

Défice do Transportador da Creatina: quais os candidatos ao rastreio?

Rui Pedro da Costa Sales Marques

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo 09/10

Palavras-chave: défice do transportador da creatina, sintomas neuro-comportamentais, candidatos ao rastreio.

Resumo

A creatina tem um papel importante no metabolismo energético. É sintetizada no fígado, rins e pâncreas e transportada através do sangue para os músculos, coração e sistema nervoso central, ricos em creatina-quinase.

O défice do transportador da creatina (OMIM: # 300352) é um novo grupo de doenças neurometabólicas, tendo sido descrita pela primeira vez em 2001 por Salomons e colaboradores. É uma doença genética ligada ao X, com risco de recorrência de 50 %.

O Objectivo do trabalho consiste na revisão bibliográfica sobre o défice do transportador da creatina, com o intuito de encontrar quais as situações clínicas com indicação para rastreio do défice referido.

Após revisão bibliográfica, conclui-se que os sintomas e sinais clínicos que mais evidentes foram os seguintes:

- No sexo masculino com maior predominância de hipotonia, hipotrofia generalizada dos músculos, hipoplasia da média face (nariz e estruturas ósseas), microcefalia, baixa estatura, atraso grave do desenvolvimento psicomotor, autismo ou espectro de autismo, epilepsia de difícil controlo, défice de atenção e hiperactividade, dispraxia oral, atraso da fala e contracções ventriculares prematuras.

- Nas raparigas, em cerca de 50% dos casos apresentam vários graus de dificuldade na aprendizagem, do tipo falta de memória para verbos e nomes e alterações de comportamento.

O diagnóstico é feito através da ressonância magnética cerebral com espectroscopia, doseamento da creatina na urina, pesquisa do gene SLC6A8 para a confirmação do diagnóstico molecular e o estudo dos fibroblastos para detectar o déficit enzimático.

O suplemento com creatina, é uma opção terapêutica em estudo com possíveis efeitos benéficos nos casos mais ligeiros de atraso cognitivo associado a mutação “missense”. Está em investigação a associação de altas doses de creatina com a glicina e arginina que parece melhorar os níveis de creatina intracerebral com repercussões sobre o comportamento e linguagem.

Introdução

A creatina tem um papel importante no metabolismo energético. Cerca de metade das necessidades diárias da creatina são satisfeitas pela alimentação (cerca de 1g/dia numa dieta omnívora), sendo a restante, produção endógena. É sintetizada no fígado, rins e pâncreas e transportada através do sangue para os músculos, coração e sistema nervoso central, ricos em creatina-quinase. A biossíntese da creatina ocorre pela acção de duas enzimas, a L – Arginina:Glicina Amidinotransferase (AGAT) e a S-Adenosil-L-Metionina:Guanidinoacetato N – Metiltransferase (GAMT). A creatina produzida no fígado entra na circulação sanguínea, sendo levada até aos tecidos periféricos e posteriormente para o interior das células através do Transportador da Creatina (CRTR). Dentro das células, a creatina é transformada em creatina fosfato pela creatina-quinase. A creatina e a creatina-quinase são convertidas em creatinina, que é excretada pela via urinária (Figura 1).

O Défice do Transportador da Creatina (OMIM: # 300352) foi descrito pela primeira vez em 2001 por Salomons e colaboradores (1,2). É uma doença genética ligada ao x, com risco de recorrência de 50 % (2).

O gene SLC6A8, marcador da doença, contém 13 exões mapeados no cromossoma Xq28. Codifica a proteína com 635 aminoácidos. Várias mutações têm sido descritas até à data, como por exemplo: R514X exão11, delF408 exão8, G381R intrão7, delF107 intrão2, Y262X exão5, transversão do G para C (c. 1261 G>C) no exão 9 - substituição da glicina por arginina (p. Glic 421 Arg) (Figura 2).

Outras duas doenças deste grupo de défice do metabolismo da creatina, são o AGAT e GAMT, ambas relacionadas com a síntese da creatina e de transmissão autossómica recessiva.

Estas três doenças que fazem parte do déficit do metabolismo da creatina, constituem um novo grupo de doenças neuro-metabólicas que afectam o metabolismo energético intracelular. Todas elas apresentam atraso mental e diminuição da creatina no cérebro (1,2).

Objectivo

Revisão bibliográfica sobre o Défice do Transportador da Creatina, com o intuito de encontrar situações clínicas com indicação para rastreio do défice referido.

Desenvolvimento

Material

Foram analisados artigos publicados nas revistas médicas internacionais desde 2001, data do diagnóstico do Défice do Transportador da Creatina por GS Salomans e colaboradores. Para pesquisa dos referidos artigos, foram incluídas as palavras: creatine transporter deficiency no Google e PubMed. Finalmente, foi pesquisada na Internet, a OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man, a descrição actualizada da mesma doença.

Resultados

O primeiro doente descrito na literatura em 2001, apresentava atraso de desenvolvimento psicomotor, hipotonia ligeira desde os sete meses, epilepsia aos dois anos e atraso de linguagem grave. Aos seis anos foi-lhe detectada na ressonância magnética com espectroscopia, ausência de creatina na substância branca fronto-cerebral e nos gânglios da base. A mutação encontrada foi do tipo “nonsense”, R541X. A mãe e avó materna tinham dificuldade de aprendizagem e ambas eram heterozigóticas (1,2). O caso seguinte foi diagnosticado em 2002 numa criança do sexo masculino de três anos com alterações neurológicas graves, atraso de linguagem, problemas de comportamento (traços autistas) e convulsões (2). Desde então, vários casos foram diagnosticados todos com uma variante comum, o atraso mental. Os sintomas e sinais clínicos que mais se evidenciaram foram: no sexo masculino com maior predominância de hipotonia, hipotrofia generalizada dos músculos, hipoplasia da média face (nariz e estruturas ósseas), microcefalia, baixa estatura, atraso grave do desenvolvimento psicomotor, autismo ou espectro de autismo, epilepsia de difícil controlo, défice de atenção e hiperactividade, dispraxia oral, atraso da fala e contracções ventriculares prematuras (1,2,3,4,5,6,7). As raparigas, em cerca de 50% dos casos, apresentam vários graus de dificuldade na aprendizagem, do tipo falta de memória para verbos e nomes (8) e alterações de comportamento (9). Dos exames efectuados que levaram ao diagnóstico, destaca-se a ressonância magnética cerebral com espectroscopia, com a presença de ventrículos laterais dilatados, hiper-sinal fronto-parietal e peri-trigonal, corpo caloso fino e ausência de creatina no exame espectroscópico. Esta ausência é patognómico de doenças do metabolismo da creatina (AGAT, GAMT e Transportador). O estudo dirigido para o metabolismo da creatina, revelou na urina por cromatografia gasosa com espectrometria de massa por monitorização selectiva dos iões – GC – MS - SIM: ácido

guanidinoacético normal, creatinina baixa, creatina aumentada, relação creatina / creatinina elevada. O estudo seguinte, foi a pesquisa do gene SLC6A8, para a confirmação do diagnóstico molecular. Caso o estudo molecular for inconclusivo, o passo seguinte será a realização da biópsia da pele com cultura dos fibroblastos para detectar o défice enzimático. Nos casos referidos, após confirmado o diagnóstico, foram rastreados as mães e os irmãos, por se tratar de uma doença recessiva ligada ao X.

Discussão

Todos os artigos falam que o diagnóstico laboratorial do Défice do Transportador da Creatina, se baseia no valor aumentado da creatina na urina (Figura 3), no índice elevado de creatina / creatinina, numa creatinina urinária baixa e no valor normal do ácido guanidinoacético. O valor alterado do índice creatina / creatinina, é considerado um marcador patognómico do défice do SLC6A8 (10). A confirmação do diagnóstico será feita através da pesquisa do gene SLC6A8, em que podemos encontrar novas mutações (Figura 2). Na cultura dos fibroblastos para o doseamento do Transportador da Creatina, o valor pode vir inferior ao do grupo controlo. A ressonância magnética cerebral com espectroscopia, é um exame fundamental para confirmar a ausência da creatina e fosfocreatina (Figura 4). Quando positivo, este resultado praticamente confirma a suspeita de uma doença relacionada com o metabolismo da creatina (11). Nas portadoras, a creatina e a relação creatina / creatinina pode vir normal ou aumentada. Na dúvida e quando a clínica é sugestiva, deve ser feita a colheita de urina de 24 horas para o doseamento da creatina (pode dar resultados falsos negativos em recém-nascidos, lactentes ou crianças com patologia muscular) (12). Actualmente, o tratamento, mesmo com doses elevadas de monohidrato creatina - 340 a 800 mg / kg / dia, por via oral, não tem sido bem sucedido (13). O suplemento da creatina é uma opção terapêutica em estudo, com possíveis efeitos benéficos nos casos mais ligeiros de atraso cognitivo associado a mutação “missense”(1).

A utilização da creatina pode ter interesse nas heterozigóticas, com reversão parcial da creatina no cérebro e conseqüente melhoria do problema da aprendizagem (1). Está em investigação, a associação de altas doses de creatina com a glicina e arginina (substratos primários da biossíntese da creatina). O mecanismo desta associação, baseia – se no seguinte: ao aumentar o transporte destes dois aminoácidos,

ir-se-á incrementar a síntese da creatina intracerebral (14). Num estudo realizado, após 9 meses de tratamento, não surgiu qualquer melhoria quer do ponto de vista clínico, quer em relação aos níveis de creatina no cérebro. Outro estudo de 2008, revela que um indivíduo respondeu bem ao tratamento, tendo-se verificado uma subida dos níveis de creatina no cérebro assim como uma melhoria da linguagem e comportamento (12). O tratamento com creatina, tem interesse na correcção do défice da AGAT e GAMT, provocando um aumento dos seus níveis no cérebro, com conseqüente melhoria no relacionamento interpessoal e no desenvolvimento de uma linguagem simples. O diagnóstico diferencial do défice do transportador de creatina, deve ser feito nomeadamente com outras doenças do grupo da creatina, tais como défice da GAMT e AGAT, ambas de transmissão autossómica recessiva, com risco de recorrência nas futuras gravidezes de 25% (Figura 5). No défice da AGAT, além de atraso mental, surge atraso de linguagem e problemas comportamentais. A creatina na urina pode vir com valor normal a reduzido e o ácido guanidinoacético está também baixo. A relação creatina/creatinina é normal. No défice da GAMT, 80% dos doentes apresentam traços autistas, atraso da linguagem, comportamento de auto-mutilação, epilepsia intratável e hipotonia muscular e destes, 45%, movimentos piramidais e extrapiramidais progressivos. Na urina, a creatina está também normal ou reduzida, mas o ácido guanidinoacético apresenta valores elevados. A relação creatina/creatinina está normal.

Até à data, mais de 150 famílias foram diagnosticadas com Défice de Transportador da Creatina, um número bastante superior, se o compararmos com o défice da GAMT (37 casos) e AGAT (5 casos). O atraso mental é mais grave no SLC6A8 e GAMT e mais moderado no défice da AGAT. A epilepsia é muito mais frequente no défice da GAMT (93%) e menos frequente no défice da AGAT (20%) e SLC6A8 (10%).

Quando a creatina aparece reduzida na ressonância magnética com espectroscopia, com rastreio de urina normal para creatina, ácido guanidinoacético e relação creatina/creatinina, deve ser considerado um défice secundário da creatina, que é frequente nas doenças do ciclo da ureia (12).

Quem serão os candidatos ao rastreio da doença? Após a revisão da literatura, crianças do sexo masculino afectadas com atraso psicomotor moderado a grave, atraso e ausência da fala, epilepsia, alterações de comportamento e autismo, hipotonia, hipotrofia generalizada dos músculos, hipoplasia da média face (nariz e estruturas ósseas), microcefalia, baixa estatura, contracções ventriculares prematuras e raparigas com dificuldades de aprendizagem, deverão ser sempre rastreados. É importante salientar que 1% dos rapazes com atraso mental de etiologia desconhecida, podem ser portadores do gene SLC6A8 (15,16,17). Parece haver uma grande prevalência do Déficit do Transportador da Creatina em doentes do sexo masculino com atraso mental. Segundo a literatura, esta prevalência é de cerca de 2,1 %, valor próximo do atraso mental causado pela Síndrome de X frágil (18). Nos casos de atraso global de desenvolvimento em ambos os sexos, em que o Coeficiente intelectual é inferior a 70, esta percentagem poderá atingir cerca de 2,2 % dos doentes (12). Como tal, estes doentes também devem ser rastreados. É muito provavelmente uma doença sub-diagnosticada (19). O Déficit do Transportador da Creatina, juntamente com a Síndrome de Down e X-frágil, são as principais causas de atraso mental com um componente genético (1). O diagnóstico atempado, permite-nos fazer um aconselhamento genético apropriado, com a possibilidade de pesquisa da mutação nos amniócitos, numa futura gravidez.

Conclusões

- 1 – O Défice do Transportador da Creatina é uma doença frequente.
- 2 – É uma doença recessiva ligada ao X.
- 3 – O diagnóstico de rastreio inicial é fácil, através do doseamento da creatina na urina.
- 4 – A ressonância magnética com espectroscopia é um bom meio auxiliar de diagnóstico.
- 4 – O estudo do gene SLC6A8, permite-nos confirmar a doença e posteriormente fazer o aconselhamento genético numa futura gravidez.
- 5 – O tratamento não tem sido eficaz até à data, mas estudos recentes de associação de creatina com glicina e arginina, poderá melhorar o prognóstico da doença.
- 6 – Os sintomas e sinais recomendados pelos artigos científicos, são excelentes indicadores para o diagnóstico do Défice do Transportador da Creatina, contribuindo para melhorar o índice de casos sub-diagnosticados.

Referências

- 1 – Salomons GS, van Dooren SJM, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, DEgrauw TJ, Jakobs C. (2001) X – linked creatine – transporter gene (SLC6A) defect : a new creatine – deficiency syndrome. *Am J Hum Genet* 68: 1497-1500
- 2 – OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University (atualizado em 20 Abril 2009; citado em 14 Março 2010). Acessível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- 3 – Mancardi MM , Caruso U, Schiaffino MC, Baglietto MG, Rossi A , Battaglia FM , Salomons GS, Jakobs C, Zara F, Veneselli E, Gaggero R. (2007) Severe epilepsy in X-linked creatine transport defect CRTR. *Epilepsia*, Jun; 8(6):1211-3
- 4 – Newmayer A, deGrauw T , Clark J, Chuck G, Salomans G (2007) Screening of male patients with autism spectrum disorder for creatine transporter deficiency. *Neuropediatrics*. Dec; 38(6) : 310 – 2
- 5 – Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Mercimek-Mahmutoglu S, Stockler-Ipsiroglu S. (2004) Biochemical and clinical characteristics of creatine deficiency syndromes. *Acta Biochim Pol*, 51(4):875-82
- 6 – Anselm IM, Alkuraia, FS, Salomans GS, Jakobs C, Fulton AB, Mazumdar M, Rivkin M, Frye R, Poussaint TY, Marsden D. (2006) X-linked creatine transporter defect: a

report in two unrelated boys with a severe clinical phenotype. *J Inherited Metab Dis* .Feb; 29 (1):214-9

7 – Mancini GM,Catsman-Berrevoets CE, de Coo IF,Aarsen FK,Kamphoven JH,Huijmans JG,Duran M,van der Knaap MS,Jakobs C,Salomons GS. (2005)Two novel mutations in SLC6A8 (cause creatine transporter defect and distinctive X-linked mental retardation in two unrelated Dutch families. *Am J Genet A*.Jan 30;132 (3):288-95

8 – Salomons GS,van Dooren SJ,Verhoeven NM,Marsden D,Schwartz C,Cecil KM,DeGrauw TJ,Jakobs C. (2003) X-linked creatine transporter defect: an overview. *J Inherit Metab Dis* , 26(2-3):309-18

9 – deGrauw TJ,Cecil KM,Byars AW,Salomons GS,Ball WS,Jakobs C. (2003)The clinical syndrome of creatine transporter deficiency. *Mol Cell Biochem*.Feb; 244(1-2):45-8

10 – Almeida,LS,Verhoeven NM,Roos B,Valongo C,Cardoso ML,Vilarinho L,Salomons,JakobsC.(2004) Creatine and guanidineacetoacetate:dignostic markers for inborn in creatine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab*,Jul;82(3):214-9

11 – Dezortova M,Jiru F,Petrsek J,Malinova V,Zeman J,Jirsa M,Hajek M. (2008) ¹H MR spectroscopy as a diagnostic tool for cerebral creatine deficiency. *MAGNA*.Set;21(5):327-32

12– Gene Reviews (atualizado em 15 Janeiro 2009; citado em 14 Março 2010).
Acessível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=creatine>

13 – Chilosi A,Leuzzi V,Battini R,Tosetti M,Ferretti G,Comparini A,Casarano M,moretti E,Alessandri MG,Bianchi MC,cioni G. (2008) Treatment with L-arginine improves neuropsychological disorders in a child with creatine transporter defect. *Neurocase*,14(2):151-61

14 – Leuzzi V ,Alessandri MG,Casarano M,Battini R,Cioni G. Arginine and glycine stimulate creatine synthesis in creatine transporter 1-deficiency lymphoblast (2008). *Ana Biochem*,Apr 1 ;375(1):153-5.

15 – Stocker S,Schutz PW,Salomons GS. Cerebral creatine deficiency syndromes: clinical aspects,treatment and pathophysiology (2007). *Subcell Biochem*. 46:149-66

16 – Clark AJ,Rosemberg EH,_Almeida LS,Wood TC,Jakobs C,Stevenson RE,Schwartz CE,Salomons GS (2006). X-linked creatine transporter (SLA6A8) mutations in about 1% of males with mental retardation of unknown etiology. *Hum Genet* . Jul;119(6):604-10

17 – Hahn KA,Salomons GS,Tackels-Horne D,Wood TC,Taylor HA,Schroer RJ, Lubs HA,Jakobs C,Olson RL,Holden KR,Stevenson RE,Schwartz, CE. (2002) W-linked mental retardation with seizures and carrier manifestations is caused by a mutation in the creatine-transporter gene (SLC6A8) located in Xq28. *Am J Hum Genet* .70(5):1349-1356

18 – Rosemberg EH,Almeida LS,Kleefstra T,deGrauw RS,Yntema HG,Bahi N,Moraine C,Ropers HH,Fryn JP,degrauw TJ,Jakobs C,Salomons GS (2004) High prevalence of SLC6A8 in x-linked mental retardation. *Am J Hum Genet.* Oct; 75(4);730-1

19 – Campistol J,Árias-dimas A, Poo P,Pineda M,Hoffman M,Vilaseca MA, Artuch R,Ribes A (2007) Cerebral creatine transporter deficiency: an infradiagnosed neurometabolic disease. *Rev Neurol.* Mar 16-31;44 (6):343-7

Síntesis creatina-creatinina

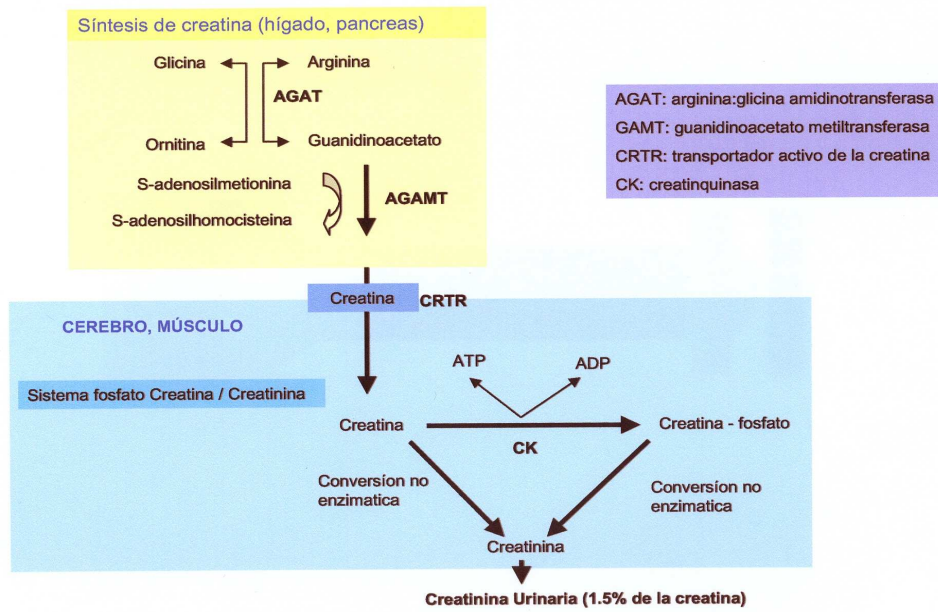


FIGURA 1 – Síntese da creatina

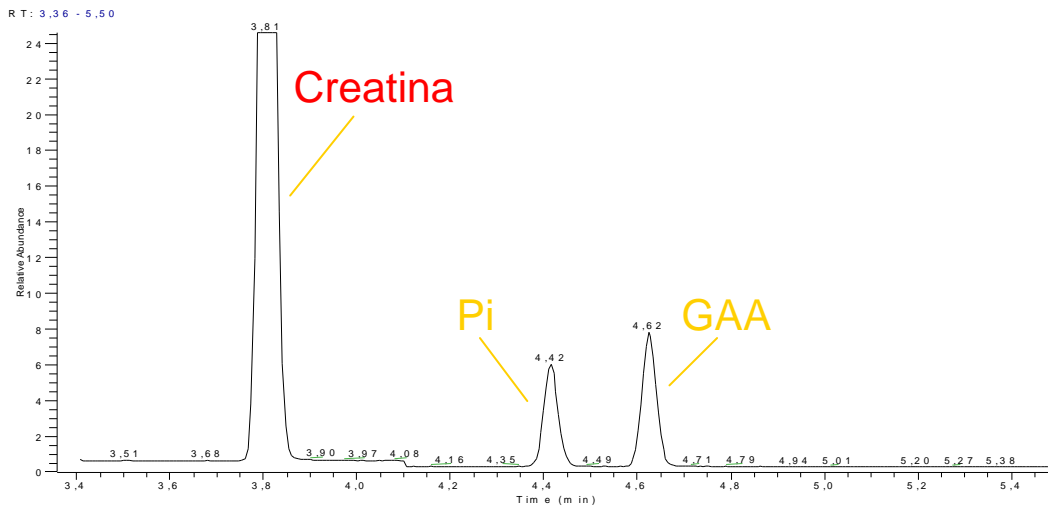


FIGURA 2 – Valor aumentado da creatina na urina

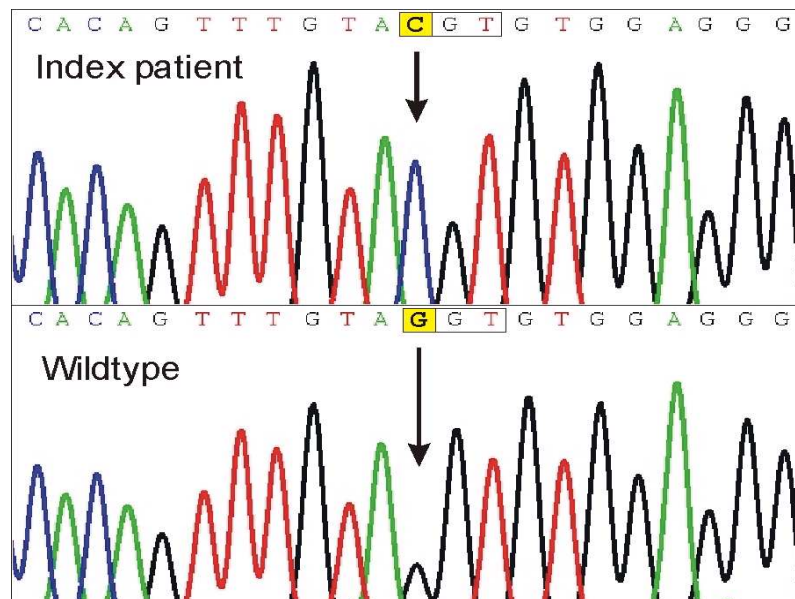


FIGURA 3 – Nova mutação no gene SLC6A8

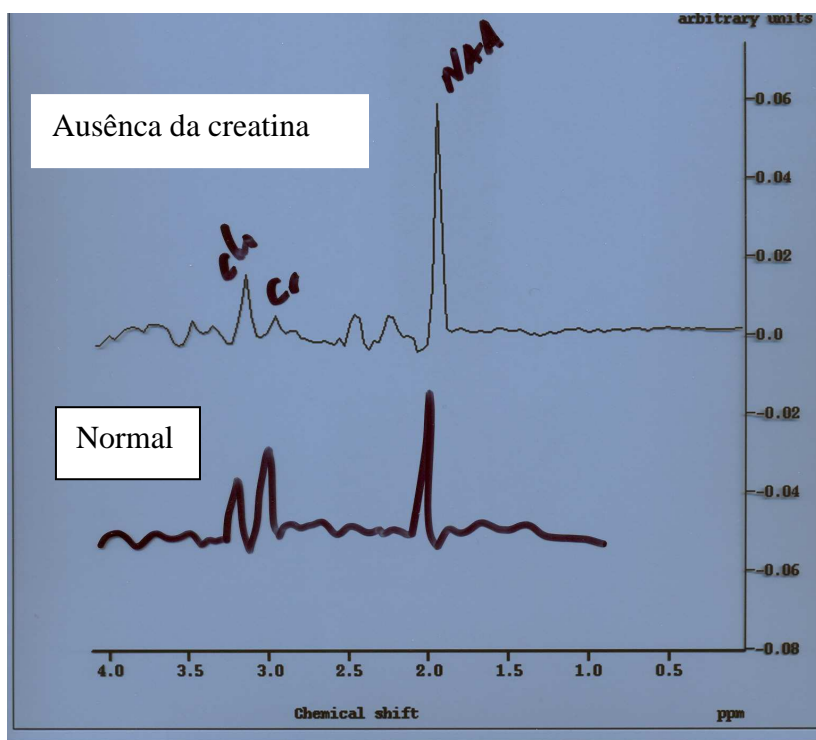


FIGURA 4 – Ausência da creatina na ressonância magnética cerebral com espectroscopia

ENZIMAS	HEREDITARIEDADE	CREATINA NA URINA	ÁCIDO GUANIDINOACÉTICO NA URINA
AGAT	RECESSIVA	NORMAL / REDUZIDO	DIMINUÍDO
GAMT	RECESSIVA	NORMAL / REDUZIDO	AUMENTADO
TRANSPORTADOR DA CREATINA	LIGADO AO X	AUMENTADO	NORMAL

FIGURA 5 – Diagnóstico diferencial do déficit da creatina