugal where was documented a

high frequency of patients and carriers. The pertinence of the neonatal screen in our country is discussed.

**Key-Words:** Intellectual disability, creatine deficiency, GAMT deficiency.

*Acta Pediatr Port 2010;41(3):131-4*

### Introdução

O défice cognitivo, como diagnóstico principal e isolado, constitui uma das patologias do neurodesenvolvimento mais frequentes, atingindo 1 a 3% das crianças<sup>1</sup>. Uma percentagem relevante de casos permanece de causa desconhecida, até mesmo nos Centros em que se procede a uma investigação etiológica exaustiva. Quando no estudo de um défice cognitivo a colheita completa da história clínica e o exame objetivo minucioso não são sugestivos de uma causa específica, o cariótipo de alta resolução e o estudo molecular da síndrome de X frágil devem fazer parte da pesquisa, uma vez que revelam taxas de positividade de 3,7 e 2,6%, respectivamente<sup>1</sup>. Nestas circunstâncias clínicas, e nas crianças em que se tenha obtido resultados normais no rastreio metabólico precoce neonatal, a investigação de doenças hereditárias do metabolismo não está indicado, uma vez que a taxa de produtividade é baixa, rondando 1%<sup>1</sup>. Classicamente, preconiza-se o estudo metabólico nos casos de défice cognitivo em que se verifique consanguinidade parental, história familiar positiva, regressão do neurodesenvolvimento, episódios de descompensação ou achados do exame físico sugestivos<sup>1</sup>.

Descreve-se o caso de uma adolescente com défice cognitivo isolado a quem se diagnosticou uma doença hereditária do metabolismo, especificamente, um distúrbio da biossíntese da creatina por défice de GAMT.

### Relato de caso

Adolescente de 14 anos, referenciada à Consulta de Desenvolvimento aos 28 meses por atraso de linguagem. Fruto de segunda gestação, pais não consanguíneos; parto às 37 sema-

**Recebido:** 29.09.2008

**Aceite:** 28.01.2010

#### Correspondência:

Susana Loureiro  
Serviço de Pediatria – H. S. Teotónio EPE – Viseu  
Av. Rei D. Duarte  
3504-509 - Viseu  
susana\_loureiro@hotmail.com

nas, hospitalar, eutócico com boa adaptação à vida extra-uterina. Iniciou a marcha aos 12 meses e as primeiras palavras aos 18 meses. Nos primeiros 3 anos esteve inserida num meio familiar problemático por toxicod dependência paterna. A mãe teve dificuldades de aprendizagem e o meio-irmão do lado materno apresentava atraso de linguagem.

A observação evidenciou uma criança sem dismorfismos, com crescimento estaturoponderal normal (P 25-50), bom contacto social e sem défices sensoriais. A avaliação do neurodesenvolvimento revelou um atraso psicomotor global, mais patente na área da linguagem expressiva. Reavaliações posteriores permitiram o diagnóstico de um défice cognitivo moderado (quociente de desenvolvimento global de 43 com a escala de Ruth Griffiths<sup>2</sup>). A monitorização do exame neurológico não veio a evidenciar quaisquer outras anomalias.

A investigação etiológica inicial (hemograma, CPK, lactato e amónia plasmáticos, gasometria, cromatografia de aminoácidos plasmáticos e urinários e ácidos orgânicos, cariótipo de alta resolução e ressonância magnética cranioencefálica) não revelou alterações. Foi integrada no ensino regular com apoio educativo e terapia da fala. A evolução da aprendizagem foi favorável, sem regressão, mantendo um défice cognitivo moderado, com um atraso mais evidente na área da linguagem expressiva. Aos 5A6M, a aplicação do teste de desenvolvimento da linguagem de Reynell<sup>3</sup> (avaliação da linguagem expressiva e compreensão verbal) revelou uma linguagem compreensiva de 2,08 anos e expressiva de 2,03 anos.

A revisão etiológica do processo em 2005 levou à detecção do aumento do ácido guanidinoacético (GAA) sendo a creatina normal numa amostra de urina: 844  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  creatinina (N 18-130) e 273  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (N 142-5952), respectivamente. Numa colheita de urina de 24 horas confirmou-se o aumento do GAA e a creatina já se encontrava diminuída: 911  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  creatinina e 129  $\mu\text{mol}/\text{L}$ . Colocou-se então a hipótese de se tratar de uma doença da síntese de creatina por défice de GAMT. Este diagnóstico foi comprovado com o estudo de sequenciação do gene da GAMT que veio a revelar duas mutações patogénicas: c.59G>C no exão 1 e c.521G>A no exão 5.

Aos 13 anos iniciou terapêutica, que mantém actualmente, e que consiste na suplementação oral de creatina e ornitina e restrição de arginina.

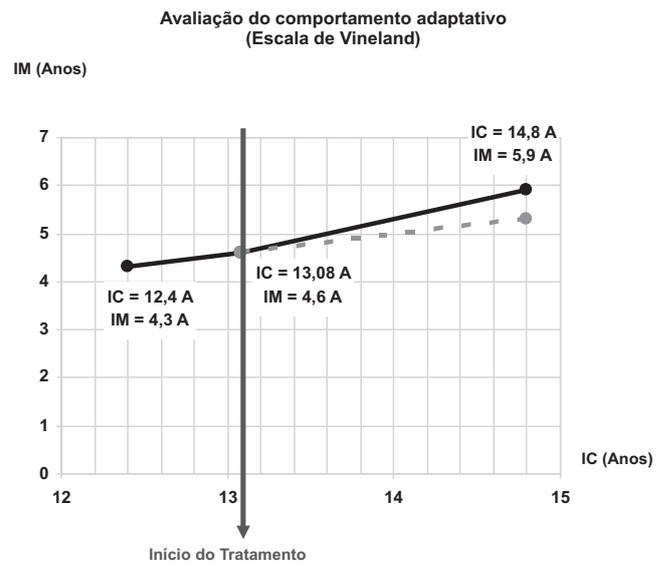
Na Figura 1 está representada a evolução do comportamento adaptativo global avaliado pela escala de Vineland<sup>4</sup> (avaliação do comportamento adaptativo e habilidades sociais nas áreas da comunicação, autonomia e socialização).

Não se objectivou com o tratamento melhoria quantitativa ou qualitativa da linguagem expressiva. O crescimento estaturoponderal manteve-se regular (Peso-P25-50, Estatura-P75, PC-P50).

## Discussão

A GAMT é a segunda enzima no sistema de produção da creatina, usando como substrato o GAA (Figura 2)<sup>5</sup>.

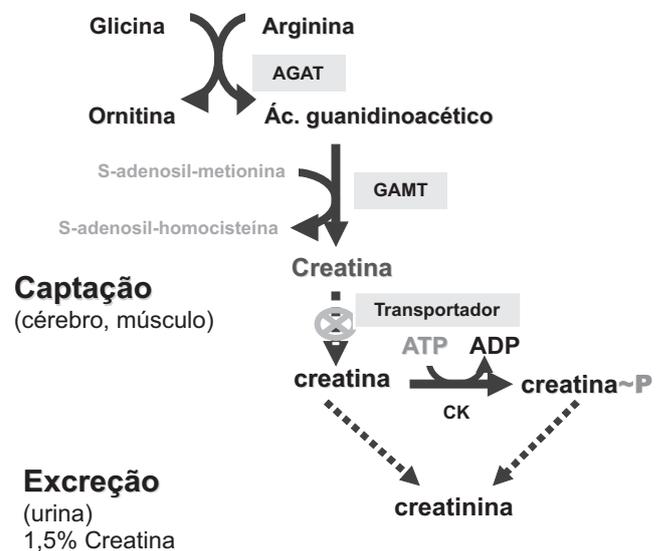
Recentemente foi reconhecido um grupo de síndromes clínicas associados a uma diminuição de creatina cerebral, devidos a défice de arginina:glicina amidinotransferase (AGAT) ou de



**Figura 1** – Evolução do perfil de comportamento adaptativo global, na doente relatada, avaliado com a Escala de Vineland, IM, Idade mental em anos (A); IC, Idade cronológica em anos (A); Linha a cheio: evolução observada; Linha a tracejado: evolução previsível sem tratamento. Aumento da velocidade de comportamento adaptativo global no período de tratamento (linha a cheio). A linha a tracejado pretende caracterizar o perfil evolutivo sem tratamento, colocando-se a hipótese da velocidade de desenvolvimento se manter semelhante à da fase pré-tratamento.

## Síntese

(fígado e pâncreas)



**Figura 2** – Via metabólica da creatina/fosfocreatina. AGAT, arginina:glicina amidinotransferase; GAMT, guanidinoacetato metiltransferase; CRTR, transportador da creatina; CK, creatina-cinase. O sistema da creatina desempenha um papel importante no armazenamento e na transmissão de energia ligada ao fosfato nas células musculares e cerebrais. A creatina é sintetizada no fígado e no pâncreas, a partir dos aminoácidos glicina e arginina, pela acção das enzimas AGAT e da GAMT, e é transportada para o interior das células musculares e cerebrais por um sistema de transporte activo transmembranar (CRTR). A creatina e a creatina-fosfato são convertidas em creatinina, com um turnover diário correspondente a 1,5% da creatina corporal, sendo excretadas na urina<sup>5</sup>.

GAMT, ambos de hereditariedade autossómica recessiva, ou por defeito do transportador que é de transmissão ligada ao cromossoma X (Figura 2)<sup>5,7</sup>. A sua frequência não é conhecida e, provavelmente estará subestimada. Num estudo recente este grupo de doenças foi identificado em 2,7% de crianças de diferentes grupos étnicos com défice cognitivo de causa inexplicada<sup>7</sup>.

Nesta jovem com defeito hereditário de biossíntese da creatina o diagnóstico baseou-se apenas na investigação de défice cognitivo, sem que houvesse outros sinais ou sintomas clássicos de distúrbio metabólico.

O primeiro caso de défice de GAMT foi diagnosticado em 1994, numa criança alemã de 22 meses com atraso global do desenvolvimento, hipotonia e sintomas extra-piramidais de agravamento progressivo<sup>8,9</sup>. Estes doentes exibem um fenótipo clínico heterogéneo de gravidade variável. Os casos severos apresentam epilepsia de difícil controlo, atraso precoce e grave do desenvolvimento e sintomas extra-piramidais. As formas intermédias apresentam-se com défice cognitivo moderado, clínica de autismo e hiperactividade, epilepsia e alterações motoras com espasticidade e distonia. Os quadros ligeiros podem manifestar-se como atrasos cognitivos ou de linguagem, podendo também associar-se a clínica de autismo<sup>5</sup>. Analiticamente, o défice de GAMT caracteriza-se por diminuição da excreção urinária de creatina e pela acumulação de GAA (figura 2)<sup>5,6</sup>. O diagnóstico pode também ser evocado pela depleção da creatina cerebral observada na ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE) espectroscópica<sup>5,6</sup>. É possível caracterizar molecularmente a doença pelo estudo das mutações do gene da GAMT<sup>5,10</sup>.

Esta doente é uma heterozigótica composta com manifestações clínicas ligeiras. Só foram descritas as mesmas mutações (c.59G>C no exão 1 e c.521G>A no exão 5) noutra criança, mas em que a clínica era mais severa, caracterizando-se por défice cognitivo grave e epilepsia intratável<sup>10</sup>.

Não tem sido possível estabelecer relação entre o fenótipo, as alterações bioquímicas<sup>6</sup> e as várias mutações moleculares<sup>6,10</sup>.

Uma revisão recente de défice de GAMT dá conta de 29 casos, em 22 famílias, e 15 mutações diferentes. Desses doentes, 10 são portugueses dos quais oito homozigóticos, e um heterozigótico composto para a mutação c.59G>C. Em Portugal foi identificada uma prevalência de portadores da mutação c.59G>C de 0,8%, 1,7% e 1%, respectivamente, na Madeira/Açores e na região do Porto<sup>9</sup>. Estes dados indicam que esta doença pode ser frequente em Portugal<sup>11</sup>.

A fisiopatologia é determinada pelo défice de creatina e pela acumulação de GAA<sup>6,9</sup>. É provável que o défice de creatina/creatina-fosfato desempenhe um papel crucial no desenvolvimento dos gânglios basais e que esteja por isso mesmo associado a um distúrbio do movimento<sup>4</sup>. O GAA, por outro lado, é reconhecidamente um factor neurotóxico com efeito epileptogénico<sup>6,12</sup>.

O tratamento tem como objectivo aumentar os níveis de creatina e diminuir os de GAA. A suplementação oral com monohidrato de creatina (350 mg – 2 g/kg/dia) resulta no aumento da concentração da creatina cerebral. Pela inibição da enzima AGAT diminui parcialmente a acumulação de GAA o que

pode ser reforçado pela restrição concomitante de arginina, o substrato limitador da sua síntese. Doses baixas de ornitina (100 mg/kg/dia) previnem a falta de arginina no ciclo da ureia e altas doses (800 mg/kg/dia) teriam um efeito adicional na diminuição de GAA, por inibição competitiva da actividade da AGAT<sup>5,6</sup>.

A suplementação oral com creatina resulta em melhoria clínica especialmente no que diz respeito a progressos no desenvolvimento, dos sintomas extra-piramidais, da epilepsia e das alterações imagiológicas<sup>5,6</sup>. A diminuição do GAA associa-se a melhoria significativa da actividade epileptogénica no EEG acompanhada por desaparecimento quase completo de crises epilépticas<sup>6,12</sup>.

A reversão incompleta de algumas manifestações neurológicas pode ser devida a dano residual por deficiência crónica de creatina ou pela reversão incompleta da acumulação de GAA<sup>5,6,9,11</sup>.

O diagnóstico precoce desta doença progressiva é importante, atendendo a que a evolução nos doentes com défice de GAMT parece estar relacionada com a idade na qual o tratamento é iniciado. É possível que o diagnóstico ao nascimento e o início do tratamento em idades muito jovens, numa fase pré-sintomática, melhore efectivamente o prognóstico destes indivíduos<sup>11,13</sup>.

No nosso caso o início da terapêutica foi muito tardio mas, ainda assim, o incremento documentado no comportamento adaptativo pode ser-lhe atribuído.

Em conclusão, consideramos que o défice de creatina deve ser considerado em todos os doentes com défice cognitivo inexplicado particularmente se for grave, progressivo, ou associado a epilepsia ou sintomas extrapiramidais<sup>6,7,14</sup>. A elevada taxa de portadores de mutações do gene da GAMT e o número significativo de casos descritos no nosso país aliados à existência de testes fiáveis e à possibilidade de tratamento, deve fazer considerar a implementação de seu rastreio neonatal em Portugal<sup>11</sup>. Esta questão tornar-se-á ainda mais premente, se atendermos à possibilidade de um desenvolvimento normal com a instituição do tratamento no período neonatal prévio ao aparecimento dos primeiros sintomas<sup>11,13</sup>.

### Agradecimento

Dra. Maria Luís Cardoso do Instituto de Genética Médica do Porto pela realização do estudo bioquímico e molecular.

### Referências

- 1- Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D *et al*. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003;60:367-80.
- 2- Griffiths R. *The abilities of young children*. London: University of London Press 1984.
- 3- Reynell J, Huntley M. *The Reynell developmental language scales*. Windsor, UK: NFER-Nelson 1985.
- 4- Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. *Vineland adaptive behaviour scales: Interview edition, survey form*. Circle Pines, MN: American Guidance Service 1984.

- 5- Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Mercimek-Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S. Biochemical and clinical characteristics of creatine deficiency syndromes. *Acta Biochim Pol* 2004;51:875-82.
- 6- Mercimek-Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S, Adami A, Appleton R, Caldeira Araújo H, Duran M *et al*. GAMT deficiency: features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. *Neurology* 2006;67:480-4.
- 7- Lion-François L, Cheillan D, Pitelet G, Acquaviva-Bourdain C, Bussy G, Cotton F, *et al*. High frequency of creatine deficiency syndromes in patients with unexplained mental retardation. *Neurology* 2006;67:1713-4.
- 8- Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F, Marquardt I, Helms G, Requart M *et al*. Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res* 1994;36:409-13.
- 9- Stöckler S, Isbrandt D, Hanefeld F, Schmidt B, von Figura K. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man. *Am J Hum Genet* 1996;58:914-22.
- 10- Item CB, Mercimek-Mahmutoglu S, Battini R, Edlinger-Horvat C, Stromberger C, Bodamer O *et al*. Characterization of seven novel mutations in seven patients with GAMT deficiency. *Hum Mutat* 2004;23:524-30.
- 11- Almeida LS, Vilarinho L, Darmin PS, Rosenberg EH, Martinez-Muñoz C, Jakobs C *et al*. A prevalent pathogenic *GAMT* mutation (c.59G>C) in Portugal. *Mol Genet Metab* 2007;91:1-6.
- 12- Schulze A, Ebinger F, Rating D, Mayatepek E. Improving treatment of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: reduction of guanidinoacetic acid in body fluids by arginine restriction and ornithine supplementation. *Mol Genet Metab* 2001;74:413-9.
- 13- Schulze A, Hoffmann GF, Bachert P, Kirsch S, Salomons GS, Verhoeven NM *et al*. Presymptomatic treatment of neonatal guanidinoacetate methyltransferase deficiency. *Neurology* 2006;67:719-21.
- 14- Verbruggen KT, Knijff WA, Soorani-Lunsing RJ, Sijens PE, Verhoeven NM, Salomons GS *et al*. Global developmental delay in guanidinoacetate methyltransferase deficiency: differences in formal testing and clinical observation. *Eur J Pediatr* 2007;166:921-5.