



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Arcispedale S. Maria Nuova

Dipartimento Ostetrico, Ginecologico e Pediatrico

Neuropsichiatria Infantile

Dott. Elvio Della Giustina - Direttore

WORKSHOP

I DIFETTI DEL METABOLISMO DELLA CREATINA



REGGIO EMILIA, 8 NOVEMBRE 2008

*Palazzo Rocca Saporiti
Viale Murri, 7*

Introduzione del tema

Dr.ssa Antonella Pini

Neuropsichiatria Infantile
Ospedale Maggiore
Bologna

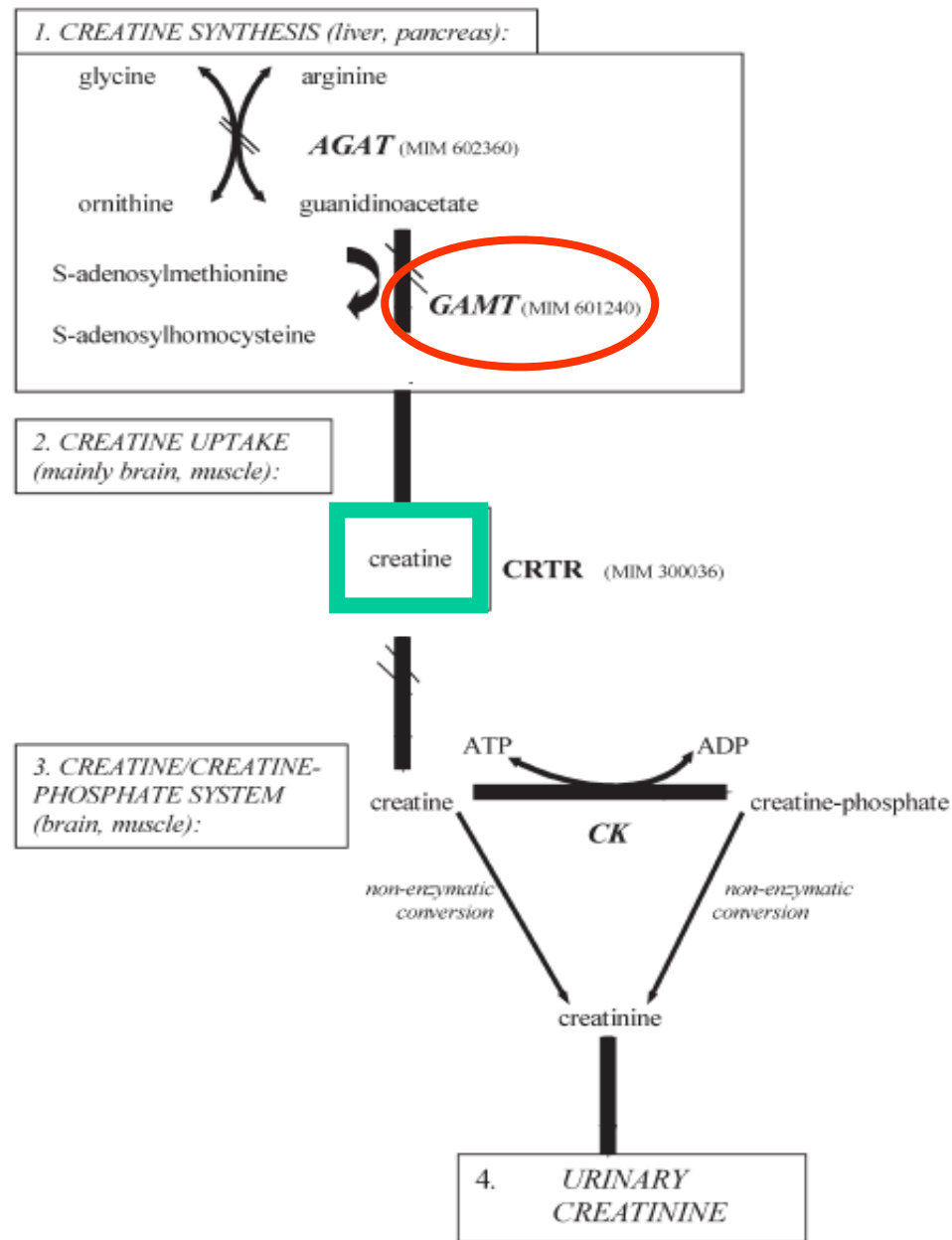


Figure 1. Metabolic pathway of creatine/phosphocreatine.

Creatine Deficiency in the Brain: A New, Treatable Inborn Error of Metabolism

S. STÖCKLER, U. HOLZBACH, F. HANEFELD, I. MARQUARDT, G. HELMS,
M. REQUART, W. HÄNICKE, AND J. FRAHM

*Kinderklinik, Universität Göttingen, Germany [S.S., U.H., F.H.]; Kinderklinik, Städtische
Kliniken Oldenburg, Germany [I.M.]; Biomedizinische NMR Forschungs GmbH,
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen, Germany [G.H., M.R., W.H., J.F.]*

Pediatric Research, 1994

DATI CLINICI:

- Arresto dello sviluppo psicomotorio a 5 mesi
- A 22 mesi ipotonia, movimenti AASS emiballici-distonici, incoordinazione della deglutizione e vomiti frequenti, “head drop”, non mantiene posizione seduta autonoma né rotola
- Circonferenza cranica, udito e visione nella norma
- No organomegalia

INDAGINI:

- **RM encefalo:** alterazioni bilaterali dei globi pallidi
- **Sangue:** ↑ ammonio, ornitina;
↓ arginina (plasma), creatinina (siero)
- **Urina:** ↑ acido orotico, acidi dicarbossilici;
↓ creatinina
- altri AA plasmatici ed urinari normali → **esclusi difetti del ciclo dell'urea**
- livelli di ossidazione di acido miristico e palmitico in fibroblasti normali → **esclusi difetti di ossidazione acidi grassi**
- Attività della catena respiratoria mitocondriale e di PDH in muscolo normale → **esclusi difetti a questo livello**

SPETTROSCOPIA PROTONICA :

- Deficit completo di creatina in sostanza grigia e bianca, gangli basali e cervelletto
- Riscontro di nuovo “picco” riconosciuto poi come guanidinoacetato (GAA)

SPETTROSCOPIA del FOSFORO:

- Risultati sovrapponibili alla protonica
- Riscontro di nuovo “picco” riconosciuto poi come GAA-fosfato

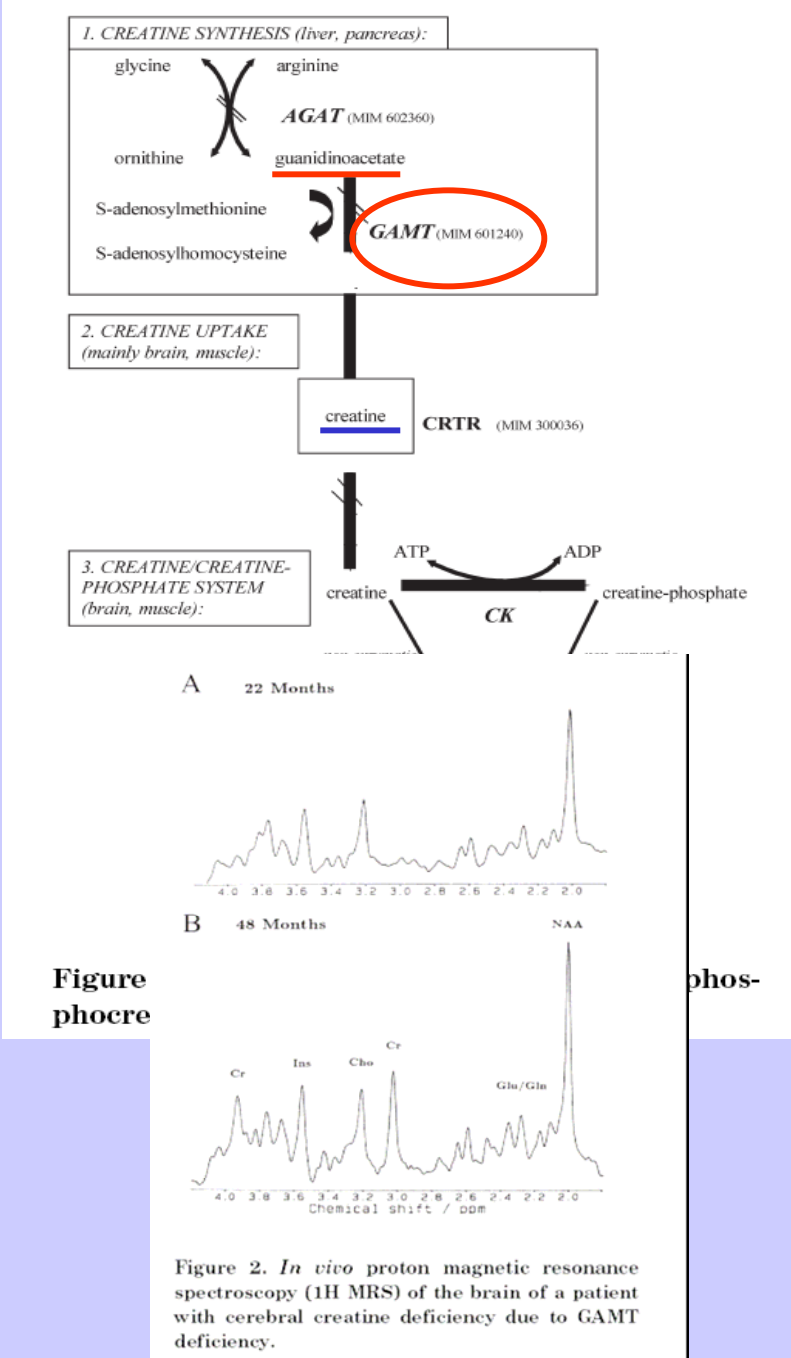


Figure 2. *In vivo* proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) of the brain of a patient with cerebral creatine deficiency due to GAMT deficiency.

FOLLOW UP :

Creatina-monoidrato →

- Miglioramento del tono muscolare e dei sintomi extrapiramidali; migliore lo stato di allerta, aggancio e inseguimento visivo, afferramento e manipolazione di oggetti, inizio di rotolamento e “striscio”.
- EEG: attività di fondo theta
- RM encefalo: diminuzione dell’alterazione di segnale dai globi pallidi
- Creatinina sierica ed urinaria, acido orotico ed ornitina sierica normalizzate

1996-1997 altri casi descritti con ritardo psicomotorio grave, ipotonia o ipertonia, alterazioni comportamentali atassia o disturbo del movimento di tipo distonico, epilessia (“crisi GM e assenze”), myoclonic jerks

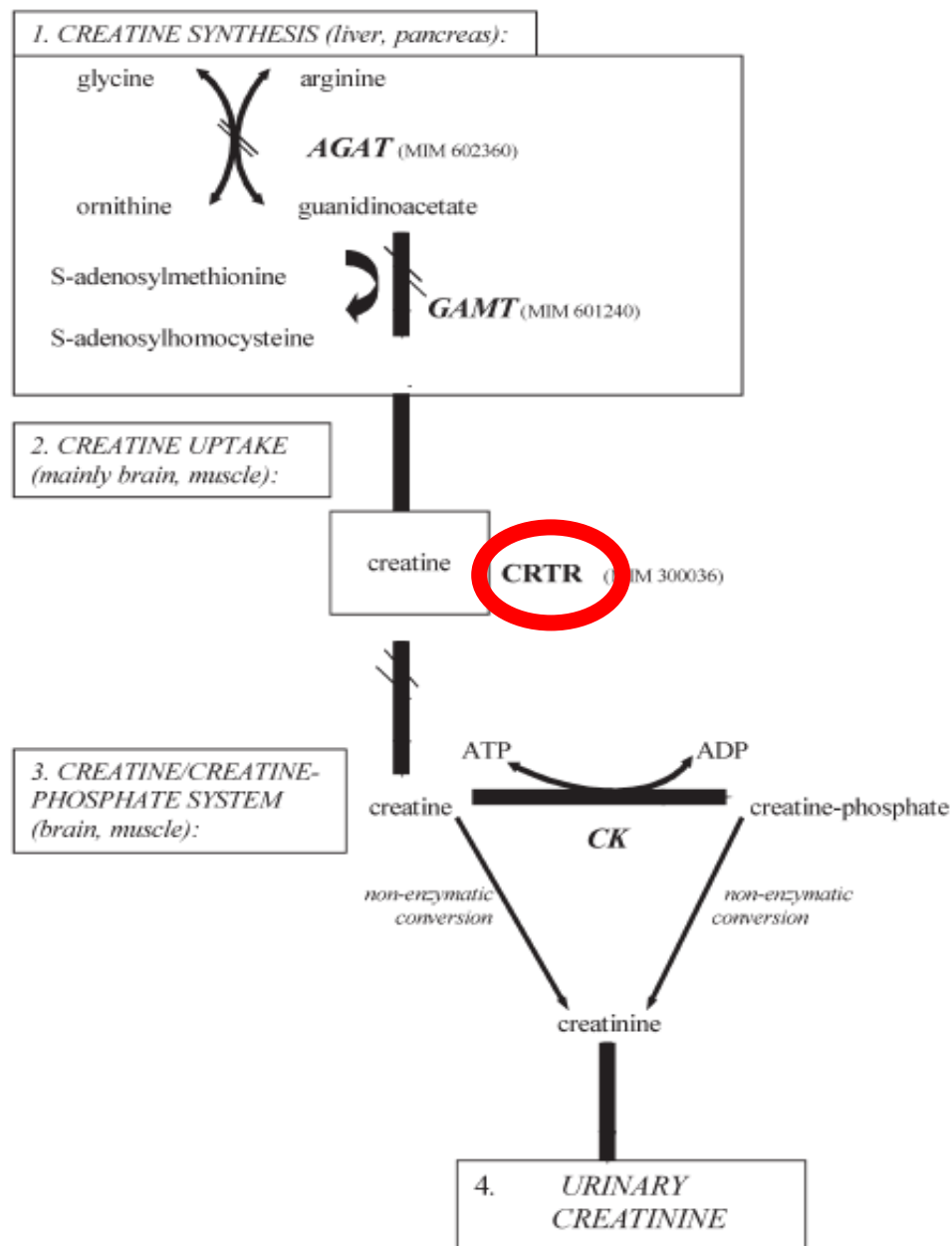


Figure 1. Metabolic pathway of creatine/phosphocreatine.

X-Linked Creatine-Transporter Gene (*SLC6A8*) Defect: A New Creatine-Deficiency Syndrome

Gajja S. Salomons,¹ Silvy J. M. van Dooren,¹ Nanda M. Verhoeven,¹ Kim M. Cecil,²
William S. Ball,² Ton J. Degrauw,³ and Cornelis Jakobs¹

¹Department of Clinical Chemistry, Metabolic Unit, VU Medical Center, Amsterdam; and Divisions of ²Radiology, the Imaging Research Center, and ³Neurology, Children's Hospital Medical Center, and the University of Cincinnati, Ohio

American Journal of Human Genetics, 2001

DATI CLINICI:

- Familiarità positiva in linea materna per disturbi di apprendimento (madre e nonna materna) e ritardo mentale grave (zio materno)
- Maschio, lieve ritardo mentale a 6 aa di vita
- Grave ritardo di linguaggio

INDAGINI:

- **Spettroscopia protonica a RM:** assenza quasi completa di creatina
- **GAA** normale in sangue e urine → **escluso deficit di GAMT**
- **Creatina elevata in urine**

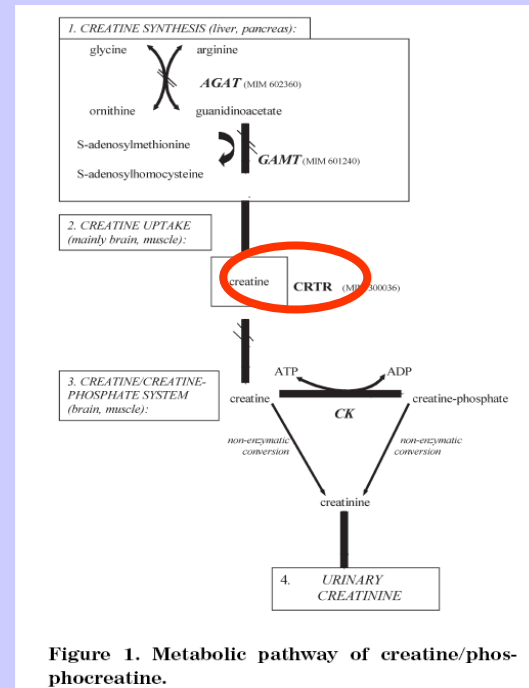


Figure 1. Metabolic pathway of creatine/phosphocreatine.

**Trattamento con creatina monoidrato →
nessun cambiamento clinico o spettroscopico**

Poi 2002-2004-2006-2007
 altri casi con ritardo mentale (X-linked
 MR) e di linguaggio specie
 espressivo, anche gravi
 disprassia verbale
 irritabilità
 disturbi comportamentali,
epilessia, anomalie EEG
 bassa statura, dismorfismi
 stipsi, megacolon
 ulcera gastrica e duodenale

carriers: ritardo mentale lieve
 difficoltà di apprendimento,

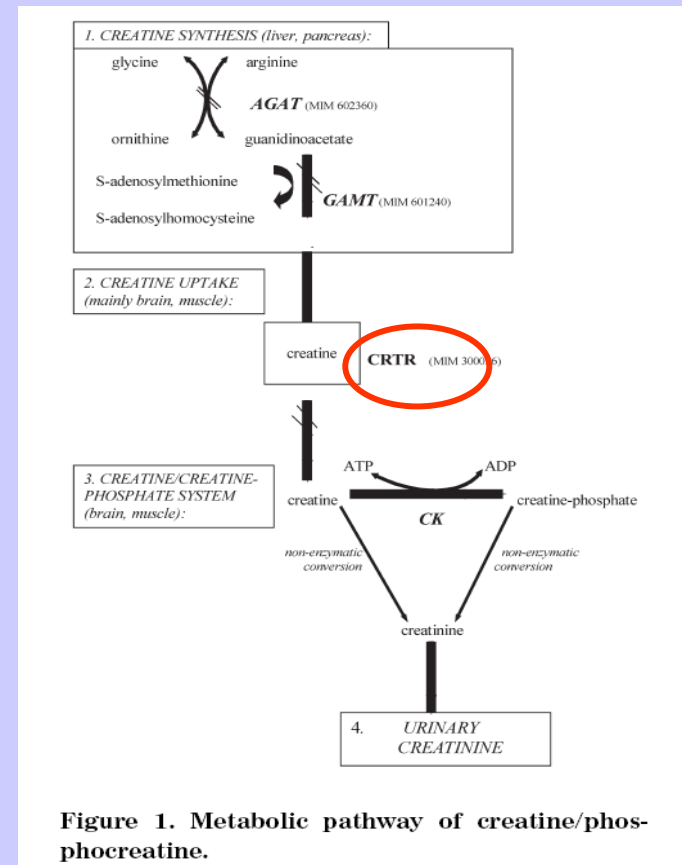


Figure 1. Metabolic pathway of creatine/phosphocreatine.

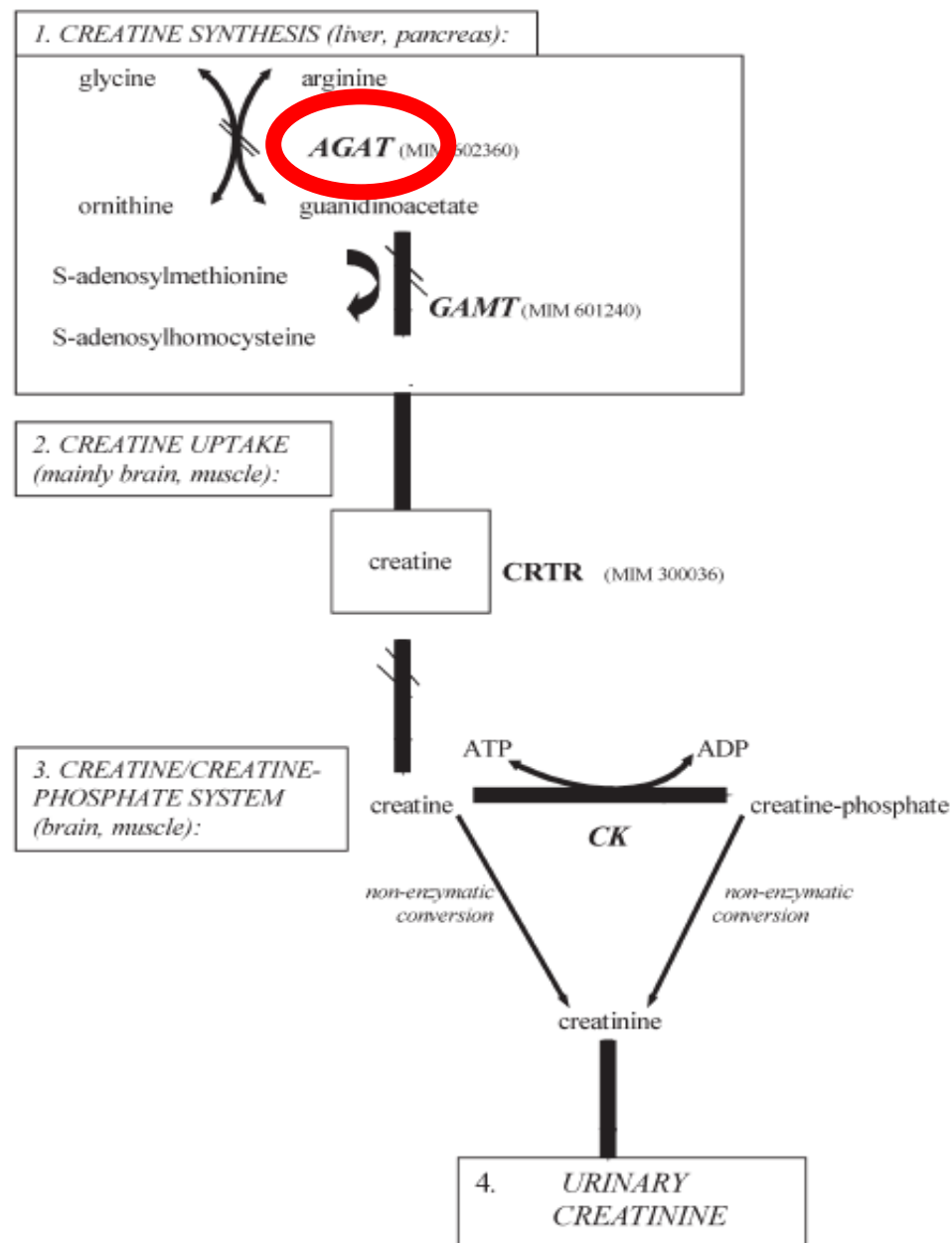


Figure 1. Metabolic pathway of creatine/phosphocreatine.

Reversible Brain Creatine Deficiency in Two Sisters with Normal Blood Creatine Level

Maria Cristina Bianchi, MD,* Michela Tosetti, PhD,†
Francesco Fornai, MD,‡ Maria Grazia Alessandri, PhD,†
Paola Cipriani, MD,† Giuseppe De Vito, MD,†
and Raffaello Canapicchi, MD*†

Annals of Neurology, 2000

Arginine:Glycine Amidinotransferase Deficiency: The Third Inborn Error of Creatine Metabolism in Humans

Chike Bellarmine Item,¹ Sylvia Stöckler-Ipsiroglu,¹ Carmen Stromberger,¹ Adolf Mühl,¹
Maria Grazia Alessandri,² Maria Cristina Bianchi,⁴ Michela Tosetti,³ Francesco Fornai,⁵
and Giovanni Cioni²

¹Department of Pediatrics, University Hospital and General Hospital of Vienna, Vienna; ²Division of Child Neurology & Psychiatry and
³Laboratory of Neuroimaging, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Stella Maris, ⁴Unit of Neuroradiology, Santa Chiara
Hospital, and ⁵Department of Human Morphology and Applied Biology, University of Pisa, Pisa

American Journal of Human Genetics, 2001

DATI CLINICI:

- 2 sorelle (BA e BV) con ritardo mentale e severo ritardo del linguaggio
- La minore (BV) ha presentato un episodio di CF

INDAGINI:

- **Spettroscopia protonica** assenza totale del picco creatina/P-creatina in sostanza bianca paraventricolare, cervelletto e corteccia PO
- **Sangue:** creatina e GAA normali
- **Attività di GAMT:** n.n.
- **Urina:** ↓ GAA

Trattamento con L-arginina → nessun effetto clinico o spettroscopico

Trattamento con creatina monoidrato → aumento di creatina con normalizzazione nella sostanza grigia e nel cervelletto, ancora lievemente ridotta nella sostanza bianca emisferica, miglioramento clinico

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of GAMT, AGAT and CRTR deficiency and diagnostic tests

Disorder	Clinical characteristics	Biochemical characteristics	Diagnostic test	Confirmation
GAMT	Mental retardation	<u>Deficiency of brain creatine</u>	<u>Brain MRS</u>	GAMT activity (f,l)
	Speech delay Epilepsy (intractable)	Accumulation of guac Low creatinine and creatine excretion	Guac u, p, csf, dbs <u>Creatinine 24 h urine</u> Creatine & creatinine in CSF*	GAMT mutations (b,f,l,dbs)
	(Extra) pyramidal symptoms & signs	High urinary uric acid/creatinine ratio	Creatine, creatinine, uric acid in urine	
AGAT	Mental retardation	<u>Deficiency of brain creatine</u> Low guac excretion	<u>Brain MRS</u> Guac u, p, csf, dbs	AGAT activity (f,l)
	Speech delay (Epilepsy)	Low creatine excretion ? Low creatinine excretion ?	Creatine urine <u>Creatinine 24 h urine</u>	AGAT mutations (b,f,l,dbs)
CRTR	Mental retardation	<u>Deficiency of brain creatine</u>	<u>Brain MRS</u>	CRTR activity (f,l)
	Speech delay	Low creatinine excretion ?	<u>Creatinine 24 h urine</u>	CRTR mutation (b,f,l)
	Epilepsy	High urinary creatine/creatinine ratio	Creatine and creatinine urine	

Abbreviations: Guac, guanidinoacetate; u, urine; p, plasma; csf, cerebrospinal fluid; dbs, dry blood spot sample; f, fibroblasts; l, lymphoblasts; b, blood; ?, expected but not measured so far in respective patients. *Stöckler *et al.*, 1997; Schulze *et al.*, 1997.

Fenotipi clinici gravi

Fenotipi clinici lievi

Alcuni punti di discussione

- quando pensare a un disturbo primario del metabolismo della creatina ?
- esistono fenotipi clinici evocatori ?
- c'è bisogno di migliore definizione dei fenotipi clinici ?
- c'è bisogno di migliori correlazioni genotipo-fenotipo clinico/biochimico ?
- esistono biomarkers sensibili di screening specie nei fenotipi lievi ?
- spettroscopia esame indispensabile sempre ?
- terapia nei casi pre-sintomatici ?

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Arcispedale S. Maria Nuova
Dipartimento Ostetrico, Ginecologico e Pediatrico
Neuropsichiatria Infantile
Dott. Elvio Della Giustina - Direttore

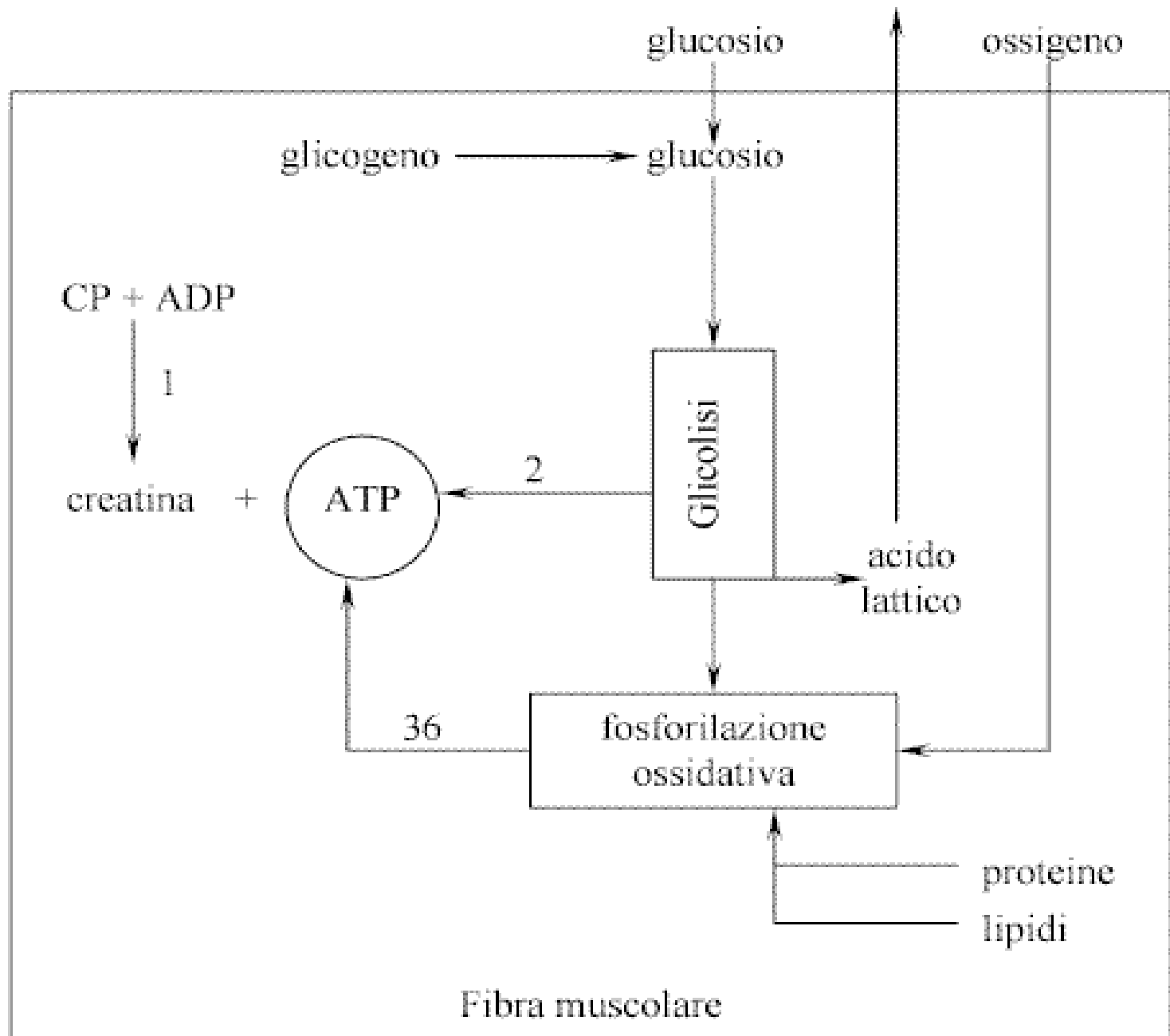
WORKSHOP
I DIFETTI DEL
METABOLISMO DELLA
CREATINA



REGGIO EMILIA, 8 NOVEMBRE 2008

Palazzo Rocca Saporiti
Viale Murri, 7

SANGUE



Spettroscopia protonica a RM dopo trattamento con:

- **L-arginina** → aumento di GAA
- **L-arginina + creatina monoidrato** → aumento di creatina in sostanza grigia e bianca
- **Solo creatina monoidrato** → aumento di creatina + diminuzione di GAA

Spettroscopia fosforica a RM dopo trattamento con:

- **L-arginina** → nessuna variazione di P-creatina
- **Solo creatina monoidrato** → aumento di P-creatina + diminuzione di GAA-fosfato

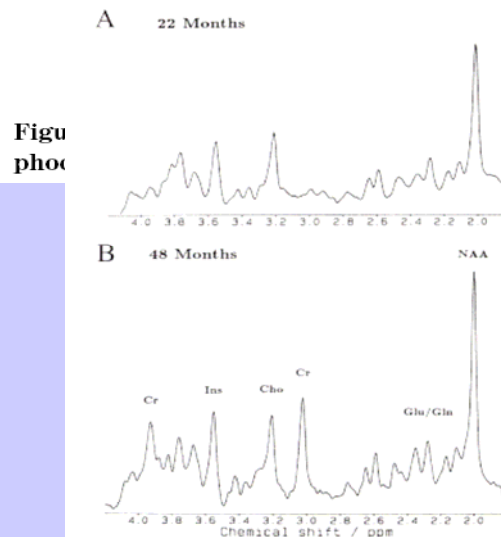
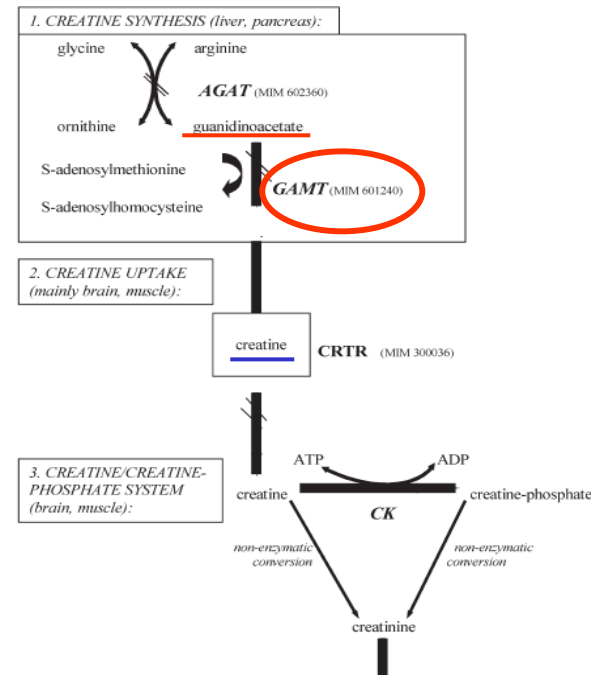


Figure 2. *In vivo* proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) of the brain of a patient with cerebral creatine deficiency due to GAMT deficiency.

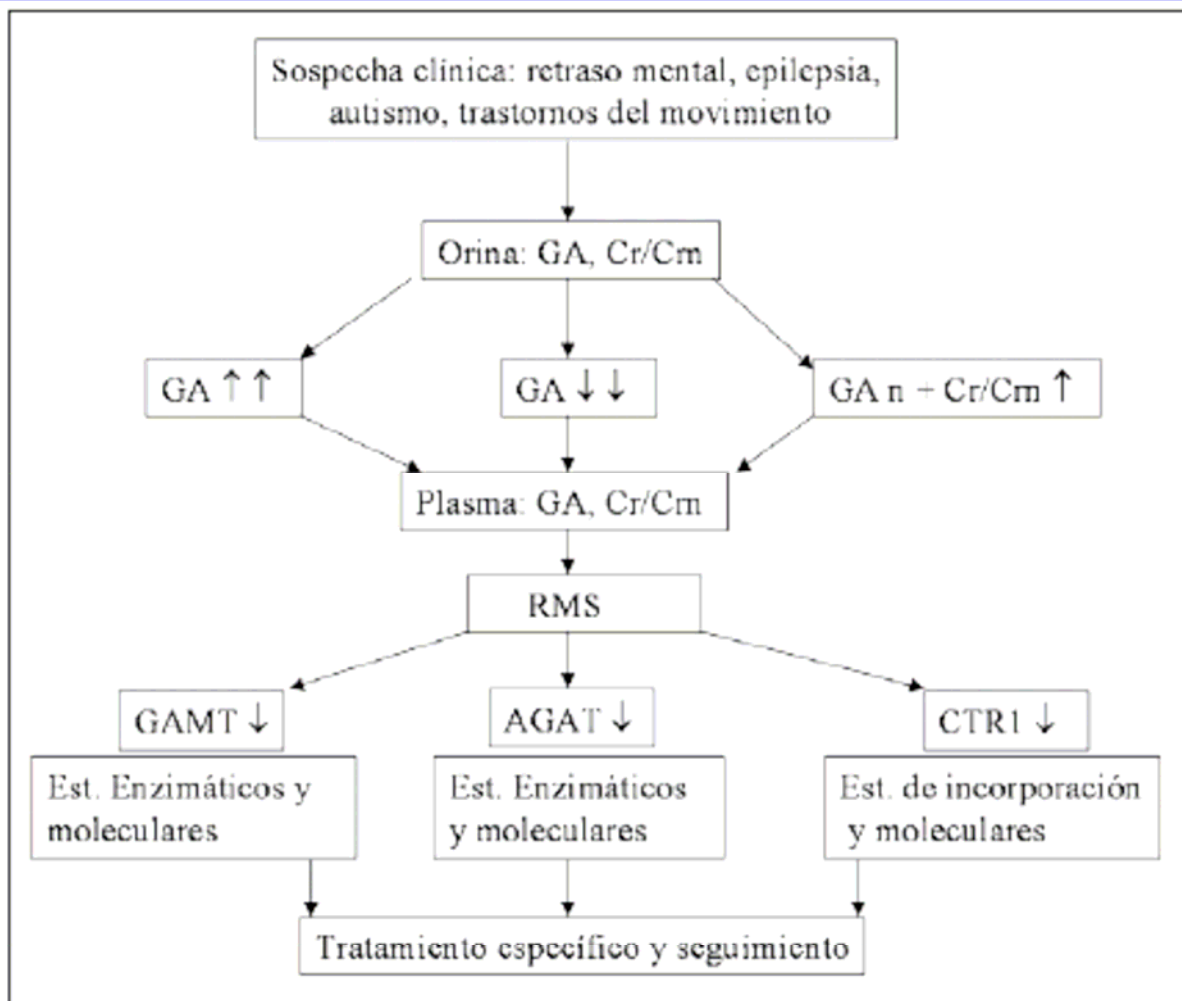


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico del síndrome de deficiencia cerebral de creatina.

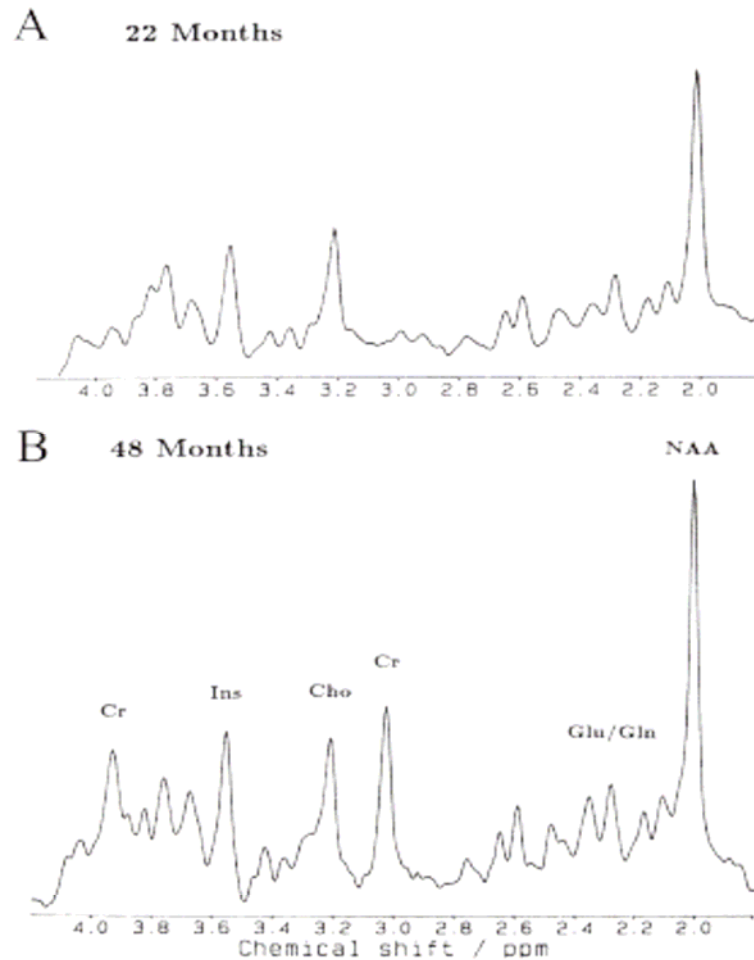


Figure 2. *In vivo* proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) of the brain of a patient with cerebral creatine deficiency due to GAMT deficiency.

Valutazione psicomotoria globale

Pre-trattamento

- **BV:** scala di sviluppo Griffith: performance = 42; coordinazione occhio-mano = 57.
- **BA:** scala di performance Leiter = 65. VMI = 60.

Dopo 16 mesi di creatina

- **BV:** scala di sviluppo Griffith: performance = 68; coordinazione occhio-mano = 62. VMI = 77. Miglioramenti meno importanti nel linguaggio.
- **BA:** Leiter invariata. VMI = 77. Miglioramenti nell'intento comunicativo, esecuzione di ordini semplici, uso più adeguato del linguaggio. Miglioramenti nel comportamento, tempi di attenzione, controllo delle emozioni, abilità sociali.