



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

RUI CÉSAR ALBERGARIA MALHEIRO

Síndromes de Deficiência de Creatina Cerebral

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA
PROFESSORA DOUTORA LUISA MARIA DE ABREU FREIRE DIOGO MATOS**

MARÇO 2011

Índice

Abstract/Resumo	3
Introdução	5
Material e métodos	10
Resultados	12
Discussão	15
Conclusão	19
Agradecimentos	21
Referências	22
Anexo I	27
Anexo II	28
Anexo III	29
Anexo IV	30

Síndromes de Deficiência de Creatina Cerebral

Rui Malheiro¹, Luísa Diogo^{1,2}, Guiomar Oliveira^{1,2}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Centro Desenvolvimento Dr Luís Borges, Hospital Pediátrico de Coimbra

Abstract: Creatine deficiency syndromes are a recently discovered group of inborn errors of creatine synthesis or transport, comprising three distinct disease: L-arginine:glycine amidinotransferase deficiency, guanidinoacetate methyltransferase deficiency and creatine transporter deficiency.

The enzymatic deficiencies of creatine synthesis are autosomal recessive disorders, while creatine transporter deficiency is X-linked. GAMT deficiency has a high prevalence in Portugal.

The clinical features of these diseases include a range of neurodevelopmental disorders with different grade of severity, such as cognitive delay, epilepsy, and motor and behavior dysfunction. To achieve the diagnosis several complementary methods can be used: such as blood and urine analysis of creatine and guanidinoacetate levels, creatine-creatinine ratio, lack or deficiency of creatine peaks in cerebral proton magnetic resonance spectroscopy, enzyme assays and genetic studies.

In L-arginine:glycine amidinotransferase and guanidinoacetate methyltransferase deficiencies treatment (with oral creatine supplementation or oral creatine plus ornithine supplementation and arginine restriction, respectively) can improve the clinical symptoms. In creatine transporter deficiency the benefits from supplementation with creatine, ornithine and glycine are not well established.

The possibility of early or even pre-natal diagnosis and genetic counseling and of treatment in some patients emphasizes the relevance to alert to these diseases.

A review of twelve patients with cerebral creatine deficiency syndromes followed at Hospital Pediátrico de Coimbra is presented.

Keywords: Creatine, GAMT, AGAT, guanidinoacetate, cerebral creatine deficiency, neurodevelopmental disorders

Resumo: As síndromes de deficiência cerebral de creatina são um grupo de patologias recentemente descritas, caracterizadas por defeitos congénitos no metabolismo da creatina. São conhecidas três síndromes distintas, de acordo com o defeito subjacente: deficiência de guanidinoacetato metiltransferase, deficiência de L-arginina:glicina amidinotransferase e deficiência do transportador de creatina.

Nas primeiras duas síndromes, a transmissão da mutação é autossómica recessiva, enquanto o défice de transportador é transmitido ligado ao cromossoma X. A deficiência de GAMT apresenta uma elevada prevalência em Portugal.

A apresentação clínica destas doenças compreende um espectro de perturbações do neurodesenvolvimento com diferentes graus de gravidade, tal como défice cognitivo, epilepsia, doença do movimento e alterações do comportamento, nomeadamente as do espectro do autismo. O diagnóstico é feito com o recurso à determinação da concentração urinária de creatina e ácido guanidinoacético e respectivo ratio no plasma ou urina, falta ou acentuada diminuição do pico de creatina cerebral na ressonância magnética espectroscópica, estudos enzimático e genético.

Nos défices de guanidinoacetato metiltransferase e de L-arginina:glicina amidinotransferase o tratamento (com suplementos orais de creatina ou de creatina e ornitina associados a restrição de arginina, respectivamente) podem melhorar o quadro

clínico. No défice do transportador de creatina os benefícios da suplementação oral com creatina, ornitina e glicina não estão ainda confirmados.

A possibilidade de diagnóstico precoce, mesmo pré-natal e consequente aconselhamento genético e de tratamento em alguns casos torna relevante divulgar o conhecimento destas patologias raras entre a comunidade médica.

Com esse objectivo, fez-se uma revisão dos processos clínicos de doze doentes com síndrome de deficiência de creatina cerebral seguidos no Hospital Pediátrico de Coimbra.

Palavras-chave: Creatina, GAMT, AGAT, guanidinoacetato, deficiência de creatina cerebral, distúrbios do neurodesenvolvimento

1. Introdução

As síndromes de deficiência de creatina cerebral constituem um grupo de patologias caracterizadas por defeitos congénitos no metabolismo da creatina. Entre estes, distinguem-se os défices das enzimas guanidinoacetato metiltransferase (GAMT) e L-arginina:glicina amidinotransferase (AGAT) e do transportador de creatina (SLC6A8).

A síntese de creatina inicia-se no rim a partir dos aminoácidos glicina e arginina, pela acção da enzima AGAT e é finalizada no fígado com a metilação do ácido guanidinoacético (GAA) em Creatina (Cr), por acção da GAMT (Wyss et al., 2000). A Cr é transportada para o interior dos principais locais de armazenamento, as células musculares e cerebrais, por um sistema de transporte activo transmembranar.

O sistema da Cr, Creatina cinase (CK) e fosfocreatina (P-Cr) desempenha um papel importante na transmissão e armazenamento de energia nos sistemas orgânicos, nomeadamente em tecidos como os músculos esquelético e cardíaco, o cérebro, a retina

e os espermatozoides, que têm necessidades de energia elevadas e flutuantes (Wyss et al., 2000). Pode ser considerado um sistema de “vaivém” de energia entre os locais de síntese do ATP e aqueles onde este é utilizado (Longo et al, 2011).

No Sistema Nervoso Central (SNC), o sistema Cr/ CK está ligado a outras importantes funções tais como: a migração dos cones em crescimento, o alongamento dendrítico e axonal, a actividade da Na^+/K^+ ATPase, a manutenção do potencial de membrana e a homeostase do cálcio (Wyss et al, 2000).

A Creatinina (Crn) é o produto de excreção da Cr, da qual deriva, através de uma reacção espontânea de desidratação com ciclização, sendo eliminada pela urina (Wyss et al, 2000).

2. Síndromes

2.1 Deficiência de GAMT

A deficiência da enzima GAMT (OMIM 601240), localizada predominantemente no fígado e responsável pela metilação do GAA, com formação de Cr, foi a primeira a ser descrita (Stöckler et al., 1994; Wyss et al, 2000). A apresentação clínica desta síndrome caracteriza-se por atraso nas aquisições precoces do neurodesenvolvimento como a linguagem, nos primeiros anos de vida e mais tarde por défice intelectual, bem como por outros sintomas neurológicos de entre os quais os movimentos extrapiramidais e a epilepsia (Schulze, 2003; Dhar et al., 2009). Analiticamente, a Cr e a Crn encontram-se diminuídas no plasma e na urina (Stöckler et al., 1997; Carducci et al., 2002), enquanto que o GAA existe em concentrações elevadas no plasma, na urina e no líquido céfalo-raquidiano (LCR) (Stromberger et al., 2003). A ressonância magnética cranioencefálica protónica com espectroscopia (RMCE), demonstra a ausência do pico de Cr no cérebro. O diagnóstico definitivo passa pelo estudo enzimático e/ou pela sequenciação do gene

GAMT no cromossoma 19 (Longo et al., 2011). O défice de GAMT apresenta uma elevada prevalência em Portugal devido à existência de um possível “efeito fundador” traduzida pela elevada prevalência da mutação c.59G>C; p.Trp20Ser no gene GAMT: prevalência pontual de 0.8% em Portugal Continental, com valores superiores nas regiões insulares da Madeira e Açores (1,7%) e no Porto (1%) (Almeida et al., 2007).

O tratamento deve ser iniciado imediatamente após a confirmação do diagnóstico, dada a possibilidade dos danos cerebrais serem reversíveis. Consiste em suplementação oral de Cr (350 mg a 2,0g/Kg/dia) associada a restrição dietética de arginina (15 mg/Kg/dia) e suplemento de ornitina (100 mg/Kg/dia) (Nasrallah et al., 2010).

Os resultados do tratamento têm sido descritos como positivos no que diz respeito aos progressos no desenvolvimento psicomotor, aos sintomas extrapiramidais e à epilepsia (Loureiro et al., 2010). Verifica-se uma diminuição do GAA e aumento da Cr, embora sem normalização dos respectivos valores nem do pico de Cr cerebral (Schulze et al., 2006).

2.2 Deficiência de AGAT

A enzima AGAT, renal, cataliza a reacção que controla a via da Cr. É nesta reacção que ocorre a formação de GAA e ornitina, a partir de glicina e arginina (Nasrallah et al., 2010).

A deficiência de AGAT (OMIM 602360), o mais raro de entre os défices de Cr cerebral, manifesta-se também nos primeiros anos de vida por atraso nas aquisições psicomotoras, sendo mais tarde diagnosticado défice intelectual ligeiro a moderado com marcado défice na área da linguagem (Battini et al., 2002).

Os dados laboratoriais indicam uma diminuição da excreção urinária de GAA e Cr, mas não existem alterações plasmáticas (Arias et al., 2004). Como nas outras síndromes

em estudo, a RMCE revela ausência ou diminuição marcada do pico de Cr cerebral. Os estudos enzimáticos em linfoblastos constituem um bom método para quantificação da actividade da AGAT. É uma doença muito rara. Foram descritos três casos com uma única mutação (p.W149X) no exão 6 do gene GATM, localizado no cromossoma 15 (Battini et al., 2002;Longo et al., 2011).

O tratamento precoce com suplemento de Cr (400 mg/Kg/dia) pode prevenir sequelas neurológicas (Battini et al., 2006), melhorando a aquisição de capacidade motora, mas o progresso no desenvolvimento intelectual é menos evidente (Schulze et al., 1997; 2001).

2.3 Deficiência de Transportador de Creatina (SLC6A8)

O gene SLC6A8 no locus Xp28 tem expressão na maioria dos tecidos, embora com graus de importância diferentes, sendo de maior relevância no músculo esquelético e no rim e menor no cérebro (Fons et al., 2008). Este gene codifica a proteína do transportador de Cr Na⁺/Cl⁻ dependente, essencial para o transporte activo de Cr para o interior da célula (Wyss et al, 2000).

Como patologia ligada ao cromossoma X, o fenótipo irá depender da expressão genética. Esta é influenciada pelo fenómeno de inactivação aleatória do cromossoma X, que resulta num mosaico genético. As doentes podem ser assintomáticas ou apenas ligeiramente sintomáticas, enquanto os doentes são afectados de um modo moderado a grave (Salomons et al., 2001).

O défice do transportador da Cr (OMIM 300036) pode apresentar-se como atraso na linguagem, comportamento com características de autismo, défice intelectual de ligeiro a moderado e epilepsia. Analiticamente, detecta-se um elevado ratio Cr/Crn na urina e o teste captação em fibroblastos demonstra uma baixa quantidade ou mesmo ausência de

Cr intracelular. A RMCE revela ausência de pico de Cr cerebral e o estudo genético permite a confirmação ao detectar mutações no gene SLC6A8 (Salomons et al., 2003).

Para esta situação ainda não existe tratamento eficaz. A suplementação de Cr não acarreta aumento cerebral dos seus níveis. Alguns estudos indicam que a suplementação com arginina poderá estimular a síntese endógena de Cr (Chilosi et al., 2008; Leuzzi et al., 2008). No entanto, o resultado do tratamento com arginina em monoterapia na reposição dos níveis de Cr cerebral é limitado, o que sugere que o transportador de Cr seja necessário para essa reposição ou influencie a sua síntese endógena (Fons et al., 2008). Foi demonstrado recentemente que a Cr pode atravessar a barreira hematoencefálica, embora com pouca eficiência e que nem toda a Cr cerebral seria de origem periférica, uma vez que as enzimas de síntese se expressam nas células de muitas estruturas cerebrais, embora não sejam co-expressas, o que implica a necessidade de transferir o GAA entre os neurónios que expressam a AGAT e os que expressam a GAMT. Este transporte necessitaria do SLC6A8 (Braissant et al. 2011).

3. Objectivos deste trabalho

Este trabalho tem como objectivo principal caracterizar o espectro de apresentação clínica e laboratorial das síndromes de deficiência de Cr cerebral seguidas no Hospital Pediátrico de Coimbra, bem como a sua orientação diagnóstica e terapêutica. A divulgação destes erros inatos do metabolismo enquanto doenças neurológicas, nomeadamente do neurodesenvolvimento entre a comunidade médica é outro dos propósitos almejados.

4. Material e Métodos

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos de doze crianças e adultos jovens, seguidos no Centro de Desenvolvimento Dr Luís Borges (CDLB) do Hospital Pediátrico de Coimbra (HP) com o diagnóstico de deficiência da Cr cerebral.

Os pacientes foram incluídos neste estudo tendo em conta os seguintes critérios de diagnóstico: a) clínica de patologia do neurodesenvolvimento sugestiva de défice intelectual ou autismo; b) níveis de GAA e/ou Cr alterados na análise da urina, nomeadamente, aumento dos níveis de GAA e diminuição da Cr ou aumento da relação Cr/Crn; c) RMCE demonstrando ausência ou marcada diminuição do pico de Cr cerebral; d) identificação da alteração genética subjacente.

A recolha dos dados necessários ao estudo foi feita através da análise dos processos clínicos e dados informatizados dos pacientes no HP, com revisão das consultas de seguimento e dos exames complementares de diagnóstico efectuados.

Procedeu-se à colheita dos seguintes dados: idade e motivo da primeira consulta relacionada com sinais e sintomas atribuíveis aos défice cerebral de Cr, antecedentes pré e perinatais e pós-neonatais, tendo em conta, especificamente, as aquisições precoces do neurodesenvolvimento como a idade do sentar sem apoio, da marcha independente e das primeiras palavras com significado, bem como pesquisa de história de epilepsia (dois ou mais episódios críticos em apirexia). Reviu-se a história familiar. Foram colhidos dados do exame físico como avaliação somática (pesquisa de dismorfismos), medidas antropométricas, exame neurológico clássico. Colheu-se ainda os dados da avaliação do neurodesenvolvimento - quociente de desenvolvimento global (QDG) - pela Escala de Desenvolvimento de Ruth Griffiths (Griffiths, 1984) ou pela escala de Growing Skills II (Bellman et al., 1996); e a análise do comportamento adaptativo pela Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland (valor normal: média+/- 1 desvio padrão -

100+/-15) (Sparrow et al., 1984). A doente adulta foi submetida a avaliação do quociente intelectual global (QIG) com a Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) III (Wechsler, 1997).

Considerou-se um QDG /QIG normal se superior ou igual a 70 (media+/- 1 desvio padrão - 100+/- 15), défice intelectual ligeiro (50 a 69), moderado (35 a 49) severo (34 a 20) e profundo (inferior a 20) de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-9) (World Health Organization. International classification of diseases (9th ed), Geneva: WHO1978).

O diagnóstico de perturbação do espectro do autismo foi baseado nas escalas “gold standard” para o efeito - *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)* (Lord et al., 1994) e o *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)* (Lord et al., 2000) bem como pelo julgamento clínico. Considerou-se diagnóstico de autismo típico nos casos em que tanto a ADI-R como a ADOS apresentavam cotações positivas para o efeito e autismo atípico quando apenas um destes instrumentos apresentou resultado positivo.

Colheu-se informação referente aos resultados dos exames complementares: electroencefalograma (EEG), ressonância magnética (RMN), tomografia axial computadorizada (TAC) e RMCE e estudos analíticos da urina (Cr, Crn, “ratio” Cr/Crn, GAA), aminoácidos, cariótipo, estudo molecular da síndrome do X-frágil, estudos funcionais em fibroblastos em cultura (obtidos por biópsia de pele) e estudo dos genes GAMT ou SLC6A8. Reviu-se ainda a terapêutica instituída e seus efeitos

5. Resultados

Entre 2003 e 2010 foram identificados doze doentes com défice cerebral da Cr pertencentes a sete famílias. Cinco têm deficiência de GAMT (dos quais, quatro são do sexo masculino) e sete apresentam défice do transportador de Cr (dois do sexo feminino). Têm actualmente entre 2 e 38 anos. (Tabelas I e III).

Nas tabelas I e III resume-se os dados clínicos do grupo. As doentes 8 e 9 são a mãe e uma irmã dos doentes 6 e 7, gémeos monozigóticos, que foram diagnosticadas na sequência de estudo familiar. Ambas apresentavam problemas do neurodesenvolvimento (Garcia et al., 2011, a publicar).

Em dois casos (8 e 9), o diagnóstico foi realizado na sequência de estudo familiar. Como consta nas tabelas I e III, a primeira consulta motivada por problemas do neurodesenvolvimento nos restantes dez doentes ocorreu entre os 12 meses e os 5 anos. Os principais motivos de consulta foram: o atraso global de desenvolvimento, em sete doentes, sendo que dois destes também apresentavam epilepsia, e o atraso da linguagem em outros dois doentes. Apenas no caso 10 o motivo de consulta foi défice de interacção social e de comunicação. Em cinco casos foi diagnosticada perturbação do espectro do autismo, tanto no grupo do défice do transportador (três com autismo atípico), como no défice de GAMT (dois com autismo típico).

Relativamente ao período pré-natal, destaca-se que se tratou de gestações de pré-termo nos casos 2 e 11 (34 e 35 semanas, respectivamente). Em três casos o parto foi distócico (ventosa nos casos 9 e 12, e cesariana no 2). Em todos os casos o peso era adequado à idade gestacional nas curvas de Lubchenco, com excepção dos casos 6 e 7. Não houve registo de incidentes no período neonatal, excepto no caso 12 em que foi necessário reanimação superficial. Em nenhum dos casos havia referência a incidentes na primeira semana de vida nomeadamente dificuldades na sucção.

Tratava-se de um primeiro filho em seis das sete famílias. A história familiar é positiva em duas das quatro famílias com défice do transportador da Cr. Atinge numa família quatro indivíduos. Na outra, há uma tia-avó materna com défice intelectual. Numa terceira família (caso 10), a mãe apresenta a mutação, sem tradução clínica aparente. Os antecedentes familiares são relevantes nas três famílias com défice de GAMT, duas com dois pares de irmãos afectados (casos 2-3 e 4-5) e na terceira (caso 1) a mãe, cujo estudo foi recusado, apresenta dificuldades de aprendizagem e o meio-irmão materno, atraso da linguagem.

Quanto aos marcos precoces do desenvolvimento psicomotor, nos casos em que houve acesso a dados fidedignos, verificou-se que a capacidade motora de sentar sem apoio ocorreu entre os 8 e os 20 meses (mediana 8,5 meses), a aquisição de marcha independente, entre os 12 e os 24 meses (mediana 22,5 meses) e as primeiras palavras com significado foram pronunciadas entre os 12 e os 30 meses (mediana 18 meses).

Em todos os pacientes registou-se um quociente de desenvolvimento global na faixa da deficiência mental. Quatro doentes com défice ligeiro, quatro com deficiência moderada e quatro com atraso severo do neurodesenvolvimento. (Tabelas I e III)

No exame neurológico relativamente à área motora apenas se detectou ataxia em três casos. Em quatro dos cinco doentes com défice de GAMT foi diagnosticada epilepsia. As convulsões, iniciadas entre os dois e os cinco anos, foram generalizadas e de fácil controlo terapêutico com valproato de sódio, em monoterapia ou associado a clonazepam. (Tabelas I e III)

Nenhum dos pacientes outras alterações do exame físico com excepção do caso 5 que apresentava aspecto miopático com face longa, hipoplasia malar e diminuição generalizada das massas musculares.

Os doentes com défice do transportador não foram sujeitos a tratamento ou fizeram suplemento monohidrato de Cr (casos 9 e 10). O caso 9 encontra-se actualmente sob suplemento de arginina e glicina, além de Cr.

Nos défices de GAMT (casos 1-5), todos fizeram suplemento com Cr. No caso 1 foi prescrita dieta com restrição de arginina e suplemento de ornitina, com resultados modestos (Loureiro et al., 2010).

Os exames laboratoriais a que estes pacientes foram submetidos encontram-se resumidos nas tabelas II e IV

O electroencefalograma (EEG) foi efectuado em todos os doentes com défice de GAMT, mostrando traçado anormal nos mesmos, três dos quais com actividade paroxística. O EEG foi normal nos três pacientes com défice do transportador.

O estudo cromossómico de sangue periférico com bandas de alta resolução e o estudo molecular do Síndrome X-Frágil foram normais nos dez casos em que foram realizados. Alterações inespecíficas na cromatografia dos aminoácidos plasmáticos foram observadas em quatro dos dez pacientes estudados.

Como referido nas tabelas II e IV em todos os doentes com défice de GAMT os valores da Cr urinária pré-tratamento estavam diminuídos e os do GAA, aumentados. Os valores de GAA mantiveram-se acima do normal após tratamento em todos os casos, apesar da elevação da Cr acima de valores normais. Nos défices do transportador, verificou-se uma diminuição dos valores de Crn, assim como, um aumento da relação Cr/Crn em todos os doentes em que a análise foi realizada, sendo esta mais ligeira na doente do sexo feminino (caso 9).

Em dez casos foi feita imagiologia cerebral (RMN em nove e TAC em um) tendo mostrado alterações pouco significativas em quatro doentes. A RMCE mostrou défice marcado ou ausência do pico da Cr cerebral nos oito casos em que foi realizada.

Nos quatro doentes em que foi feita a determinação da actividade da GAMT em fibroblastos (casos 2-5), esta encontrava-se diminuída ou ausente.

Os estudos genéticos permitiram confirmar o diagnóstico nos onze doentes cujo resultado se conhece. (Quadro II e IV)

6. Discussão

Os défices da Cr cerebral desde 2003 considerados por rotina na nossa prática clínica desde a disponibilização desta análise em Portugal. Como se refere na tabela II os primeiros diagnósticos, referentes aos doentes 2 e 4, foram colocados após a análise de amostras de urina conservadas durante 10 anos e usadas na implementação da técnica de doseamento do GAA e Cr iniciada em 2003 no Instituto de Genética Médica do Porto. As amostras tinham sido aí enviadas por suspeita de deficiência de adenilossuccinase em 1992 e 1993, pouco antes da publicação do relato do primeiro caso destas síndromes (Stöckler et al., 1994).

Tanto nos défices de GAMT como do transportador da Cr, as manifestações clínicas tiveram um início precoce na infância, foram do foro do neurodesenvolvimento e apresentaram-se de um modo inespecífico. Foi o atraso global de desenvolvimento psicomotor ou o atraso de linguagem que despertaram a preocupação dos pais e dos médicos em consultas de rotina tal como anteriormente descrito (Schulze, 2003; Arias-Dimas et al., 2006; Nasrallah et al., 2010) e replicado nesta amostra.

É bem conhecida a associação entre os défices de GAMT e do transportador de Cr e as alterações do espectro do autismo (Nasrallah et al., 2010, Longo et al., 2011). No nosso grupo de doentes, apenas um caso foi referenciado por suspeita de autismo, com base em problemas de comunicação e interacção social. No entanto, o diagnóstico de autismo foi confirmado em cinco dos doze casos o que pode denotar que a valorização

da clínica de défice nas relações sociais em idade precoce é menos reconhecida. Os dois casos de autismo típico estiveram associados ao défice de GAMT, enquanto os três doentes com autismo atípico tinham défice do transportador.

A epilepsia faz parte do quadro clínico do défice de GAMT, embora também ocorra nos do transportador de Cr, sendo em ambos habitualmente de fácil controlo (Mercimek-Mahmutoglu et al., 2006; Dhar et al., 2009; Mercimek-Mahmutoglu et al., 2010). Atribui-se à neurotoxicidade do GAA a sua causa (Schulze, 2003). Na presente série, a epilepsia foi apenas observada nos casos de deficiência de GAMT, atingindo quatro dos cinco doentes com este diagnóstico. A resposta à terapêutica antiepiléptica foi positiva em todos, em monoterapia ou com associação de dois fármacos, como esperado.

O diagnóstico de défice intelectual, comum a todos os nossos doentes, embora de gravidade variável, corrobora a informação descrita em estudos anteriores sobre os défices de transportador (Hans et al., 2002; Schulze, 2003; Anselm et al 2006) e de GAMT (Schulze, 2003; Dhar et al., 2009).

Embora haja alguma uniformidade dos quadros clínicos apresentados por este grupo de doentes, em todos afectando o neurodesenvolvimento, a ausência de relação fenótipo/ genótipo e a variabilidade das manifestações clínicas ficou bem demonstrada na família dos gémeos com défice do transportador de Cr (Garcia et al., 2011, a publicar).

Na vertente motora do exame neurológico, e ao contrário do que se descreve nos artigos mais recentes (Dhar et al., 2009; Nasrallah et al., 2010; Longo et al., 2011), a marcha atáxica foi registada com mais frequência nos pacientes com défice de transportador do que nos que apresentavam défice de GAMT, numa razão de dois para um.

Os achados analíticos nestes pacientes foram os esperados tendo em conta o seu diagnóstico final. Assim, nos casos de défices de GAMT registou-se diminuição dos valores de Cr e elevação dos valores de GAA na urina, enquanto que nos défices de transportador se detectou diminuição dos valores de Crn e elevação do ratio Cr/Crn (Stromberger et al., 2003; Almeida et al., 2004; Sykut-Cegielska et al., 2004). Devido à possibilidade de falsos positivos ou em face de valores de interpretação duvidosa, a hipótese de se tratar de um défice da Cr cerebral foi confirmada com o estudo espectroscópico por RMCE. Nos casos em se evidenciou diminuição acentuada ou ausência do pico de Cr cerebral, o diagnóstico foi confirmado pelo estudo enzimático e/ou genético orientado pelos achados urinários. A ausência de pico de Cr cerebral, embora não discriminativa da causa da falta de Cr cerebral é patognomónica destas síndromes. (Stromberger et al., 2003; Almeida et al., 2006).

A determinação da actividade da GAMT em fibroblastos comprovou o diagnóstico desta patologia nos casos em cuja urina se demonstrou aumento do GAA e diminuição da Cr. Este estudo não foi realizado no caso de défice de GAMT de diagnóstico mais recente. De facto, o acesso directo ao estudo do gene da GAMT em doentes com alterações típicas na urina, a par da redução/ausência do pico da Cr cerebral torna possível dispensar aquele ensaio enzimático.

Os estudos genéticos nos pacientes com défice de transportador demonstraram mutações diversas no gene SLC6A8. Por outro lado, em todos os doentes com défice de GAMT detectou-se a mutação mais frequente em Portugal, c.59G>C, como demonstrada em estudos anteriores (Almeida et al., 2007). No caso 1 foi ainda observada a presença de uma segunda mutação, c.521G>A. A importância da hereditariedade é reforçada pela existência de dois pares de irmãos com défice de GAMT (casos 6-7 e 8-9). Nos défices de transportador é de salientar a transmissão da

mutação da mãe (caso 8) a três dos seus quatro filhos de pais diferentes. Curiosamente na família do caso 10, a mãe não é afectada, apesar de ser portadora da mutação, facto atribuível à inactivação aleatória do cromossoma X.

Excepto nos casos de défice de AGAT, o tratamento das síndromes por défice da Cr cerebral tem efeitos apenas modestos. Nos défices de GAMT, a neurotoxicidade do GAA, cujos níveis mesmo com restrição dos seus precursores (arginina e glicina), associada à ornitina e à Cr (inibidoras da AGAT) se mantêm elevados agrava o prognóstico neurológico (Longo et al., 2011). Nos quatro doentes mais velhos com défice de GAMT, dado o diagnóstico tardio fez-se apenas suplemento de Cr, de efeito modesto, verificando-se um aumento do peso e das massas musculares, melhoria do comportamento e da epilepsia, e persistência de valores elevados de GAA urinários. Na doente mais jovem, a quem foi instituído o tratamento “adequado”, foi possível documentar algum efeito benéfico em termos de neurodesenvolvimento (Loureiro et al., 2010).

Nos poucos pacientes com défice de transportador em que se instituiu suplemento de Cr não se observou melhoria clínica. A associação com glicina e arginina seria mais eficaz, nomeadamente em caso de epilepsia de difícil controlo (Mercimek-Mahmutoglu et al., 2010). Na doente mais jovem, que está sob Cr, glicina e arginina o seguimento é ainda muito curto para documentar melhoria clínica.

As síndromes de deficiência de Cr manifestam-se nos primeiros anos de vida de um modo inespecífico como atraso global do desenvolvimento psicomotor ou de predomínio da linguagem ou por alteração na comunicação e relação social, com ou sem epilepsia e doença do movimento. Devem pois ser consideradas no diagnóstico diferencial da patologia do neurodesenvolvimento de causa desconhecida, a par das cromossomopatias e da síndrome do X frágil.

A síndrome de X-frágil, que também se associa a défice cognitivo e de linguagem, é de transmissão ligada ao X como o défice de transportador de Cr. O fenótipo típico da síndrome de X-frágil, com pavilhões auriculares e região frontal craneana protuberantes, hiperextensibilidade das articulações, sobretudo em crianças mais velhas pode quando presente, ajudar ao diagnóstico diferencial. No entanto, as duas síndromes podem ser indistinguíveis, devendo ser realizado o rastreio do X-frágil com teste de análise de ADN por Western Blot e polymerase chain reaction (PCR) para detecção da mutação do gene FMR1 no cromossoma X (Garber et al., 2008).

A deficiência de adenilosuccinase pode também manifestar-se por convulsões e comportamento autista. É possível excluir esta patologia com o teste de Bratton-Marshall, que detecta as succinilpurinas, ribosido succinil-aminoimidazole-carboxamida (SAICA-r) e succinil-adenosina (S-Ado) e também por estudos genéticos de mutações no gene ADSL localizado no cromossoma 22 (Spiegel et al., 2006).

7. Conclusão

A suspeita das síndromes de deficiência de Cr cerebral deve ser considerada em todas as crianças que se apresentam com atraso global de desenvolvimento psicomotor inexplicado, associado ou não a perturbação do espectro do autismo com ou sem epilepsia. O atraso marcado da linguagem pode ser uma importante pista diagnóstica. Trata-se de doenças com clínica limitada ao SNC, com critérios de diagnóstico bem definidos, parcialmente tratáveis e com aconselhamento genético possível o que torna mandatório o seu diagnóstico atempado. A elevada taxa de portadores de mutações do gene GAMT em Portugal torna o défice de GAMT um possível candidato ao rastreio neonatal. A terapêutica pré-sintomática tem mostrado resultados promissores em pacientes com défice de síntese de Cr (Battini et al., 2006; Schulze et al., 2006) pelo que

pode ser uma aposta no futuro em casos com história familiar desta patologia. Apesar de ainda não existir um teste padrão de rastreio para recém nascidos, estudos recentes indicam que os níveis de Cr e GAA podem ser facilmente detectados por espectroscopia em amostras plasmáticas (Longo et al., 2011).

O conhecimento das síndromes de défice cerebral da Cr., nomeadamente o do défice do transportador como causa frequente de atraso mental ligado ao X, é importante entre a comunidade médica. O correcto e atempado diagnóstico com ponto de partida nas alterações clínicas e/ou na história familiar da doença é fundamental para o aconselhamento genético e para a modificação do prognóstico.

No futuro, um eventual diagnóstico por rastreio neonatal sistemático, com instituição precoce de tratamento poderá vir a alterar substancialmente o prognóstico dos doentes portadores destes defeitos genéticos e enzimáticos.

Agradecimentos

Os meus sinceros agradecimentos à Professora Doutora Guiomar Oliveira, orientadora, e à Professora Doutora Luísa Matos, co-orientadora, por todo o seu apoio, competência, rigor e disponibilidade sem os quais não teria sido possível a elaboração desta tese.

À Dr^a Cátia Café por todo o apoio e esclarecimentos concedidos na consulta dos processos clínicos

À minha família, e aos meus amigos, pelo carinho, incentivo e paciência que têm para comigo, ajudando-me mais uma vez a concretizar uma etapa importante da minha vida.

Referências

Almeida, L. (2004). Creatine and guanidinoacetate: diagnostic markers for inborn errors in creatine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.*, vol. 82, pp. 214-9.

Almeida, L., Rosenberg, E., Verhoeven, N., et al. (2006). Are cerebral creatine deficiency syndromes on the radar screen? *Future Neurol.*, vol. 1, pp. 637-649.

Almeida, L., Vilarinho L., Darmin P., et al (2007). A prevalent pathogenic GAMT mutation (c.59G>C) in Portugal. *Mol. Genet. Metab.*, vol. 91, pp. 1-6.

Anselm, I., Alkuraya, F., Salomons, G., et al. (2006). X-linked creatine transporter defect: A report on two unrelated boys with a severe clinical phenotype. *J. Inherit. Metab. Dis*, vol. 29, pp. 214-219.

Arias, A., Garcia-Villoria, J., e Ribes, A. (2004). Guanidinoacetate and creatine/creatinine levels in controls and patients with urea cycle defects. *Mol. Genet. Metab.*, vol. 82, pp. 220-3.

Arias-Dimas, A., Vilaseca, M., Artuch, R., Ribes, A., et al. (2006). Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de deficiencia de creatina cerebral. *Rev. Neurol.*, vol. 43, pp. 302-308.

Battini, R., Leuzzi, V., Carducci, C., et al (2002). Creatine depletion in a new case with AGAT deficiency: clinical and genetic study in a large pedigree. *Mol. Genet. Metab.*, vol. 77, pp. 326-31.

Battini, R., Alessandrì, M., Leuzzi, V., et al (2006). Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency in a new born: early treatment can prevent phenotypic expression of the disease. *J. Pediatr.*, vol. 148, pp. 828-30.

Bellman, M., Lingam, S. e Aukett, A. (1996). *Schedule of growing skills*. 2nd ed. London, UK: NFER Nelson Publishing Company Ltd.

Braissant, O., Henry H, Béard E, Uldry J. (2011). Creatine deficiency syndromes and the importance of creatine synthesis in the brain. *Amino Acids*.

Carducci, C., Birarelli, M., Leuzzi, V., et al (2002). Guanidinoacetate and creatine plus creatinine assessment in physiologic fluids: an effective diagnostic tool for the biochemical diagnosis of arginine:glycine amidinotransferase and guanidinoacetate methyltransferase deficiencies. *Clin. Chem.*, vol. 48, pp. 1772-8.

Chilosi, A., Leuzzi, V., Battini, R., et al (2008). Treatment with L-Arginine improves neurophysiological disorders in child with creatine transporter defect. *Neurocase*, vol. 14, pp. 151-61.

Dhar, S., Scaglia, F., Li, F., et al (2009). Expanded clinical and molecular spectrum of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *Mol. Genet. Metab.*, vol. 96, pp. 38-43.

Fons, C., Sempere, A., Arias, A., et al (2008). Arginine supplementation in four patients with X-linked creatine transporter defect. *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 31, pp. 724-8.

Garber, K., Visootstak, J. e Warren, S. (2008). Fragile X syndrome. *Eur. J. Hum. Gen.* vol 16, pp.666-672.

Garcia et al. (2011). Phenotypic variability in a Portuguese family with cerebral creatine deficiency transport. Enviado para publicação na *Pediatr Neurology*

Griffiths, R. (1984). *The abilities of young children*. London: University of London Press.

- Hans, K.**, Salomons, G., Tackels-Horne, D., et al (2002). X-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.*, vol 70, pp. 1349-1356.
- Howidi, M.**, Parsons, H. (2010). A case of Creatine Transporter Deficiency in a Young Child with Choreoathetosis. *Curr. Pediatr. Res.*, vol. 14, pp.102-105.
- Johnson, C.** e Myers, S. (2007). Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, vol., 120, pp. 1183-1215.
- Leuzzi, V.**, Alessandri, M., Casarano, M., Battini, R. e Cioni, G. (2008). Arginine and glycine stimulate creatine synthesis in creatine transporter 1-deficient lymphoblasts. *Anal. Biochem.*, vol. 375, pp. 153-5.
- Longo, N.**, Ardon, O., Vanzo, R., Schwartz, E. e Pasquali M. (2011). Disorders of creatine transport and metabolism. *Am. J. Med. Genet., Part C Semin. Med. Genet.* 9999:1–7.
- Lord, C.**, Rutter, M. e Le Couteur, A. (1994). Autistic Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J. Autism. Dev. Dis.*, vol. 24, pp. 659-685.
- Lord, C.**, Risi, S. e Lambrecht, L. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J. Autism Dev. Dis.*, vol 30, pp.205-223
- Loureiro, S.**, Gata, L., Almeida, J., et al. (2010). Déficit cognitivo por defeito da síntese de creatina. *Acta Pediatr. Port.*, vol. 41(3), pp. 131-134.
- Mercimek-Mahmutoglu, S.**, Stöckler-Ipsiroglu, S., Adami, A., et al. (2006). GAMT deficiency – Features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. *Neurology*, 67, pp. 480-484.

Mercimek-Mahmutoglu, S., Connolly, M., Poskitt, K., et al. (2010). Treatment of intractable epilepsy in a female with SLC6A8 deficiency. *Mol. Genet. Metab.*, vol 101, pp. 409-412

Nasrallah, F., Feki, M. e Kaabachi, N. (2010). Creatine and Creatine Deficiency Syndromes: Biochemical and Clinical Aspects. *Pediatr. Neurol.*, vol. 42, pp. 163-171.

Salomons, G., van Dooren, S., Verhoeven, N., et al. (2001). X-Linked Creatine-Transporter Gene (SLC6A8) Defect: A New Creatine-Deficiency Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 68, pp. 1497-1500.

Salomons, G., van Dooren, S., Verhoeven, N., et al. (2003). X-linked creatine transporter defect: An overview. *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 26, pp. 309-318.

Schulze, A., Mayatepek, E., Rating e D., Bremer, H. (1996). Sakaguchi reaction: a useful method for screening guanidinoacetate-methyltransferase deficiency. *J. Inher. Metab. Dis.*, vol. 19, pp 706.

Schulze, A., Hess, T., Wevers, R., et al. (1997). Creatine deficiency syndrome caused by guanidinoacetate methyltransferase deficiency: Diagnostic tool for a new inborn error of metabolism. *J. Pediatr.*, vol. 131, pp. 626-31.

Schulze, A., Mayatepek, E., Bachert, P., et al. (1997). Therapeutic trial of arginine restriction in creatine deficiency syndrome. *European J. Pediatr.*, vol. 157, pp. 606-607.

Schulze, A., Ebinger, F., Rating, D. e Mayatepek, E. (2001). Improving treatment of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: reduction of guanidinoacetic acid in body fluids by arginine restriction and ornithine supplementation. *Mol. Genet. Metab.*, vol. 74, pp. 413-9.

Schulze, A. (2003). Creatine deficiency syndromes. *Mol. and Cel. Biochem.*, vol. 244, pp. 143-150.

- Schulze, A.**, Hoffmann, G., Bachert, P., et al. (2006). Presymptomatic treatment of neonatal guanidinoacetate methyltransferase deficiency. *Neurology*, vol. 67, pp.719-21.
- Sparrow, S.**, Balla, D., Cicchetti D. (1984). Vineland Adaptive Behaviour Scales: Interview Edition, Survey form. *Circle pines, MN: American Guidance Service*.
- Spiegel, E.**, Colman R. e Patterson D. (2006). Adenylosuccinate lyase deficiency. *Mol. Genet. Metab.*, 89:19–31.
- Stöckler, S.**, Holzbach, U Hanefeld, F., et al. (1994). Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr. Res.*, vol. 36, pp. 409-13.
- Stöckler, S.** (1997). Creatine deficiency syndromes: A new perspective on metabolic disorders and diagnostic challenge. *J. Pediatr.*, vol. 131, pp. 510-1.
- Stromberger, C.**, Bodamer, O. e Stöckler-Ipsiroglu, S. (2003). Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 26, pp. 299-308.
- Sykut-Cegielska, J.**, Gradowska, W., Mercimek-Mahmutoglu, S., et al. (2004). Biochemical and clinical characteristics of creatine deficiency syndromes. *Quarterly*, vol. 51, pp. 875-882.
- Wechsler, D.** (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III): Administration and scoring manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wyss, M.** e Kaddurah-Daoukand, R. (2000). Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.*, vol. 80, pp. 1107-1213.

ANEXO I

Tabela I – Dados clínicos dos cinco sujeitos com deficiência da GAMT

		B.A.C.O. (1)	H.F.C.F. (2)	A.L.C.F (3)	P.J.G.C. (4)	E.M.G.C. (5)
Idade actual/sexo		18 A / F	27 A / M	24 A / M	29 A / M	24 A / M
Idade 1ª Consulta/MC		28m AL	30 m Epilepsia AGD	30 m Epilepsia AGD	12 m AGD	36 m AL
Antecedentes Pré e Perinatais	G P/IG Tipo de parto PN	G1P1/37S Eutócico Normal	G1P1/34S Distócico Normal	G2P2/40S Eutócico Normal	G1P1/41S Eutócico Normal	G2P2/ N/A Eutócico Normal
	IA 1º/5ºmin	N/A	9/8	9/7	N/A	N/A
Antedentes Familiares		Mãe: problemas de aprendizagem e meio irmão (materno):AL	Irmão de 3	Irmão de 2	Irmão de 5	Irmão de 4
Aquisições NeuroDesenvolvimento	Sentar sem apoio	N/A	8 m	8m	20m	N/A
	Marcha independente	12m	15m	18m	22m	N/A
	1ªs palavras com significado	18m	12m	N/A	N/A	N/A
Aval.Func.	CAC	43	N/A	N/A	N/A	N/A
	QDG	43*	38*	44*	33*	40*
Exame Neurológico / Epilepsia		Normal/Não	Normal/Sim	Ataxia/Sim	Normal/Sim	Normal/Sim
Autismo/Tipo		Não	Não	Sim-Típico	Sim-Típico	Não
Medicação		Creatina Ornitina Restrição de arginina	Creatina Valproato de sódio	Creatina Valproato de sódio Clonazepam	Creatina Valproato de sódio	Creatina Valproato de sódio Clonazepam

A - anos; **Aval.Func.** – Avaliação Funcional; **AGD** – Atraso Global de Desenvolvimento; **AL** – Atraso de linguagem; **CAC** – Comportamento Adaptativo Composto; **IG**-idade gestacional; **F** – feminino; **G** – Gestação; **IA** – Índice de Apgar; **M** – masculino; **m** - meses; **MC** – Motivo de Consulta; **N/A** – Dado não avaliado; **P** – Parto; **PN** - Pósneonatal; **QDG***- Quociente Desenvolvimento global (Escala de Griffiths); **QDG****- Quociente Desenvolvimento Global (Escala de Growing Skills II); **S** – Semanas; **1ªs p** – primeiras palavras

ANEXO II

Tabela II – Dados laboratoriais dos cinco sujeitos com deficiência de GAMT

		B.A.C.O. (1)	H.F.C.F. (2)			A.L.C.F. (3)			P.J.G.C. (4)			E.M.G.C. (5)	
EEG		Traçado irregular, sem actividade paroxística	Foco irritativo fronto-temporal direito			Foco irritativo com actividade paroxística fronto-temporal esquerda			Distúrbio generalizado com componente irritativa			Traçado irregular, sem actividade paroxística	
Cariótipo		46,XX	46,XY			46,XY			46,XY			46,XY	
Sínd. X-Frágil		Negativo	Negativo			Negativo			Negativo			Negativo	
AA/AO		Normal	Alterações inespecíficas			Alterações inespecíficas			Alterações inespecíficas			Alterações inespecíficas	
Urina	Ano	2005	1993	2003	2004*	2003	2004*	2005*	1992	2003	2004*	2003	2004*
	Cr (1432-5952 mmol/L)	129 (↓)	338 (↓)	366 (↓)	32216 (↑)	456 (↓)	19830 (↑)	27525 (↑)	686 (↓)	337 (↓)	48526 (↑)	462 (↓)	24196 (↑)
	Crn (5-19,5 mmol/L)	N/A	1,6 (↓)	9,4	5,8	7	7,2	11,8	4,8 (↓)	4,5 (↓)	10,3	5	3,9 (↓)
	Ratio (0,04-0,56 mmol/mmol/Crn)	N/A	0,21	0,04	5,55 (↑)	0,7 (↑)	2,7 (↑)	2,33 (↑)	0,1	0,07	4,71 (↑)	0,09	6,2 (↑)
	GAA (18-130 mmol/mmol creatinina)	911 (↑)	1102 (↑)	406 (↑)	425 (↑)	827 (↑)	372 (↑)	653 (↑)	764 (↑)	423 (↑)	339 (↑)	546 (↑)	316 (↑)
EC	RMN / TAC	Normal	Normal			Atrofia cortical e subcortical			Normal (TAC)			Normal	
	RMCE	N/A	Diminuição do pico cerebral de creatina			Diminuição do pico cerebral de creatina			N/A			Diminuição do pico cerebral de creatina	
	Actividade GAMT	N/A	0			5,2			0			5,6	
Estudo gene GAMT		c.59G>C / c.521G>A	c.59G>C / c.59G>C			c.59G>C / c.59G>C			c.59G>C / c.59G>C			c.59G>C / c.59G>C	

AA – Aminoácidos; **Actividade GAMT** – 60-243 pmol/h/mg de proteína; **AO** – Ácidos orgânicos; **Cr** – Creatina ; **Crn** – Creatinina; **EC** – Exames complementares; **EEG** – Electroencefalograma; **GAA** – ácido gunidinoacético; **N/A** – Dado não avaliado; **Ratio** – relação Cr / Crn; **RMCE** - Ressonância Magnética Cranioencefálica protónica com Espectroscopia; **RMN** – Ressonância Magnética; **Sínd. X-Frágil** – Síndrome X-Frágil; **TAC** – Tomografia Axial Computorizada * - Após terapêutica

ANEXO III

Tabela III – Dados clínicos dos sete sujeitos com deficiência do transportador de creatina

		M.A.L. (6)	A.A.L. (7)	T.M.C.L. (8)	M.L.R.(9)	V.S.V. (10)	G.V.S. (11)	G.S.F. (12)
Idade actual/sexo		20 A / M	20 A / M	38 A / F	4 A / F	9 A / M	8 A / M	2 A / M
Idade 1ª Consulta/MC		15 m AGD	15 m AGD	N/A	N/A	5 A Def. Interação	12m AGD	12 m AGD
Antecedentes Pré e Perinatais	G P/ IG Tipo de parto PN	G1P1/39S Eutócico ACIU	G1P2/39S Eutócico ACIU	N/A	G3P4/40S Distócico Normal	G1P1/37S Eutócico Normal	G3P3/35S Eutócico Normal	G1P1/40S Distócico Normal
	IA 1º/5ºmin	9/10	9/10	N/A	N/A	9/10	9/10	5/9 Reanimação com máscara
Antedentes Familiares		Gémeo de 7; filho de 8	Gémeo de 6; filho de 8	Mãe de 6, 7 e 8	Meia – irmã materna de 6 e 7; filho de 8	Mãe portadora assintomática da mutação	Sem interesse clínico	Tia avó materna com défice intelectual
Aquisições NeuroDesenvolv- imento	Sentar sem apoio	N/A	N/A	N/A	N/A	9m	8m	9m
	Marcha independente	24m	24m	N/A	24m	18m	24m	23m
	1ªs palavras com significado	N/A	N/A	N/A	N/A	12m	30m	21m
Aval.Func.	CAC	23	23	N/A	N/A	66	39	59
	QDG / QI	N/A	N/A	61(QI)	56**	69*	24*	N/A
Exame Neurológico / Epilepsia		Normal/ Não	Normal/ Não	Normal/ Não	Normal/ Não	Normal/Não	Ataxia/Não	Ataxia/Não
Autismo/Tipo		Não	Não	N/A	Não	Sim - Atípico	Sim - Atípico	Sim - Atípico
Medicação		Não	Não	Não	Creatina Arginina Glicina	Creatina Arginina	Não	Não
<p>A - anos; ACIU – Atraso de crescimento intrauterino; Aval.Func. – Avaliação Funcional; AGD – Atraso Global de Desenvolvimento; CAC – Comportamento Adaptativo Composto (Escala de Vineland); IG-idade gestacional; F – feminino; G – Gestação; IA – Índice de Apgar; M – masculino; m - meses; MC – Motivo de Consulta; N/A – Dado não avaliado; P – Parto; PN - Pósneonatal; QDG*- Quociente Desenvolvimento global (Escala de Griffiths); QDG**- Quociente Desenvolvimento Global (Escala de Growing Skills II); QI – Quociente de Inteligência (WAIS III) S – Semanas; 1ªs p – primeiras palavras</p>								

ANEXO IV

Tabela IV – Dados laboratoriais dos sete sujeitos com deficiência do transportador de creatina

		M.A.L. (6)	A.A.L. (7)	T.M.C.L (8)	M.L.R. (9)	V.S.V. (10)	G.V.S. (11)	G.S.F. (12)	
EEG		Normal	Normal	N/A	N/A	N/A	Normal	N/A	
Cariótipo		46,XY	46,XY	N/A	N/A	46,XY	46,XY	46,XY	
Sínd. X-Frágil		Negativo	Negativo	N/A	N/A	Negativo	Negativo	Negativo	
AA/AO		Normais	Normais	N/A	N/A	Normais	Normais	Normais	
Urina	Ano	2006	2006	N/A	N/A	2010	2009*	2009	2010
	Cr (1432-5952 mmol/L)	N/A	N/A	N/A	2131	2233	27807 (↑)	3901	7973 (↑)
	Crn (5-19,5 mmol/L)	2,2 (↓)	1,84 (↓)	N/A	3,4 (↓)	1,2 (↓)	3,6 (↓)	0,7 (↓)	1,9 (↓)
	Ratio (0,04-0,56 mmol/mmol/Crn)	2,24 (↑)	1,84 (↑)	N/A	0,63 (↑)	1,86 (↑)	7,72 (↑)	5,57 (↑)	4,2 (↑)
	GAA (18-130 mmol/mmol creatinina)	42	40	N/A	40	69	269 (↑)	140 (↑)	103
EC	RMN	Hipoplasia do corpo caloso	Hipoplasia do corpo caloso	N/A	Normal	Hipoplasia do corpo caloso	Normal	Normal	
	RMCE	Ausência do pico de creatina cerebral	N/A	N/A	Ausência do pico de creatina cerebral	Ausência do pico de creatina cerebral	Ausência do pico de creatina cerebral	Diminuição do pico de creatina cerebral	
Estudo Gene SLC6A8		c.1456C>T	c.1456C>T	c.1456C>T	c.1456C>T	c.1661>T	c.321_323delCTT	Em curso	
<p>AA – Aminoácidos; Atividade GAMT – 60-243 pmol/h/mg de proteína; AO – Ácidos orgânicos; Cr – Creatina ; Crn – Creatinina; EC – Exames complementares; EEG – Electroencefalograma; GAA – ácido guanidinoacético; N/A – Dado não avaliado; Ratio Ratio – relação Cr / Crn; RMCE - Ressonância Magnética Cranioencefálica protônica com Espectroscopia; RMN – Ressonância Magnética; Sínd. X-Frágil – Síndrome X-Frágil; * - Após terapêutica</p>									