

# Síndromes de Deficiencia de Creatina

**Dr. Niels A. F. Suldrup**  
**Especialista en Química Clínica. Orientación**  
**Metabopatías.**  
**Jefe Departamento de Metabopatías.**  
**IACA Laboratorios SA**  
**Metabopatias@iaca.com.ar**

Los Síndromes de Deficiencia de Creatina son un nuevo grupo de patologías producidos por errores congénitos del metabolismo, que involucran a dos enzimas y a un transportador, la Arginina:Glicina Amidinotransferasa, la Guanidinoacetato Metiltransferasa y al Transportador Transmembrana de Creatina (CRTR), este último se halla codificado en el cromosoma X.

El común denominador de estas deficiencias es la depleción de creatina a nivel cerebral, que se demuestra in vivo a través del estudio de imágenes de resonancia magnética protónica con espectrometría.

Los signos más comunes en los síndromes de déficit de creatina son: el retraso mental inexplicado, epilepsia, trastornos en el habla y signos del espectro autista.

Existen muchas publicaciones sobre la importancia de la creatina en el metabolismo de la energía en diversos tejidos y de los sistemas de transporte.

La concentración de creatinina, su producto metabólico final, es usada, en plasma y en orina como indicador de la función renal desde hace mucho tiempo. Sin embargo, el significado de concentraciones bajas de creatinina (inferiores al rango de referencia) comienza a tomar valor como marcador de patología, con el descubrimiento del primer defecto metabólico heredable de la biosíntesis de creatina reportado por Stöckler en el año 1994.

La creatina es una molécula esencial que tiene un importante rol en el almacenamiento y transmisión de energía ligada a enlaces fosfato y también en el mantenimiento de la homeostasis del ATP a nivel celular en los tejidos que poseen una gran demanda energética, tales como músculo, cerebro, corazón y testículo.

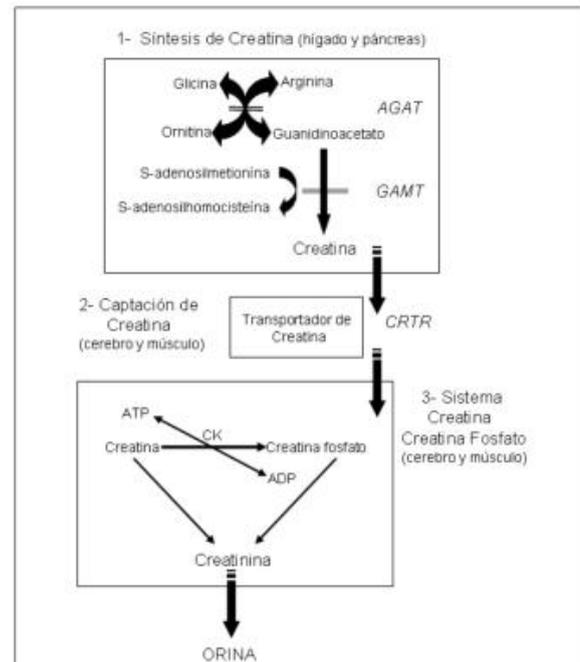
También se le atribuye un papel importante en el crecimiento neuronal y un efecto protector frente a la apoptosis celular.

El 50% de los requerimientos diarios de creatina de nuestro organismo se obtiene a través de los alimentos

(carne y pescado) y el resto se produce a través de la síntesis endógena.

En los seres humanos, la creatina se sintetiza principalmente en el hígado, en el páncreas y en menor medida, en los riñones. Se produce a partir de los aminoácidos glicina y arginina, mediante un proceso que involucra a dos reacciones catalizadas por las enzimas arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT) y Guanidinoacetato Metiltransferasa (GAMT). Luego es transportada a través de la circulación sanguínea y su almacenamiento se lleva a cabo mediante un proceso de transporte activo en los principales órganos blanco específicos. (Figura 1). Esta proteína transportadora de creatina es, también, la que permite el cruce de la barrera hematoencefálica. Se ha demostrado en mamíferos que la creatina se halla en una concentración de 4 a 20 veces superior en el cerebro que en sus órganos de síntesis.

**Fig.1:** Ruta metabólica de la síntesis de creatina y su utilización.



Dentro de la célula, la enzima creatinkinasa (CK) interviene en la fosforilación de la creatina para formar



creatinafosfato. Ésta al interaccionar con el ADP (adenosindifosfato) forma ATP (adenosintrifosfato) que actúa a manera de reserva de energía.

La cantidad de creatina excretada por orina, es proporcional al pool de creatina corporal total.

Por último, tanto la creatina como la creatinafosfato son convertidas en creatinina por medio de un proceso no enzimático y también es eliminada por orina.

Los síndromes de deficiencia de creatina cerebral son causados por mutaciones que afectan a las enzimas participantes de su biosíntesis o bien a su transportador específico. Ambas deficiencias enzimáticas son enfermedades hereditarias autosómicas recesivas, mientras que los defectos de la proteína transportadora se presentan como herencia ligada al cromosoma X.

### **Deficiencia de Guanidinoacetato Metiltransferasa**

La enzima guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) es la que cataliza la segunda reacción en la síntesis de la creatina a partir del guanidinoacetato utilizando S-adenosilmetionina como dador de grupos metilo.

El primero en reportar esta deficiencia fue Stöckler en el año 1994 en un niño de 22 meses de edad que presentaba hipotonía, ataxia y temblores. La excreción de creatinina era extremadamente baja así como también la concentración de creatina plasmática.

Los síntomas clínicos y las anomalías bioquímicas mejoraron notablemente luego de la administración oral de creatina monohidrato. Estas observaciones sugirieron un defecto en la biosíntesis de creatina a nivel de la actividad de la GAMT.

Más adelante, Schulze en 1997, reportó el caso de una niña de 3 años que desde los 14 meses de edad presentaba un cuadro de epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales y ataxia. La resonancia magnética demostró un marcado retraso en la mielinización.

La creatinina plasmática tenía valores sobre el límite inferior, la excreción de creatinina urinaria en 24 horas estaba muy disminuida mientras que se encontraba notablemente elevada la concentración de ácido guanidinoacético (GAA). Estos hallazgos se correlacionaron con los valores obtenidos para los mismos parámetros en el líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que se propone que, las determinaciones de creatina, creatinina y guanidinoacetato, tanto en orina como en LCR, constituyen un método confiable de diagnóstico para la deficiencia de GAMT.

En el año 2005, Coldeira Araujo, investigó a 180 pacientes internados con severas discapacidades mentales. De éstos, cinco pacientes, con edades que variaban entre los 8 y los 29 años, fueron identificados como deficientes de GAMT. Todos estos pacientes mostraron un desarrollo psicomotor adecuado durante el primer año de vida, luego del cual desarrollaron un retraso mental profundo. Tres pacientes tenían convulsiones y cuatro presentaban graves trastornos en el habla.

De esta manera, concluyó que la deficiencia de GAMT en adultos está asociada al retraso mental severo y un desarrollo en el habla muy limitado o ausente.

### **Déficit de transportador de creatina**

La Creatina tiene un rol clave en el metabolismo energético celular y se encuentra en altas concentraciones en las células metabólicamente activas tales como las células del músculo esquelético y las neuronas.

Éstas y otra gran variedad de células toman la Creatina del líquido extracelular por medio de un transportador específico de creatina, el cual es Na-Cl dependiente y está codificado en el gen crt. Varias mutaciones han sido descritas en humanos. Estos pacientes presentan hipotonía, retraso en el desarrollo, retardo en el lenguaje y epilepsia. Estos signos se acompañan por la ausencia de creatina a nivel cerebral y altas concentraciones en plasma y orina.

En el año 2001, Salomons, reportó el caso de un paciente varón con retraso en el desarrollo e hipotonía. Las imágenes de la resonancia magnética protónica con espectroscopía (H-MRSI) demostraron la ausencia de la señal de creatina en todo el cerebro, sin embargo, las concentraciones de creatina en sangre y orina estaban elevadas mientras que el ácido guanidinoacético estaba dentro los valores normales.

Bizzi, en el año 2002, describió a un niño con severos trastornos neurológicos y de conducta, con un notable retraso en el habla. Como en el caso presentado por Salomons, la H-MRSI demostró ausencia de creatina a nivel cerebral y observó que esta anomalía no se corregía mediante la suplementación de creatina oral.

También en el 2002, Hahn, describe a una familia de 10 hijos en la cual 5 varones presentaban retraso mental y convulsiones. Dos hermanas tenían deterioro cognitivo moderado. En los varones afectados, los niveles de excreción urinaria de creatina y creatinina estaban incrementados, mientras que la captación de creatina en cultivo de fibroblastos estaba muy disminuida.

Schaffino, en el 2005, reportó un paciente con retraso en el crecimiento, deterioro mental, falta de desarrollo del habla y mediante el análisis genético confirmó que los trastornos que presentaba el paciente era una deficiencia de creatina ligada al cromosoma X.

En el 2006, Clark identifica 4 mutaciones patogénicas y 2 posibles patogénicas en el gen SCL6A8 ( o crt) en 6 de 478 varones con retraso mental ligado a X, lo que daría una frecuencia aproximada al 1%. Trabajos similares de otros grupos hacen una estimación para la incidencia de esta patología mayor al 2 % de los casos de retraso mental ligado a X.

Se han reportado más de 18 mutaciones en el gen SCL6A8, por lo que se sugiere la determinación de creatina, creatinina y ácido guanidinoacético urinarios para, en caso de una sospecha, focalizar la investigación del déficit de transportador de creatina.

### **Deficiencia de Arginina:Glicina Amidinotransferasa**

La deficiencia de arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT) fue el tercer error congénito del metabolismo descrito en humanos para los síndromes de déficit de creatina. La enzima AGAT cataliza la primera de las dos reacciones de la biosíntesis de la creatina, transfiriendo el grupo amidino de la arginina a la glicina para producir ornitina y guanidinoacetato, el precursor inmediato de la creatina.

El gen correspondiente a la AGAT en humanos se encuentra localizado en el cromosoma 15q15.3 y su secuencia ya ha sido identificada.

En estos pacientes, la deficiente producción de guanidinoacetato se ve reflejada en concentraciones extremadamente bajas en plasma y orina; por lo tanto, la determinación de guanidinoacetato representa una herramienta importante para la identificación.

Por el contrario, no ocurre una acumulación significativamente importante de glicina y arginina, que son los sustratos de esta enzima, ya que éstos se metabolizan por otras rutas alternativas. Por lo tanto la determinación de estos aminoácidos no es útil para la identificación y diagnóstico de estos pacientes.

Item describió esta deficiencia por primera vez en el año 2001, en dos hermanas de 4 y 6 años que presentaban retraso mental y una deficiencia severa de creatina a nivel cerebral y que revertía mediante la administración oral de creatina. Las concentraciones de guanidinoacetato urinario eran muy bajas. Ambos padres eran heterocigotas para la mutación encontrada en el gen de la AGAT y demostraron una actividad enzimática intermedia.

## Conclusiones

Si bien las manifestaciones clínicas de las deficiencias de creatina a nivel cerebral pueden ser muy heterogéneas, algunos parámetros específicos de laboratorio, como los valores de creatina, guanidinoacetato y creatinina en diversos fluidos biológicos están alterados en todos los pacientes y, además, resultan útiles para la identificación del proceso bloqueado, ya sea en la síntesis como en el transporte de creatina y distinguir entre estas tres entidades. (Cuadro I) También en este tipo de pacientes han sido reportados valores aumentados de amonio y ácido úrico.

**Cuadro I:** Clasificación de las patologías de déficit de creatina mediante el análisis de los resultados de las concentraciones de los parámetros en orina o LCR

	Déficit de Arg:Gly Amidinotransferasa	Déficit de GA Metiltransferasa	Déficit de Transportador de Creatina
Creatinina	Disminuida	Disminuida	Aumentada
Creatina	Disminuida	Disminuida	Aumentada o normal
Guanidinoacetato	Disminuida	Aumentada	Normal

Es conveniente hacer resaltar que ambos trastornos enzimáticos, como consecuencia a la baja eliminación de creatinina (Tabla I), la excreción de todos los metabolitos cuyas concentraciones son corregidas a creatinina, parecen estar elevados.

**Tabla I:** Valores de creatinina hallados en diversos fluidos biológicos en pacientes con déficit en la síntesis de creatina.

Creatinina	Pacientes AGAT o GAMT	Controles Normales
Excreción en 24 horas	9 -12 umol/kg/día	71-177 umol/Kg/día
Orina al azar	1060 - 2060 umol/L	1800 - 6400 umol/L
Conc. Plasmática	3.3 - 7.0 umol/L	18 - 25 umol/L
Conc. en LCR	< 1.0 umol/L	29 - 40.5 umol/L

El guanidinoacetato se encuentra en valores elevados en la deficiencia de GAMT y disminuido en la deficiencia de AGAT. En la deficiencia del transportador los niveles de ácido guanidinacético permanecen normales mientras que se puede demostrar un aumento de creatina y creatinina en plasma y orina.

Las patologías ocasionadas por ambos defectos enzimáticos (AGAT y GAMT) son tratables mediante la suplementación oral de creatina, mientras que los defectos en el transportador no responden a este tratamiento.

La posibilidad de diagnosticar patologías relacionadas con el déficit de creatina debería ser evaluada en todos los niños afectados por un retraso mental inexplicado, epilepsia, signos del espectro autista y dificultades en el habla.

## Bibliografía

- Ohtsuki S, Tachicawa M, Takanaga H, Shimizu H, Watanabe M, Ken-ichi H Terasaki T: The blood-brain barrier creatine transporter is a major pathway for supplying creatine to the brain. *J cereb blood flow metab.* 22: 1327-1335, 2002
- Hahn K, Salomons G, Tackels-Horne D, Wood T, Taylor H, Schroer R, Lubs H, Jacobs C, Olson R: X-linked mental retardation with seizures and carrier manifestations is caused by a mutation in the creatine-transporter gene (SCL6A8) located in Xq28. *Am. J. Hum. Genet.* 70:1349-1356, 2002
- Rosenberg, E. H.; Almeida, L. S.; Kleefstra, T.; deGrauw, R. S.; Yntema, H. G.; Bahi, N.; Moraine, C.; Ropers, H.-H.; Fryns, J.-P.; deGrauw, T. J.; Jakobs, C.; Salomons, G. S.: High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 75: 97-105, 2004.
- Speer O, Neukomm L, Murphy R, Zanolla E, Schlittner U, Henry H, Snow R, Wallimann T: Creatine transporters: a reappraisal. *Mol Cell Biochem* 256:407-424, 2004



- 5.- Salomons G, van Dooren S, Verhoeven N, Cecil K, Ball W, Degrauw T, Jakobs C: X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 68: 1497-1500, 2001.
- 6.- Stockler S, Isbrandt D, Hanefeld F, Schmidt B, von Figura K: Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man. *Am. J. Hum. Genet.* 58: 914-922, 1996.
- 7.- Item C, Stockler-Ipsiroglu S, Stromberger C, Muhl A., Alessandri M, Bianchi M, Tosetti M, Fornai F, Cioni G: Arginine: glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am. J. Hum. Genet.* 69: 1127-1133, 2001.
- 8.- von Figura K, Hanefeld F, Isbrandt D, Stöckler-Ipsiroglu S  
Guanidinoacetate methyltransferase deficiency. In: Scriver, Beaudet, , Sly Valle (eds). *The metabolic & molecular bases of inherited disease.* 8<sup>a</sup> ed. Mc Grow Hill, New York, Ch 84, 1897 1908
- 9.- Valongo C, Cardoso M, Domingues P, Almeida L, Verhoeven N, Salomons G, Jacobs C, Vilarinho L Age related reference values for urine creatine and guanidinoacetic acid concentration in children and adolescents by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin chim Acta* 348: 155-161, 2004
- 10.- Carducci C, Birarelli M, Leuzzi V, Carducci C, Battini R, Cioni G, Antonozzi I: 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* 48:1772-1778, 2002
- 11.- Rosemberg E, Almeida L, Kleefstra T, deGrauw R, Yntema H, Bahi N, Moraine C, Ropers H, Fryns J, deGrauw T, Jakobs C, Salomons G: High prevalence of SCL6A8 deficiency in X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 75:97 105, 2004
- 12.- Bianchi, M. C.; Tosetti, M.; Fornai, F.; Alessandri, M. G.; Cipriani, P.; De Vito, G.; Canapicchi, R. : Reversible brain creatine deficiency in two sisters with normal blood creatine level. *Ann. Neurol.* 47: 511-513, 2000.
- 13.-Schulze A, Hoffmann G, Bachert P, Kirsch S, Salomons G, Verhoeven N, Mayatepek E: Presymptomatic treatment of neonatal guanidinoacetate methyltransferase deficiency. *Neurology.* 67(4):719-721, August 22, 2006.
- 14.- Leuzzi V, Bianchi M, Tosetti M, Carducci C, Cerquiglino A, Cioni G, Antonozzi I: Brain creatine depletion: Guanidinoacetate methyltransferase deficiency (improving with creatine supplementation). *Neurology.* 55(9):1407-1409, November 14, 2000.
- 15.- Mercimek-Mahmutoglu S, Stoeckler-Ipsiroglu S, Adami A, Appleton R, Araujo Caldeira . Duran M, Ensenauer R, Fernandez-Alvarez E, Garcia P, Grolik C, Item C, Leuzzi V, Marquardt I, Muhl A, Saelke-Kellermann R, Salomons G, Schulze A, Surtees R, van der Knaap M, Vasconcelos R, Verhoeven N, Vilarinho L, Wilichowski E, Jakobs C: GAMT deficiency: Features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. *Neurology.* 67(3):480-484, August 8, 2006.
- 16 .- F L Raymond F: X linked mental retardation: a clinical guide *J. Med. Genet.*43:193-200,2006.

