

Síndromes de Déficit de Creatina: Revisión de la Literatura y Análisis Electro-clínico evolutivo

Daniela Pennaroli D⁽¹⁾, Eisermann M⁽¹⁾, Valayannopoulos⁽²⁾ V, Dorison N⁽³⁾, Kaminska A.⁽¹⁾

E-mail: danielapennaroli@gmail.com

1. Servicio de Neurofisiología, Hospital Necker Enfants Malades, París

2. Servicio de Enfermedades Metabólicas, Hospital Necker, París

3. Servicio de Neuropediatría, Hospital Trousseau, París

ABSTRACT

The creatine deficit syndromes are a new group of inherited diseases that affect the synthesis and transport of this molecule, showing a deficit full intracerebral creatine and phosphocreatine NMR spectroscopy demonstrated the clinical and mental retardation, language delay and sometimes epilepsy and extrapyramidal syndrome.

The metabolic study shows a significant accumulation of GAA in urine, plasma and cerebrospinal fluid associated with a decrease of creatine mainly in plasma and cerebrospinal fluid in GAMT deficiency, in patients with AGAT deficiency are is a very low concentration of both urinary and plasma GAA, but the concentration of creatine and creatinine may be normal. Deficit in the creatine transporter is normal GAA concentration and the rate of urinary and serum creatine is increased and the creatine / creatinine ratio.

Keywords: *Creatine deficit, syndromes, clinic manifestations.*

RESUMEN

Los síndromes de déficit en creatina son un nuevo grupo de enfermedades hereditarias que afectan la síntesis y el transporte de esta molécula, presentando un déficit intracerebral completo en creatina y en fosfocreatina demostrado a la RNM espectroscopia y un cuadro clínico con retardo mental, retardo de lenguaje y algunas veces una epilepsia y un síndrome extrapiramidal.

El estudio metabólico muestra una acumulación importante de GAA en la orina, el plasma, y el líquido cefalorraquídeo asociado a una disminución de la creatina principalmente en el plasma y el líquido céfalo raquídeo en el déficit de GAMT; en los pacientes con déficit de AGAT se encuentra una concentración

muy baja de GAA tanto urinaria como plasmática, pero la concentración de creatina y creatinina puede ser normal. En el déficit de transportador de la creatina la concentración de GAA es normal y la tasa de creatina urinaria y sérica está aumentada, así como la relación creatina/creatinina.

Palabras clave: Déficit de creatina, síndromes, manifestaciones clínicas.

INTRODUCCION

Los síndromes de déficit en creatina son un nuevo grupo de enfermedades metabólicas hereditarias que incluye el déficit de GAMT, déficit de AGAT y déficit de transportador intermembrana de creatina (CRTR) y que tienen en común una depleción completa de la creatina cerebral.

Se presentan con un cuadro clínico de retraso de desarrollo psicomotor predominante sobre el lenguaje (siempre alterado o ausente), el cual es más importante en los niños con déficit de GAMT, en asociación a trastornos de conducta de tipo frontal (impulsividad, hipercinesia, déficit atencional) y una hétéro o auto agresividad con automutilación, trastorno autista, movimientos anormales no epilépticos (disquinesia, ataxia, distonía, temblor) y pudiendo presentar una epilepsia farmacoresistente con diferentes tipos de crisis más activa en los niños con déficit en GAMT.

METABOLISMO DE LA CREATINA

La creatina es una molécula no esencial que es ingerida en alimentos como la carne, el pescado y otros productos de origen animal y que tiene además una síntesis endógena. Los aportes diarios necesarios de creatina son de 2 g para niños como para adultos: 50 % de los requerimientos son cubiertos por la alimentación y el resto tiene un origen endógeno a través de su síntesis por el hígado y el páncreas.

Cerca del 95% de la creatina está almacenada en el músculo esquelético, el resto se encuentra en corazón, cerebro y los testículos.

La creatina se utiliza como una reserva energética a través de la formación de fosfatos de alta energía. Además, el sistema creatina/ fosfocreatina está implicado en el crecimiento neuronal y la elongación axonal. También la creatina protegería al cerebro de las consecuencias de una hipoxia o de una isquemia por el proceso de regeneración de ATP. Entre otros efectos neuroprotectores de la creatina cabe señalar igualmente el incremento de la captación de glutamato dentro de las vesículas sinápticas, y la capacidad de prevenir que la creatina quinasa mitocondrial se transforme de octaedro en dímero (ya que este último facilita la salida de radicales libres al citoplasma y por lo tanto la apoptosis).

La síntesis de creatina se produce en dos reacciones enzimáticas. La primera es catalizada por la enzima L-arginina glicina amidinotransferasa (AGAT) que sintetiza el guanidinoacetato (GAA) a partir de arginina y de glicina en una etapa limitante para la síntesis de creatina. La segunda etapa es la metilación del GAA por la S-adenosyl-L-metionina : N-guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) para formar la creatina. La creatina es transportada por la circulación sanguínea del hígado hacia los tejidos como el cerebro y los músculos, con un mecanismo de transporte activo que depende de un transportador transmembrana Sodio-cloro dependiente, llamado CRTR. Dentro de los tejidos será transformada por una de las 5 iso-enzimas de la creatina quinasa localizadas en el espacio inter-membrana de la mitocondria en fosfocreatina la cual constituye una reserva energética que la célula puede movilizar para la regeneración de ATP.

La creatina es degradada por un proceso no enzimático con ciclización en creatinina a una tasa diaria de 1,7% del pool total del organismo. La creatinina abandona la célula por difusión pasiva y es eliminada en la orina. La excreción urinaria de creatinina por día es directamente proporcional a la creatina total del organismo.

DEFICIT CEREBRAL DE CREATINA

Tres enfermedades hereditarias del metabolismo de la creatina han sido identificadas bajo la denominación de síndromes de déficit en creatina, dos

afectan la síntesis (déficit de GAMT y AGAT) y una, al transportador de creatina (CRTR). Las tres conllevan un déficit completo en creatina y en fosfocreatina cerebral y un cuadro clínico que incluye un retardo mental y un retardo de lenguaje en los tres síndromes. Los déficits en GAMT y AGAT son heredados de manera autosómica recesiva y responden al tratamiento con suplementación oral de creatina. El déficit de CRTR es un defecto ligado al cromosoma X y la suplementación de creatina en este caso no es eficaz.

Un déficit cerebral secundario de creatina ha sido descrito en la aciduria argininosuccínica (producida por el déficit de la enzima argininosuccinato liasa), la citrulinemia tipo 1 (por déficit de la enzima argininosuccinato sintetasa) y el déficit de ornitina aminotransferasa. Estos desórdenes deben ser considerados en los pacientes con un déficit parcial de creatina cerebral detectado por la RNM, con concentraciones normales de GAA en la orina, plasma y líquido céfalo raquídeo y con una relación creatina/creatinina urinaria normal.

EL DEFICIT EN GUANIDINOACETATO METILTRANSFERASA (GAMT)

El déficit de GAMT fue el primer déficit hereditario del metabolismo de creatina descrito por Stöcker et al. en 1994 en un paciente con un grave retardo del desarrollo psicomotor y un síndrome extrapiramidal. La espectroscopia por resonancia magnética (SRM) mostró una ausencia de creatina cerebral y una concentración muy elevada de GAA. Tras la confirmación del déficit de GAMT el paciente fue tratado con aporte de creatina mono hidrato, respondiendo con una elevación significativa de creatina cerebral y por mejoría de las manifestaciones neurológicas.

El déficit de GAMT es un defecto autosómico recesivo cuyo gen ha sido localizado sobre el cromosoma 19 p 13.3. Este gen posee seis exones que codifican para una proteína de 237 aminoácidos y hasta ahora 13 mutaciones y un polimorfismo han sido descritos.

El daño cerebral es provocado por el déficit energético cerebral secundario a la depleción de la creatina/fosfocreatina en las neuronas y/o a la elevación de GAA que es neurotóxica y epileptogénica. La suplementación in útero de creatina materna en estos

pacientes permite un desarrollo neurológico normal durante los primeros meses de vida.

La presentación clínica es heterogénea y presenta un cuadro de encefalopatía progresiva: se observa un retardo, detención o regresión del desarrollo psicomotor desde los 6-12 primeros meses de vida. Desde allí, los pacientes presentan otros síntomas como hipotonía y /o disquinesia, retardo de lenguaje, retraso mental severo y epilepsia. Las crisis epilépticas son refractarias al tratamiento antiépiléptico. En adultos, es posible encontrar un comportamiento autista y de automutilación. No se encuentra neuropatía, ni trastornos auditivos o visuales, ni dismorfias, ni organomegalia, y las funciones cardiacas, renales, hepáticas, hematopoyéticas, los parámetros de crecimiento y el perímetro craneano permanecen normales.

A pesar de que la concentración muscular de creatina medida por espectroscopia con resonancia magnética en estos pacientes está disminuida, ellos no presentan miopatía o miocardiopatía.

El espectro de esta enfermedad comprende formas severas, intermedias y leves. Los fenotipos más severos (alrededor de 45% de los casos de déficit de GAMT) están caracterizados por un retardo precoz del desarrollo mayor (QI estimado entre 20 y 34), movimientos extra piramidales severos y una epilepsia refractaria, con alteraciones de señal a la RNM. El tipo intermedio corresponde a pacientes con un retardo mental moderado a severo, un retraso de lenguaje, trastornos de conducta (autismo, hiperkinesia) y una epilepsia tratable con antiépilépticos y con alteraciones interespecíficas al EEG. Los pacientes menos afectados presentan un retardo moderado del desarrollo acompañado de una epilepsia fácilmente tratable y un retardo de lenguaje.

Cualquiera sea su edad o su grado de retardo mental, todos los pacientes tienen un vocabulario de menos de 10 palabras, y 92,5% presentan crisis epilépticas. Las crisis pueden ser mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas, parciales complejas o atónicas.

Los movimientos anormales pueden ser observados en 48% de los pacientes, y corresponden a corea, atetosis o ataxias. En los casos más severos, la RNM muestra una hiper señal patológica en los ganglios basales.

78% de los pacientes presentan un trastorno de conducta como hiperactividad, autismo o automutilación.

El diagnóstico se confirma cuando un paciente con este tipo de manifestaciones presenta una acumulación de GAA en la orina, plasma, y líquido cefalorraquídeo (100 a 300 x normal) asociado a una disminución de la creatina principalmente en el plasma y líquido céfalo raquídeo. De manera inconstante la creatinina plasmática y urinaria está disminuida y pueden orientar al déficit de GAMT.

La acumulación de GAA en los tejidos y en los fluidos es patognomónica para déficit de GAMT. El GAA puede ser detectado por métodos cualitativos como la reacción a color de las guanidinas mono insaturadas o cuantitativas como la cromatografía de aminoácidos líquida o gaseosa o la espectrometría de masa.

Sobre el electroencefalograma (EEG) es posible ver una actividad de base muy lenta con puntas-ondas lentas multifocales.

La resonancia magnética (RNM) puede ser normal o mostrar hiper señales bilaterales en T2 de los globus pallidus y de la región periacueductal.

La SRM (espectroscopia por resonancia) permite mostrar la ausencia total de creatina/fosfocreatina en el cerebro, y la confirmación diagnóstica se realiza por una medición de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos, o por biopsia hepática. La actividad enzimática de la GAMT es menor de 0.1 nmol/hr/mg proteína en los afectados (Control normal 0.61-0.84).

El diagnóstico se completa por la búsqueda de mutaciones en el gen de la GAMT sobre el cromosoma 19 p13.3 por métodos como la secuenciación directa de genoma o productos PCR cDNA o por electroforesis. Este gen codifica para una proteína de 237 aminoácidos. Más de 13 mutaciones diferentes y un polimorfismo, localizados sobre uno de los 6 exones del gen de GAMT, han sido encontrados en los pacientes con déficit de GAMT.

EL DEFICIT EN ARGININA GLICINA AMIDINOTRANSFERASA (AGAT).

Este defecto del metabolismo de la creatina fue

descrito en 2001 por Item et al. se trata de un déficit de la enzima que cataliza la primera etapa de la síntesis de la creatina. Esta enzima se encuentra en concentraciones elevadas en el riñón, las células del páncreas, el hígado de rata y el cerebro de ratas adultas.

Entre los 5 pacientes que fueron descritos inicialmente, 4 son de la misma familia en Italia. Los dos primeros casos identificados, 2 hermanas de 4 y 6 años, presentaban un retardo mental moderado con un retardo de lenguaje severo (marcha sin ayuda y primeras palabras a los 24 meses) y una de las dos hermanas tuvo un episodio aislado de convulsiones febriles a la edad de 18 meses. El hermano identificado a la edad de 3 semanas y tratado con suplementación de creatina desde la edad de 4 meses ha sido reportado como normal. Un segundo primo de las dos hermanas que presentó a la edad de dos años un retardo psicomotor, trastornos de conducta, hipotonía generalizada moderada, movimientos estereotipados de manos y retardo de lenguaje es también afectado por la enfermedad.

En general, las manifestaciones clínicas son menos graves que los otros déficits y son limitadas a un retardo mental moderado junto a un retardo severo de lenguaje y movimientos estereotipados de miembros superiores.

Hay una ausencia total del pic de creatina/fosfocreatina en varias regiones del cerebro a la SRM, la cual se normaliza con la suplementación oral de creatina; al mismo tiempo puede detectarse una mejoría clínica. La RNM es normal en todos los casos.

A nivel bioquímico esta enfermedad se caracteriza por una concentración muy baja de GAA tanto urinaria como en el plasma, pero la concentración de creatina y creatinina puede ser normal.

La actividad enzimática medida en cultivo de fibroblastos y linfoblastos es menos de 0.3 nmol/hr/mg proteína (controles 12.6-23.4).

El defecto es autosómico recesivo y el gen se ha localizado sobre el cromosoma 15 q 15.3, el ADN genómico tiene 16858 pb de longitud y 9 exones. La exploración molecular ha revelado la misma mutación W149X en algunos pacientes.

EL DEFICIT EN TRANSPORTADOR DE LA CREATINA (CRTR).

Descrito por Cecil et al. en 2001 en un paciente de 6 años, después de este caso, más de 150 pacientes de alrededor de 60 familias han sido identificados. Los pacientes presentan un déficit de transportador de la creatina CRTR que permite el paso de la creatina al intracelular.

El fenotipo incluye formas pediátricas y formas adultas (se ha hecho el diagnóstico de esta enfermedad en niños y adultos entre 2 y 66 años). Clínicamente hay un retardo mental moderado desde los primeros meses de vida, un retardo de lenguaje expresivo y comprensivo severo, hipotonía moderada, epilepsia y algunas veces un trastorno autista. Las mujeres portadoras son ya sea asintomáticas (50%), o sintomáticas con trastornos conductuales o de aprendizaje. El espectro fenotípico en las mujeres heterocigotas se atribuye a la inactivación azarosa del cromosoma X. Se ha descrito también un déficit de atención con hiperactividad asociado a un trastorno de lenguaje semántico pragmático con dispraxia oral, retardo del crecimiento, hipotrofia muscular generalizada y dismorfias faciales.

La RNM es normal o muestra anomalías inespecíficas como atrofia cerebral y/o cerebelosa, o lesiones de la sustancia blanca. La SRM muestra una ausencia total de creatina cerebral.

A nivel bioquímico la concentración de GAA es normal y la tasa de creatina urinaria y sérica están aumentadas, la relación creatina/creatinina está igualmente elevada.

El diagnóstico se confirma por el estudio de la captación de la creatina en cultivo de fibroblastos, que se encuentra descendida a concentraciones fisiológicas de creatina.

El diagnóstico se completa con la búsqueda de la mutación de la proteína transportadora dependiente de Na-Cl sobre el cromosoma Xq28.(Fig 6) El gen codificante para el transportador se ha denominado SLC6A8, y posee 13 exones con alrededor de 8,4kb que codifican para una proteína de 635 aminoácidos con 12 dominios transmembrana, de manera similar a otros transportadores de membrana dependientes de Na+. Se han identificado 20 mutaciones diferentes.

Este déficit tendría una prevalencia del 2,1% dentro de las etiologías del retraso mental ligado al X no sindrómico, prevalencia similar al síndrome del X frágil (2%) lo que ha llevado a la Comisión europea de Retraso Mental a recomendar su pesquisa en estos pacientes.

La suplementación por creatina no ha permitido la restauración de la tasa de creatina cerebral a la SRM ni la mejoría clínica de los niños tratados. La tasa de creatina intracerebral puede ser restaurada en las mujeres portadoras por una suplementación en creatina, lo cual estaría en favor de una posible reversión o prevención de los síntomas.

FISIOPATOLOGIA DE LA CLINICA DE LOS SINDROMES DE DEFICIT DE CREATINA

Rol de la creatina a nivel cerebral

- Participaría en el crecimiento y elongación axonal.
- Protege al cerebro de las condiciones de anoxia e isquemia gracias a su rol de almacenamiento de ATP.
- Actuaría como neuro-regulador de manera similar a otros neurotransmisores, como buffer energético gracias a su conformación de cargas positivas y negativas, participa como estabilizador de membranas, previene la apoptosis inhibiendo la salida de radicales libre.

Neurotoxicidad de GAA

1. Inhibición de la recaptación estriatal de glutamato con daño neuronal secundario, ya que el glutamato permanece en el espacio sináptico.
2. Aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa la cual interfiere en los mecanismos relacionados a la memoria.
3. Agonista receptor de GABA, afectando su neurotransmisión y disminuyendo su efecto inhibitorio.

TRATAMIENTO

Suplementación de creatina:

Se instaura a razón de 300 a 400 mg/kg/día por vía oral en 2 a 3 dosis diarias.

Efectos:

Aumenta pic de creatina a la espectroscopia. Ejerce un feedback negativo sobre la AGAT para evitar la acumulación de guanidinoacetato. Inhibiría la

formación de RNA mensajero de AGAT mediante un mecanismo de regulación pretranscripcional de AGAT.

Suplementación de ornitina:

100 mg/kg/día.

Ejerce una inhibición competitiva sobre AGAT.

Restricción de arginina:

Con restricción de proteínas a 40 g/día para disminuir el sustrato de la reacción enzimática.

DESCRIPCION DE EXAMENES OBSERVADOS EN LOS DEFICIT DE CREATINA

Ej: Paciente presenta déficit de AGAT demostrada por déficit de creatina sin elevación de GAA. Este paciente tiene el fenotipo menos severo, sin epilepsia.

Todos los pacientes muestran un déficit del pic de creatina a la SRNM a nivel de los núcleos grises. Otras anomalías a la RNM fueron hiper señal de la sustancia blanca peri ventricular y una pobre diferenciación córtico-sub cortical con palidez mielínica de predominio posterior (Fig 1).

ANALISIS DE TRAZADOS EEG

Trazado inter crítico

Durante la vigilia, casi todos los pacientes carecen de ritmo de base identificable o éste era lento y mal organizado (Fig.2). La actividad de fondo estaba constituida por una actividad lenta frecuentemente visible como secuencias de ondas deltas bilaterales ocasionalmente de carácter rítmico y de topografía más bien posterior.

Algunos pacientes presentaban un verdadero ritmo de base y los pacientes con déficit de transportador presentan un verdadero ritmo de base.

A la somnolencia, los trazados presentan frecuentemente una desincronización ya sea con una sobrecarga en ritmos rápidos, o un aumento de la actividad lenta que se vuelve más abundante y amplia, o una activación de la actividad paroxística.

Los pacientes con déficit de transportador son los únicos en los cuales es posible encontrar un sueño medianamente bien organizado.

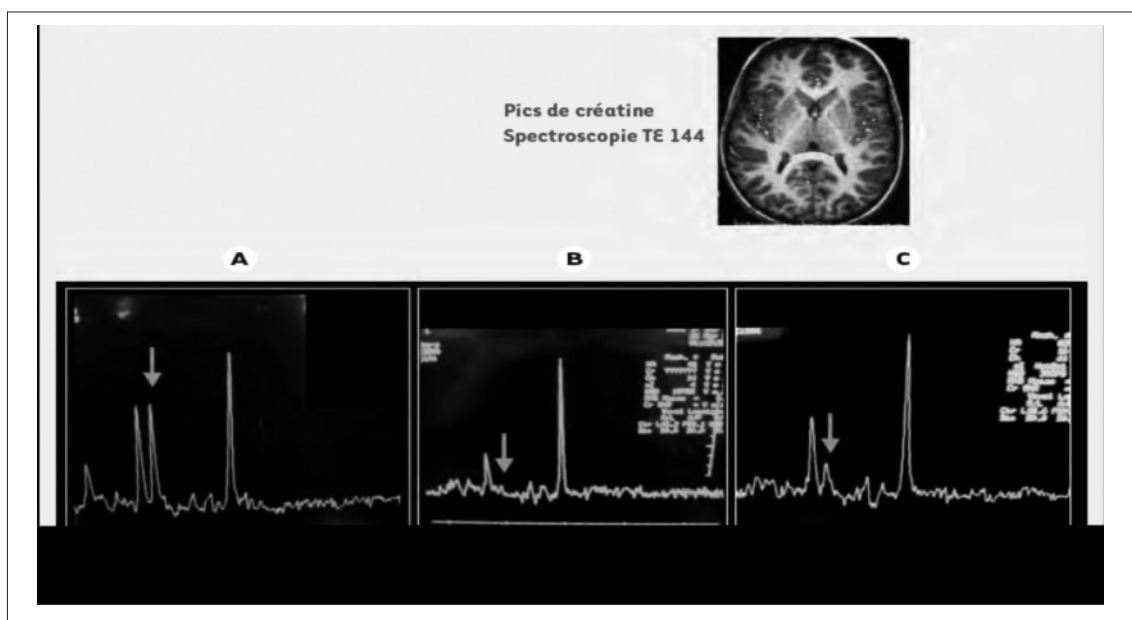


Fig 1. Espectroscopia por resonancia mostrando ausencia de pic de creatina en paciente con déficit de GAMT en comparación a control normal y a paciente con trastorno del ciclo de la urea y déficit secundario de creatina en que el pic de creatina está disminuido pero no ausente.

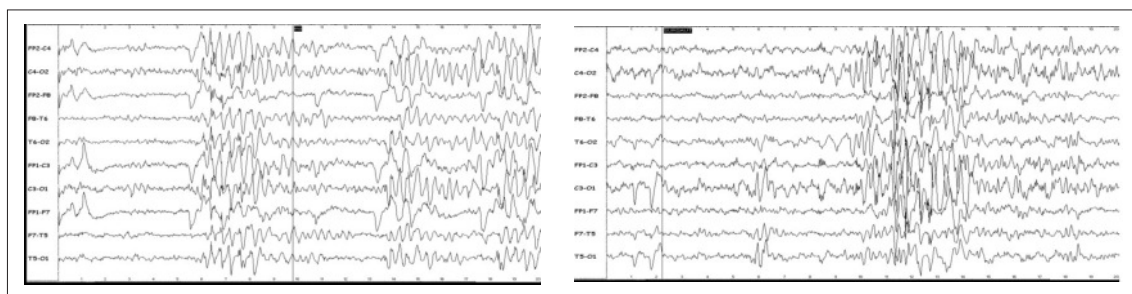


Fig 2 . Trazado de vigilia representativo de un paciente con déficit de GAMT: secuencias de ondas lentas muy amplias, difusas asociadas a puntas. A la derecha, sueño lento en el mismo paciente.

En los otros, el sueño está siempre muy alterado sin los grafo elementos fisiológicos característicos de cada etapa y con una amplificación de las ondas lentas y de la actividad paroxística cuando está presente.

A notar, la presencia en los pacientes con déficit de transportador, de ondas lentas occipitales más abundantes tras la somnolencia.

Trazado crítico

A excepción de los pacientes con déficit de transportador, todos los pacientes tienen una actividad paroxística, lo más frecuentemente en forma de puntas-ondas lentas con características de ausencias

atípicas, algunas veces intercaladas con puntas más agudas (Fig 3).

Estas puntas-ondas lentas pueden verse como bufés o como secuencias rítmicas. Su topografía es principalmente anterior (más sobre las regiones frontales) y bilateral y son más activas durante el sueño lento durante el cual hay una agravación neta de las anomalías, durante el sueño REM las anomalías se vuelven menos abundantes y más difusas.

Sobre el plan clínico, ellas se acompañan de pérdida de contacto y de revulsión ocular.

La manifestación clínica es desencadenada por la

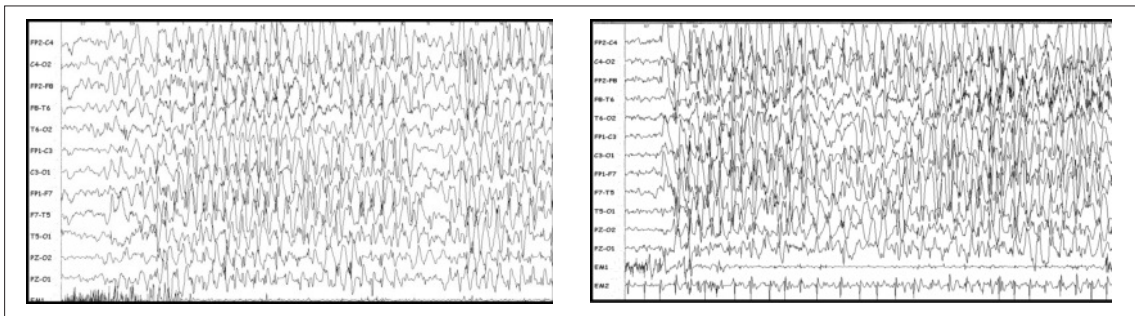


Fig. 3. Ausencia atípica : Puntas-ondas lentas generalizadas acompañadas clínicamente de pérdida de contacto y revulsión ocular.

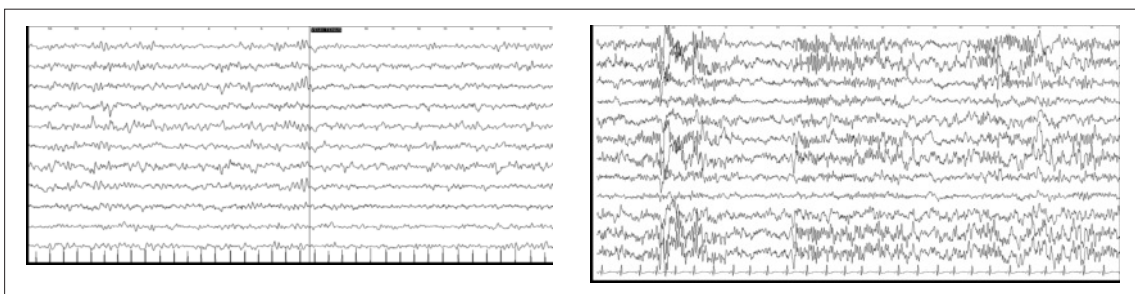


Fig. 4. EEG de vigilia y sueño a los 4 años de instaurado el tratamiento con suplementación de creatina.

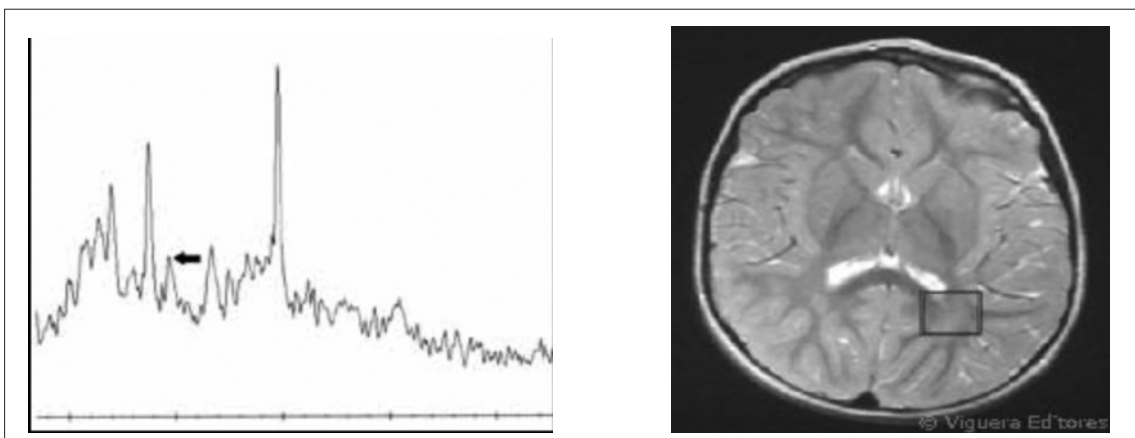


Fig 5. Aparición de pic de creatina a la espectro resonancia tras el inicio de la suplementación de creatina.

hiperventilación provocada o por el llanto.

La suplementación de creatina produce una mejora de los trazados con una aparición de un ritmo de base en vigilia y de un sueño más organizado con grafoelementos fisiológicos, y una disminución de la actividad paroxística y de las crisis (Fig 4).

DISCUSION

Los síndromes de déficit en creatina son un nuevo grupo de enfermedades hereditarias que afectan la síntesis y el transporte de esta molécula, presentando un déficit intracerebral completo en creatina y en fosfocreatina demostrado a la RNM espectroscop-

pia y un cuadro clínico con retardo mental, retardo de lenguaje y algunas veces una epilepsia y un síndrome extrapiramidal.

El estudio metabólico muestra una acumulación importante de GAA en la orina, el plasma, y el líquido cefalorraquídeo asociado a una disminución de la creatina principalmente en el plasma y el líquido céfalo raquídeo en el déficit de GAMT; en los pacientes con déficit de AGAT se encuentra una concentración muy baja de GAA tanto urinaria como plasmática, pero la concentración de creatina y creatinina puede ser normal. En el déficit de transportador de la creatina la concentración de GAA es normal y la tasa de creatina urinaria y sérica está aumentada, así como la relación creatina/creatinina.

Los pacientes con déficit en GAMT presentan numerosos tipos de crisis con una predominancia de las ausencias atípicas y con anomalías intercríticas sub-continuas. En la literatura un 93 % de epilepsia en los pacientes con un déficit de GAMT (refractaria en un 30% de casos), 20% en el déficit en AGAT (con una epilepsia no fármaco-resistente) y entre 30 y 50% en el déficit en CRTR (con una fármaco-resistencia menos frecuente que en el déficit en GAMT).

Las crisis más frecuentes son las ausencias atípicas y las crisis tónico clónicas generalizadas.

Al EEG intercrítico, casi todos los pacientes carecen de ritmo de base identificable a la vigilia, o era mal organizado y constituido por una actividad lenta frecuentemente visible como secuencias de ondas deltas bilaterales. Podemos reencontrar además una desincronización a la somnolencia con una sobrecarga en ritmos rápidos, un aumento de la actividad lenta y/o una activación de las anomalías paroxísticas. El sueño es siempre muy patológico, sin los grafoelementos fisiológicos característicos de cada etapa, con una amplificación de las ondas lentas y de la actividad paroxística cuando ella está presente.

A notar que, solamente los pacientes con un déficit de transportador, tienen un verdadero ritmo de base y un sueño medianamente bien organizado, pero con presencia de ondas lentas occipitales más abundantes durante la somnolencia.

Estos pacientes no presentan igualmente una ver-

dadera actividad paroxística, la cual si está presente en todos los otros pacientes del tipo puntas-ondas lentas de topografía generalmente anterior acompañadas clínicamente de pérdida de contacto y de revulsión ocular evocando a una ausencia atípica, asociadas ocasionalmente a puntas más agudas.

Los pacientes con un déficit de GAT no presentan epilepsia reportada, pero sí otros síntomas similares a los niños con otros defectos del metabolismo de la creatina.

El examen diagnóstico más sensible es la espectroscopia-RNM para todos los tipos de déficits, con una ausencia de pic de creatina a nivel de núcleos grises. El dosaje de GAA en sangre y orina está aumentado en los pacientes con déficit en GAMT y constituye una ayuda al diagnóstico de estos pacientes.

El estudio genético puede confirmar la mutación sobre el cromosoma X (déficit CRTR), 19 (déficit GAMT) o 15 (déficit AGAT).

La suplementación de creatina permite además de obtener un control de la epilepsia y de los otros síntomas con progreso del desarrollo psicomotor, una mejoría significativa de los trazados con la aparición de una actividad de base más fisiológica. El tratamiento con suplementación de creatina es eficaz en los pacientes con déficit de GAMT y de AGAT y permite la mejoría de la epilepsia y la normalización de los EEG intercríticos.

El beneficio sobre el plan cognitivo depende del retraso diagnóstico y de la puesta en marcha del tratamiento. En nuestros pacientes los beneficios clínicos fueron variables, ninguno retornó a un nivel de desarrollo normal, y el beneficio del tratamiento era mejor cuando éste era instaurado en forma precoz, disminución de la actividad paroxística y la aparición de grafoelementos fisiológicos durante el sueño.

Sobre el plano metabólico, la sola administración de creatina no permite disminuir la concentración de GAA la cual es neurotóxica, es necesario agregar la restricción en arginina y la suplementación en ornitina.

La respuesta al tratamiento se mide por la aparición del pic de la creatina a la espectro-RNM.

La suplementación de creatina no es eficaz en los niños con déficit de CRTR.

Se debe evocar este diagnóstico en niños con un retardo mental que comprometa fundamentalmente el lenguaje y una epilepsia refractaria con predominio de ausencias atípicas y un trazado intercrítico muy alterado.

La suplementación en creatina permite la mejoría de la epilepsia y el progreso del desarrollo psicomotor si el tratamiento es precoz.

Por esta razón es importante sospechar este cuadro en niños que presentan un retardo mental especialmente en el área de lenguaje, asociado a trastornos de conducta y con una epilepsia refractaria en especial si se asocia a ausencias atípicas.

Tener en cuenta que la prevalencia del déficit de CRTR es de 2% en el RM ligado al X, con una frecuencia similar al síndrome de X frágil (2,1%), lo que ha llevado al consenso europeo de estudio del RM a incluir este síndrome dentro del estudio del RM ligado al X.

BIBLIOGRAFIA

1. Creatine deficiency Syndromes. Shulze A. *Mol Cell Biochem* 2003 Feb; 244 (1-2):143-150.
2. Creatine deficiency Syndromes. Cheillan D, Cognat S. *Rev Neurol (Paris)* 2005 Mar, 161 (3) :284-9.
3. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis and treatment. Lauzzi, V. *J Child Neurology* 2002 Dec; 17 Suppl 3; 3s 89-97.
4. Cerebral creatine transporter deficiency: an inradiagnosed neurometabolic disease. Campistol J, Arias-Dimas A, Poo P, Pineda M, Hoffman M, Villaseca MA, Artuch R, Ribes A. *Rev. Neurol.* 2007 Mar 16-31; 44(6):343-7. Spanish.
5. Diagnosis and treatment of brain creatine deficiency syndromes Arias-Dimas A, Villaseca MA, Artuch R, Ribes A, Campistol J. *Rev Neurol.* 2006 Sep 1-15; 43(5):302-8.
6. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man. Stöckler S, Isbrandt D, Hanefeld F, Schmidt B, von Figura K. *Am J Hum Genet.* 1996 May; 58(5):914-22.
7. Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F, Marquardt I, Helms G, Requart M, Hänicke W, Frahm J. *Pediatr Res.* 1994 Sep; 36(3):409-13.
8. Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects. Nasrallah F, Feki M, Kaabachi N. *Pediatr Neurol.* 2010 Mar; 42(3):163-71.