

Il difetto del trasportatore della creatina: lezioni dai casi clinici

**M.C. Schiaffino, M.M. Mancardi*, E. Bonioli, R.
Gaggero*, A. Pessagno*, U. Caruso**

**Clinica Pediatrica –* U.O. Neuropsichiatria Infantile
Istituto G. Gaslini**

Gruppo Italiano GISMet-creatina

arginina

glicina

AGAT

ornitina

guanidinoacetato

GAMT

creatina

(aumentata escrezione urinaria)

SLC6A8

Difetto di trasporto

creatina

creatinina

Difetti di creatina: frequenza

1. Difetto di AGAT:

molto raro: 4 casi italiani (1 famiglia) – 1 caso US

2. Difetto di GAMT

circa 30 pazienti descritti (5 italiani)

3. Difetto CrTr

E' il piu' frequente dei tre difetti: sono riportati un centinaio di pazienti, 5 italiani di cui 3 c/o IGG

2.1 % tra maschi con ritardo mentale X-linked, secondo dati riportati dal Consorzio Europeo XLMR

presumibilmente è sottostimato

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 1

- P.G., maschio, terzo figlio di genitori sani non consanguinei
- non significativi anamnesi familiare, gravidanza e periodo neonatale
- parto alla 40° sett
 - PN: 3370 g
 - LN: 49.5 cm
- 21 mesi: nostra prima osservazione per
 - scarso accrescimento
 - vomito ricorrente
 - ritardo psicomotorio: controllo del capo a 10/12,
stazione seduta autonoma a 12/12

Caso 1: prima valutazione

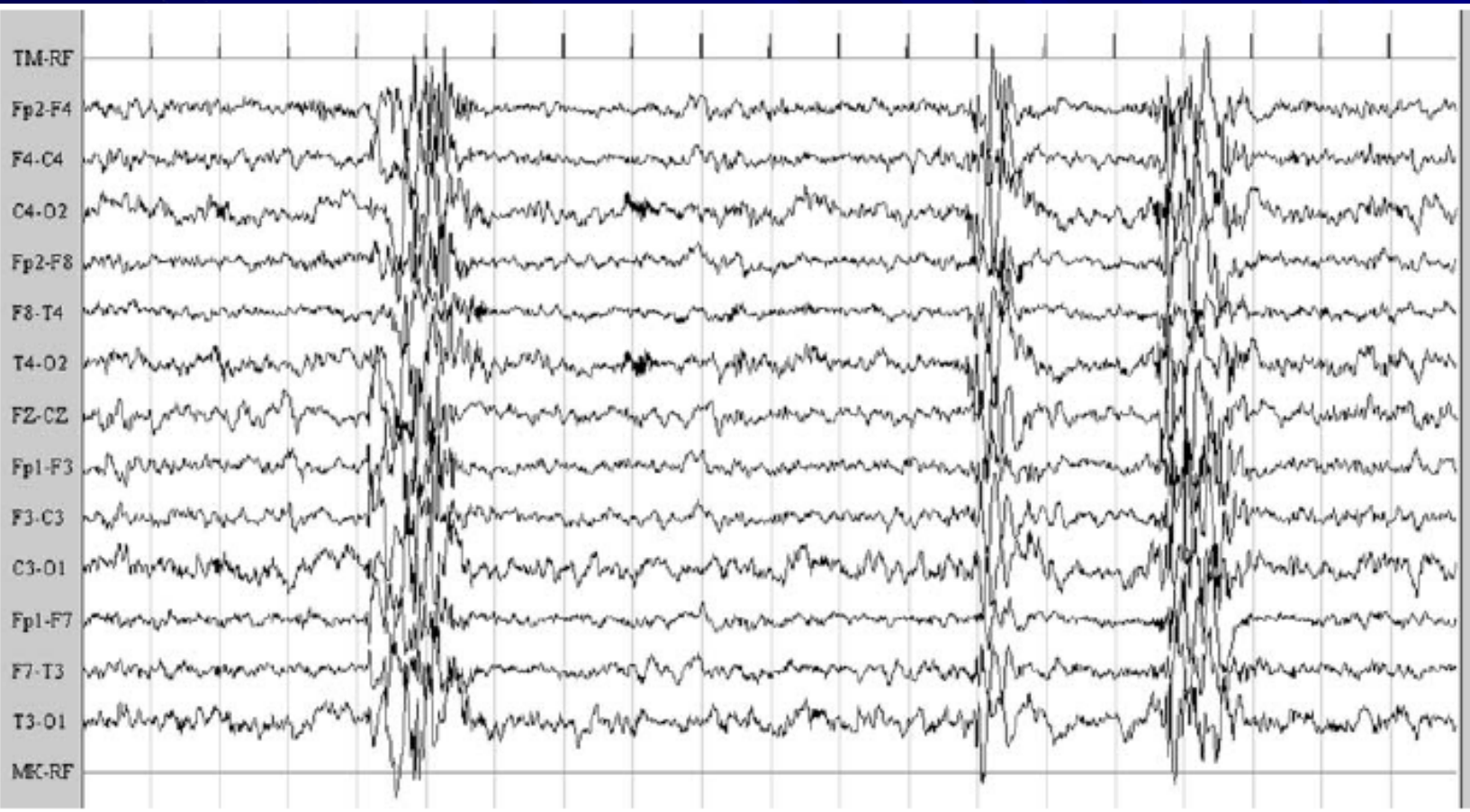
- età: 21 mesi
- lunghezza 76 cm (< 3rd centile) peso 9.300 Kg (< 3rd centile), circonferenza cranica 45.5 cm (< 3rd centile)
- ritardo di accrescimento, non segni dismorfici, esame obiettivo cardiaco, respiratorio e viscerale nella norma
- valutazione oculistica: esotropia alternante, ipermetropia, normale F.O.
- valutazione neurologica:
 - Lieve ipotonia assiale
 - evidente ritardo motorio, psico-relazionale e del linguaggio

Caso 1: valutazione neurologica dettagliata

- **lieve ipotonia assiale**
- **normale tono muscolare alle estremità**
- **normali riflessi osteotentinei**
- **non interessamento cerebellare**

- **Evidente ritardo motorio, cognitivo, del linguaggio, relazionale :**
 - **non acquisita stazione eretta autonoma**
 - **coordinazione occhio/mano : incapace a seguire un oggetto in movimento, o a spostare lo sguardo da uno all'altro**
 - **capacità di manipolazione: età 8-9 mesi**
 - **sorriso sociale con riconoscimento visivo della madre**
 - **contatto visivo occasionale**
 - **non risposta se chiamato, non reazione al suono, eccetto per paura, non reazione alla propria immagine allo specchio**
 - **linguaggio nella fase di lallazione**

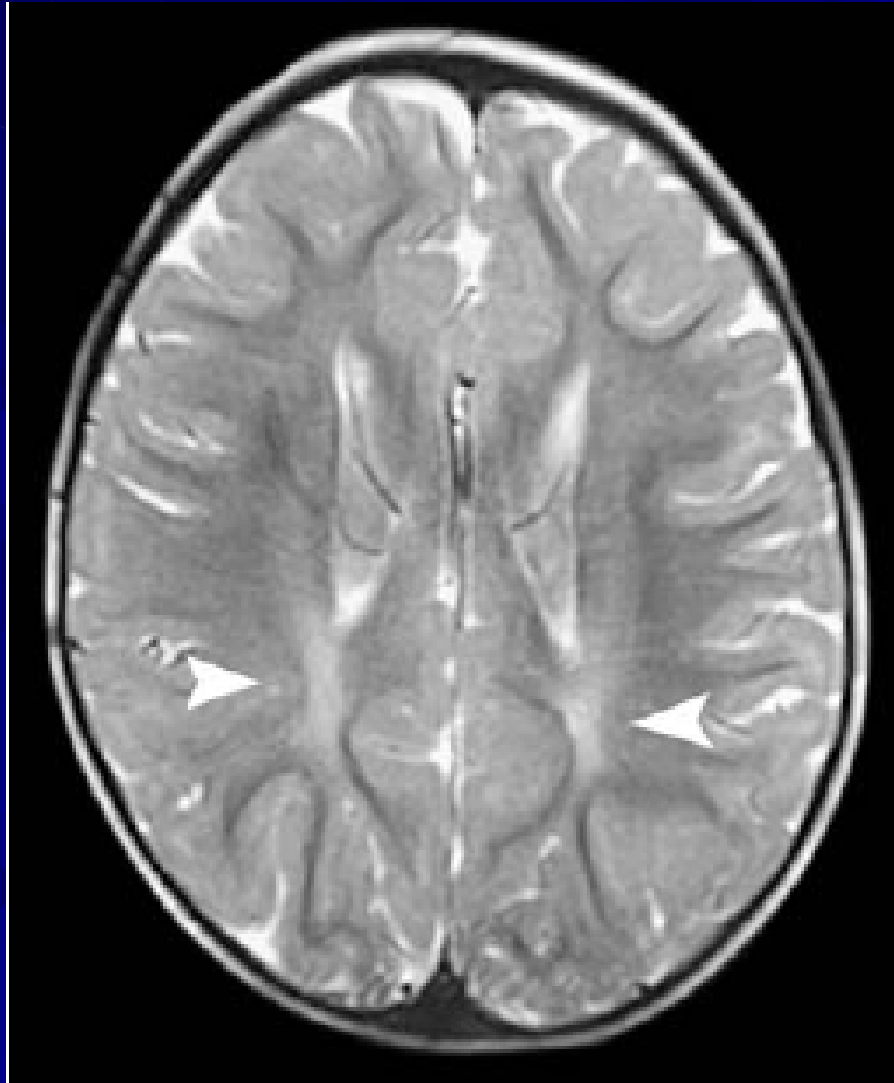
- **EEG: ipersincronismo lento diffuso con alterazioni multifocali**
 - **Registrazione in poligrafia: “ bouffées ” diffuse, generalizzate, parossistiche con movimenti mioclonici simultanei palpebrali e/o arti superiori**
- **VEP/BAEP: normali**



Caso 1: accertamenti elettrofisiologici

- **BAEP ai limiti della norma: latenza lievemente aumentata in Au sinistro con risposte di ampiezza modicamente inferiore, conduzione tronco-encefalica nella norma.**
- **PEV ai limiti della norma: ampiezza medio-alta, latenza normale e morfologia regolare,**

- **Caso 1: MRI encefalo con iperintensità di segnale nella sostanza bianca periventricolare posteriore alle immagini T2- pesate**



Caso 1: accertamenti diagnostici metabolici e genetici

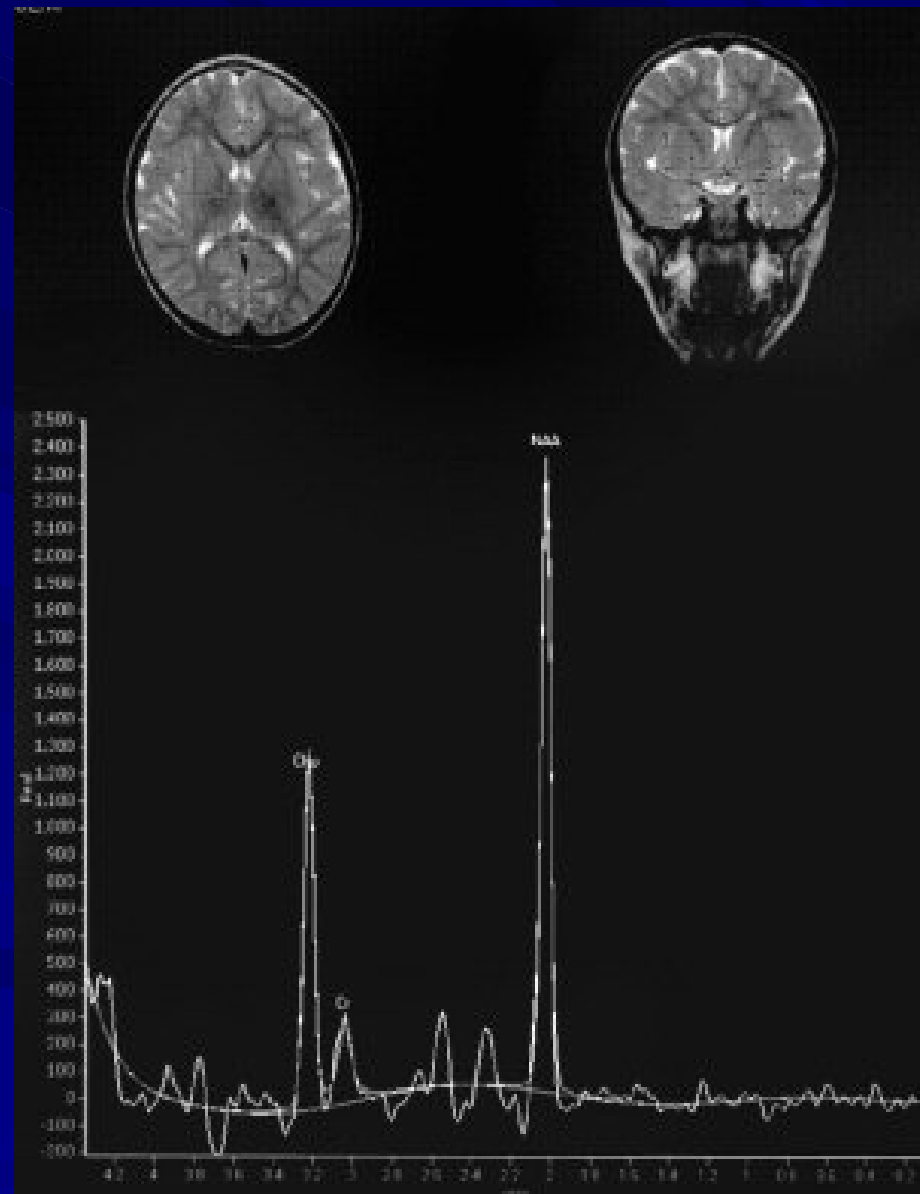
- **Creatinina plasmatica : costantemente ridotta (0.19→0.32 mg/dl; range normale 0.40-1.2 mg/dl)**
- **Aminoacidi plasmatici : profilo normale**
- **Aminoacidi urinari : aumento generalizzato**
- **Acidi organici urinari : profilo non suggestivo of ECM**
- **Cariotipo Standard : 46 XY, normale**
- **Indagine molecolare per sindromi X-Fragile e Angelman : negative**

Caso 1: analisi metaboliti urinari (2002)

Metabolic lab – VU Amsterdam

(μmol / mmol creatinina)	Guanidino acetato	Creatina
Paziente	95	3586
controlli	10.3 – 98.8	6 - 1208

Caso 1: MRI encefalo con studio spettroscopico ^1H -MRS all'età di 5 anni



Caso 1: Indagini Biochimiche

G.S. Salomons - Amsterdam

**Profilo dell'uptake della creatina alterato
su fibroblasti cutanei coltivati**

Caso 1: studi molecolari

G.S. Salomons - Amsterdam

- **analisi sequenze DNA sul gene SLC6A8 :**
 - il paziente P.G. è emizigote per una nuova mutazione transizione A→G introne 1 (IVS1-2A>G, c.263-2A>G)
- **“Revers transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)” in mRNA isolata dai fibroblasti:**
 - skipping dei primi 21 aminoacidi dell'esone 2 (r:263 →328del; p.Gly88 →glu109)
 - La mutazione risulta in uno splicing alternativo, che porta ad una delezione in-frame con perdita di 21 aminoacidi.

Caso 1: Studio familiare

- **La madre è eterozigote per la mutazione sopra descritta, senza apparenti problemi di apprendimento o comportamentali**
- **La sorella (primogenita) non risulta portatrice della mutazione**

**X-linked creatine transporter deficiency:
A patient with a novel SLC6A8 gene mutation**

Maria C. Schiaffino, Carlo Bellini, Laura Costabello, Ubaldo Caruso, Cornelis Jakobs, Gajja Salomons, Eugenio Bonioli

Neurogenetics (2005) 6: 165–168

Caso 1: analisi metaboliti urinari (2005)

Laboratorio per lo Studio e la Diagnosi degli Errori Congeniti del Metabolismo

U.Caruso - Clinica Pediatrica – IGG – Genova

(μmol / mmol creatinina)	Guanidino acetato	Creatina
Paziente	24	1772
controlli	15 – 151	23 - 917

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 2

- B.G., maschio, secondogenito di genitori sani non consanguinei
- non significativi gravidanza e periodo neonatale
- anamnesi familiare: familiarità per epilessia (?) nel ramo materno, ritardo del linguaggio ramo paterno
- parto alla 39° sett
 - PN: 3200 g
 - LN: 50 cm
- nei primi mesi: riferita suzione valida e non problemi di alimentazione
- Accrescimento in peso e lunghezza soddisfacente
- Sviluppo motorio nei limiti della norma

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 2

- **B.G., maschio, secondogenito di genitori sani non consanguinei**

- **5 anni: prima osservazione presso U.O. Neuropsichiatria Infantile IGG per**
 - **ritardo delle acquisizioni del linguaggio: primi fonemi a 18/12, non progressione con utilizzo gemiti o vocalizzi per comunicare**
 - **Comportamento con ipercinesia, iperattività, deficit attenzione e ansia da separazione con difficoltà alla socializzazione**
 - **4 anni e 11/12: 1° episodio critico in veglia di tipo tonico clonico generalizzato con successivo riscontro di T° febbrile (37,7°C)**
 - **5 anni: frequenti episodi tonico-clonici in veglia e sonno, a volte subentranti che diventano pluriquotidiani**

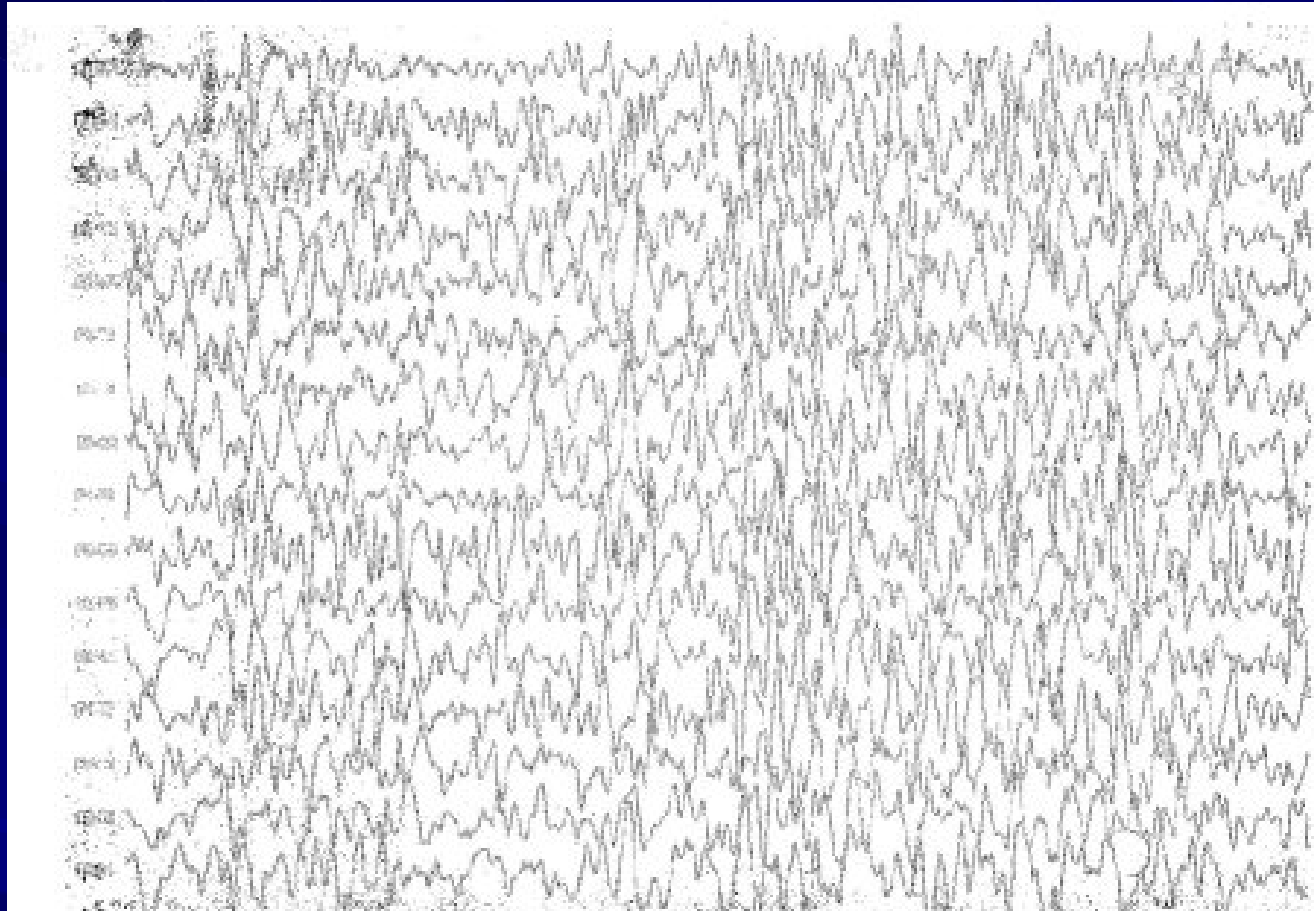
Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 2

- **5 anni: prima osservazione presso U.O. Neuropsichiatria Infantile IGG per**
 - **frequenti episodi tonico-clonici in veglia e sonno: farmacoresistenza (valproato, fenobarbitale, clonazepam, levetiracetam, topiramato, prednisone)**
 - **Non dismorfismi, accrescimento soddisfacente, obiettività sistemica nella norma**
 - **Non segni neurologici focali, sensorio vigile, coscienza integra, atteggiamento indifferente, nervi carnci indenni**
 - **Tono, trofismo e forza muscolari nella norma; ROT normoevocabili**
 - **Sensibilità indenne, impaccio motorio con deambulazione autonoma regolare**

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

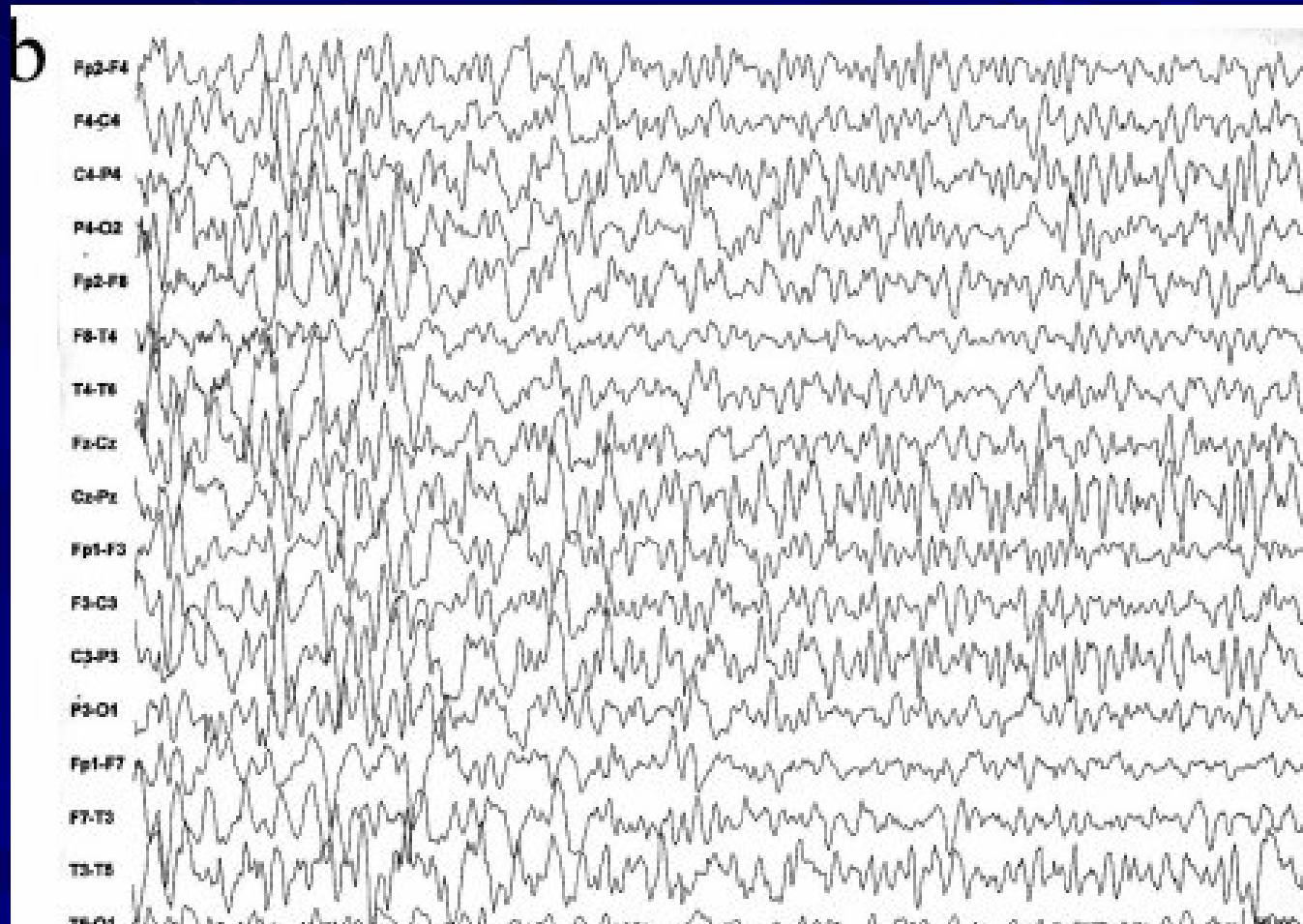
Caso 2



EEG veglia: attività lenta theta, delta, diffusa di ampiezza medio-alta

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 2



EEG veglia: attività lenta theta, delta, diffusa di ampiezza medio-alta

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 2

- **5 anni (09/05): prima osservazione presso U.O. Neuropsichiatria Infantile IGG per**
 - **EEG in veglia: Anomalie lente multifocali a prevalenza bitemporale; nel postcrisi: anomalie parossistiche prevalenti a sinistra nel contesto di un'attività lenta, diffusa ipervoltata**
 - **Molti episodi al risveglio di tipo tonico-clonico generalizzato, talora con componente clonica più accentuata all'emilato destro o all'emivolto destro**
 - **Terapia PB e VPA, + aciclovir e Immunoglobuline ev (09/05, 10/05) ⇒ episodi allucianti in fase di addormentamento**
 - **Terapia PB e VPA (sospesi aciclovir e Immunoglobuline ev) ⇒ mioclonie parcellari arti**
 - **Terapia clonazepam e levetiracetam ⇒ riduzione mioclonie, persistenza crisi generalizzate**
 - **Terapia con deltacortene (12/05): 1.6 mg/kg/die per 1 mese, mantenimento 0.2 mg/kg/die) ⇒ miglioramento crisi**

Caso 2: accertamenti diagnostici bioumorali

- **Infettivologici: negativi intradermoreazione PPD, su siero Ab IgM e IgG antimicoplasma pn., antiparvovirus, anti EBV, CMV, VzV, HSV 1-2, IgM anti HHV6, (IgG anti HHV6 positive ad alto titolo)**
- **immunologici : non significativi AntiDNA, Anti cardiolipina, antiTG, AntiTPO, p-ANCA, c-Anca (debole positività ANA)**
- **Esame liquor: profilo chimico-fisico e immunochimico nella norma, non bande oligoclonali, PCR neg per HHV6, HSV, VZV**

Caso 2: accertamenti diagnostici metabolici e genetici

- **Creatinina plasmatica : ridotta (0.23→0.28 mg/dl; range normale 0.40-1.2 mg/dl)**
- **Metabolici: dosaggio acido lattico plasmatico, aminoacidi plasmatici e urinari, organicoaciduria, neurotrasmettitori su liquor (amine biogene, pterine, folati) non significativi**
- **Cariotipo Standard : 46 XY, con materiale in eccesso sul braccio corto del cromosoma 15 senza sbilanciamenti**
Indagine molecolare per sindrome X-Fragile: negativa

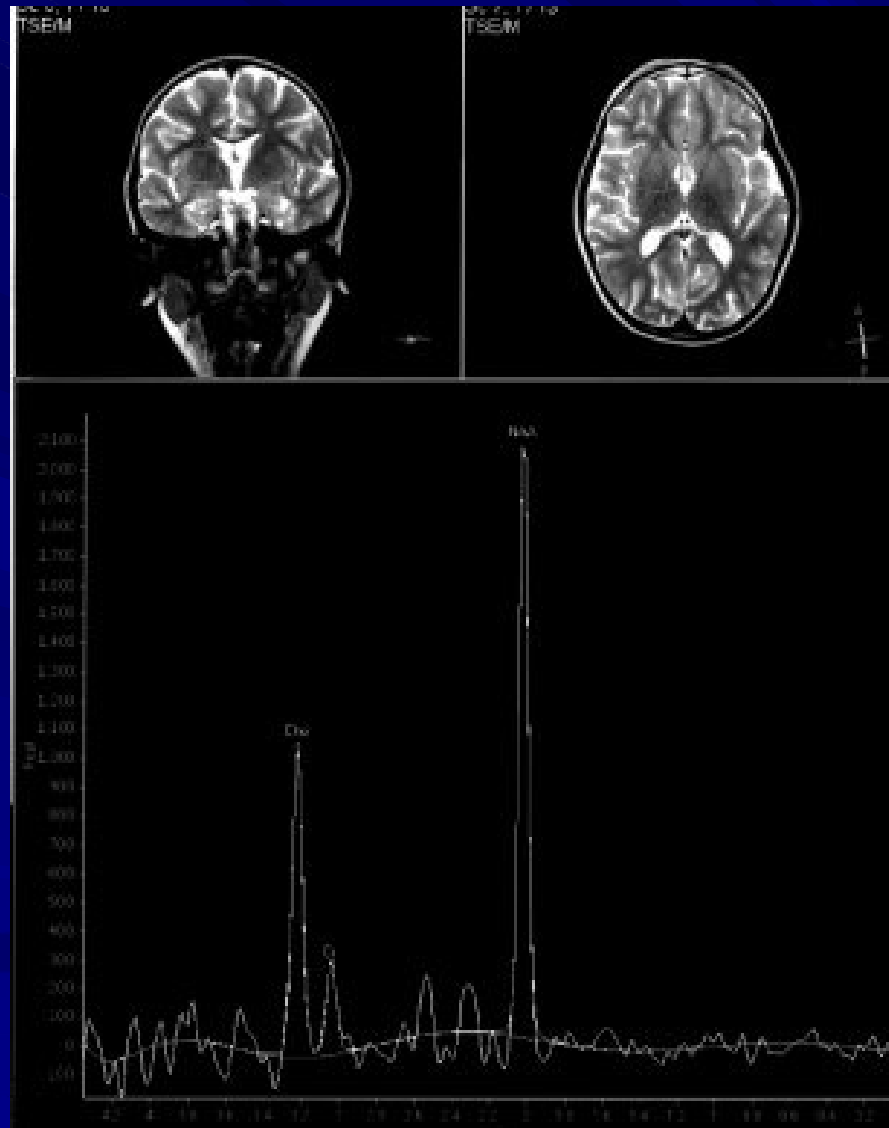
Caso 2: accertamenti elettrofisiologici e neuroradiologici

- BAEP e VCN motoria e sensitiva: nella norma**
- MRI encefalo con studio diffusione e perfusione: non significativa**
- Angio-RM cerebrale: non alterazioni significative**

Caso 2: analisi metaboliti urinari
Laboratorio per lo Studio e la Diagnosi degli Errori
Congeniti del Metabolismo
U. Caruso - Clinica Pediatrica – IGG – Genova

($\mu\text{mol} / \text{mmol}$ creatinina)	Guanidino acetato	Creatina
Paziente	24	1322
controlli	15 – 151	23 - 917

Caso 2: MRI encefalo con studio spettroscopico ^1H -MRS all'età di 5 anni 2/12



Caso 2: studi molecolari

G.S. Salomons - Amsterdam

- **analisi sequenze DNA sul gene SLC6A8 :**
 - **il paziente B.G. è emizigote per una nota mutazione sull'esone 12: c.1631C>T .**
 - **La mutazione è di tipo missense, con prolina in 544 sostituita da leucina p.P544I.**
 - **Tale mutazione era stata già descritta in un caso riportato in letteratura (Mancini et al, 2005).**

Caso 2: Studio familiare

- **La madre è eterozigote per la mutazione sopra descritta, senza apparenti problemi di apprendimento o comportamentali**
- **La sorella (primogenita) è risultata eterozigote, anch'essa asintomatica**

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 2: aspetti neuropsicologici

- **Scala Griffith: età cronologica 5 anni 5/12, età mentale 3 anni 2/12**
Quoziente di sviluppo 59
- **Scala per sviluppo motorio e coordinazione motoria generale: età sviluppo 4 anni 4/12. Subquotient 81**
- **Scale per autonomia personale: età mentale 2 anni 2/12.**
Subquotient 48
- **Scala per performance e test non verbali: età mentale 4 anni.**
Subquotient 78
- **Scala ragionamento pratico: età mentale 2 anni 4/12. Subquotient 41**
- **Scala apprendimento del linguaggio e abilità verbali generali: età mentale 2 anni. Subquotient 27**

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 2: aspetti neuropsicologici

- **Scala apprendimento del linguaggio e abilità verbali generali: età mentale 2 anni. Subquotient 27**
- **Comprensione semantica adeguata all'età cronologica (comprensioni ordini semplici)**
- **Comprensione sintattica carente**
- **Eloquio spontaneo e prove: 7 suoni onomatopeici, sillabe balbettate, 20 parole comprendenti qualche parola descrittiva, ecolalia per singole parole**
- **A livello fonologico: cadute e sostituzioni (alla-palla, appa-pappa, bu-blu, sesse-verde)**

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 2: aspetti neuropsicologici

- **Riproduzione grafica: possibile per tratti verticali, orizzontali, per il cerchio (forma primitiva); il tratto grafico incerto e irregolare, riproduzione dello schema corporeo non possibile**
- **Memoria sequenziale a breve termine non adeguata all'età cronologica**
- **Comportamento: buona sintonia affettiva ma collaborazione fluttuante**
- **Tempi di attenzione: non adeguati, rinuncia di fronte alle difficoltà, scelta spontanea di attività e irrequietezza motoria e impulsività.**

**Severe Epilepsy in X-Linked Creatine Transporter Defect
(CRTR-D)**

Maria Margherita Mancardi, Ubaldo Caruso, Maria Cristina Schiaffino, Maria Giuseppina Baglietto, Andrea Rossi, Francesca Maria Battaglia, Gajja Sophi Salomons, Cornelis Jakobs, Federico Zara, Edvige Veneselli e Roberto Gaggero

Epilepsia 48(6):1211-1213, 2007

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr)

Caso 3

- S.V., maschio, secondogenito di genitori sani non consanguinei
- non significativi gravidanza e periodo neonatale
- anamnesi familiare: familiarità per ipoacusia (?) nel ramo paterno, episodio tromboembolico nella nonna materna
- parto alla 39° sett
 - PN: 2580 g
 - LN: 49 cm
- nei primi mesi: riferita suzione ipovalida
- Accrescimento in peso e lunghezza sufficiente
- Ritardo sviluppo psicomotorio; statica del capo a 6/12, stazione seduta >1 anno, deambulazione autonoma 19/12

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr)

Caso 3

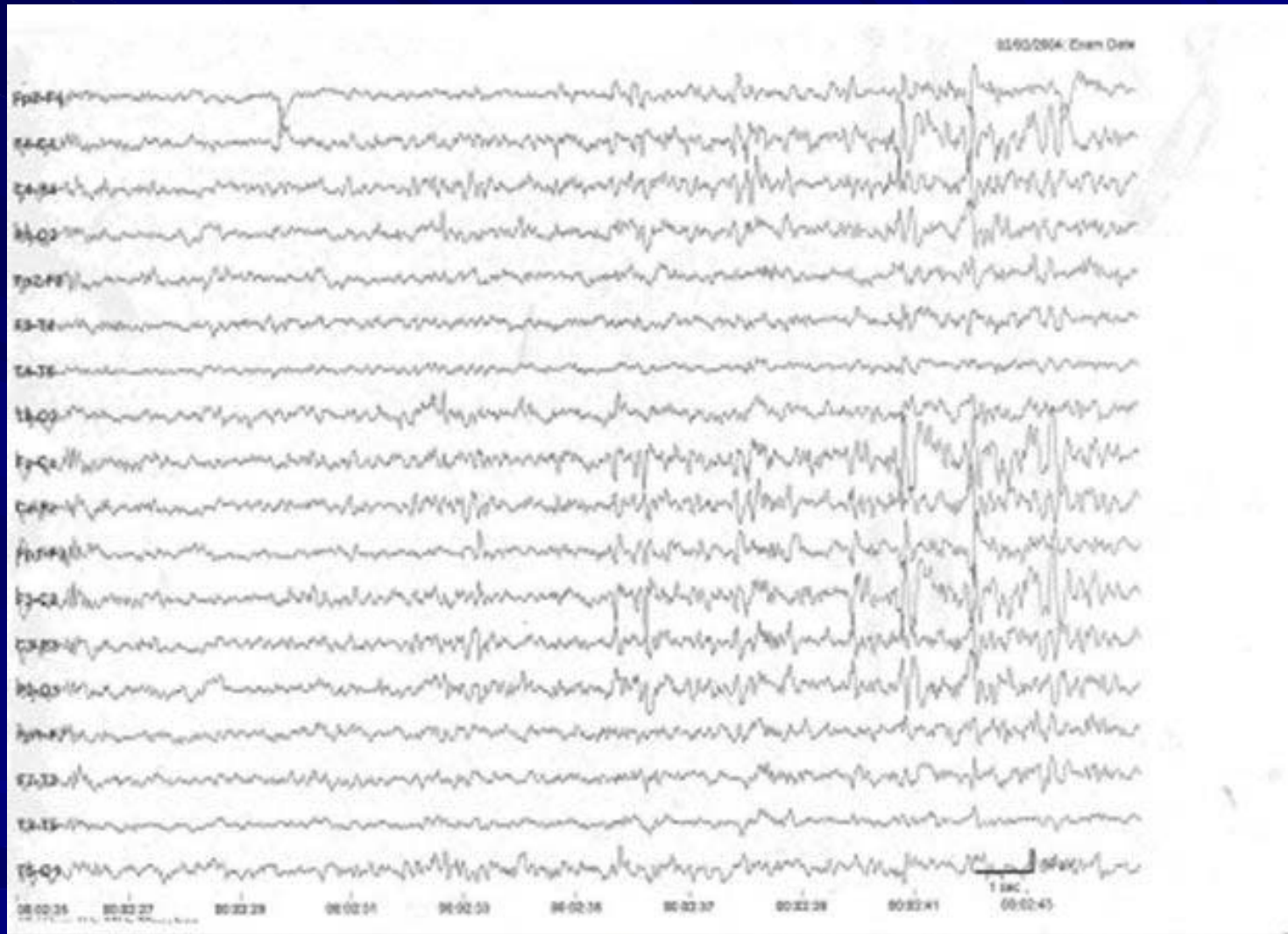
- **S.V., maschio, secondogenito di genitori sani non consanguinei**
- **Ritardo sviluppo psicomotorio: particolarmente interessato lo sviluppo del linguaggio**
 - **lallazione tardiva (verso l'anno d'età)**
 - **primi fonemi di significato semantico solo dopo i 2 anni**
 - **successiva evidenziazione di grave ritardo cognitivo, particolarmente marcato sul versante linguistico.**
- **Dai primi anni di vita ritmo sonno-veglia disturbato da frequenti risvegli e da sonniloquio.**
- **Controllo degli sfinteri a 3 anni, con persistenza di rari episodi di enuresi notturna per alcuni anni.**

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr)

Caso 3

- S.V., maschio, secondogenito di genitori sani non consanguinei
- **Anamnesi epilettologica:**
 - 3 anni e mezzo: 2 brevi crisi convulsive febbrili del tipo focale con secondaria generalizzazione, a risoluzione spontanea (profilassi con diazepam in caso di iperpiressia)
 - 8 anni: in iperpiressia due episodi critici caratterizzati da improvvisa revulsione dei globi oculari, ipertonica ai 4 arti e clonie generalizzate della durata di 1-2 minuti, a risoluzione spontanea. EEG non significativo nel mese successivo: terzo episodio con caratteristiche analoghe ⇒ terapia con VPA
 - 11 anni (2001): episodio critico, nonostante la terapia antiepilettica in iperpiressia, con breve alterazione del contatto seguita da revulsione dei globi oculari, ipertonica generalizzata, deviazione della rima orale, non specificato da quale lato.
 - 13 anni (2004): terapia con carbamazepina (CBZ), sostituita con PB
 - 13-15 anni (2004-2006): circa 7-8 episodi critici descritti come primariamente generalizzati in veglia, di breve durata .

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D): Caso 3



EEG veglia (2004-14 anni): attività di fondo scarsamente strutturata per l'età, rare e isolate anomalie lente e puntute prevalenti sulle derivazioni centro-posteriori di entrambi gli emisferi

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr)

Caso 3

16 anni e 7 mesi (Ottobre 2006): ricovero c/o l'UO di Neuropsichiatria per controlli longitudinali e sottoposto nuovamente ad accertamenti eziologici

→Esame somatoneurologico:

- dismorfismi minori con microcefalia (cc<5° percentile)
- tono e trofismo muscolare nella norma, riflessi osteo-tendinei bilaterali simmetrici normoevocabili, nervi cranici esplorabili apparentemente indenni, deambulazione libera e corretta

- comportamento stereotipato, ipercinesia, disturbi relazionali
- ritardo cognitivo grave, in particolare ritardo linguistico con uso di parole singole (meno di una decina) nonostante la comprensione di ordini semplici
- tono della voce è alto.

- Stipsi da alcuni anni
- BAEP nella norma.

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 3: aspetti neuropsicologici

Febbraio 2007, 16 anni e 11 mesi

- **livello cognitivo extraverbale: 3 – 3 anni e ½ - Quoziente Intellettivo di performance < 30**
- **prove grafiche: punti inferiori alla mediana di 4 anni**
- **linguaggio fortemente deficitario dal punto di vista espressivo, a livello di parole isolate (meno di una decina di parole), migliore la comprensione e la comunicazione gestuale**
- **Capacità di autonomia allineata allo sviluppo operativo raggiunto (alimentazione, igiene personale, abbigliamento, anche se necessita di essere stimolato per compiere vari atti in modo corretto, sa comprendere ed eseguire piccole consegne)**

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

Caso 3: aspetti neuropsicologici

Febbraio 2007, 16 anni e 11 mesi

- **relazionalità di tipo infantile con persistenza di espressioni affettive corporee**
- **collaborazione discontinua per tendenza all'egocentrismo e opposività**
- **forti difficoltà a contenere impulsività e reattività poco mediate**
- **tempi di attenzione molto bassi**
- **disprassia**
- **difficoltà a selezionare stimoli sensoriali se presenti contemporaneamente troppe sollecitazioni.**

Caso 3: MRI encefalo (2006: età 16 anni 7/12)

- **alterazione del segnale della mielina in corrispondenza della sostanza bianca della regione sovra-peritrigonale di entrambi i lati, , ipointensa nelle sequenze T1 pesate e iperintensa in sequenze T2 dipendenti, espressione di aree di gliosi parenchimale possibile esito di danno anossico**
- **asimmetria volumetrica dei corpi mammillari con diminuzione volumetrica del corpo mammillare di sinistra rispetto a destra in possibile accordo con atrofia di tale struttura anatomica legata ad alterazioni del circuito di Papez**
- **malattia di Chiari asimmetrica.**

Caso 3: accertamenti diagnostici metabolici e genetici

- **Creatinina plasmatica : ridotta 0.25 (range normale 0.40-1.2 mg/dl)**

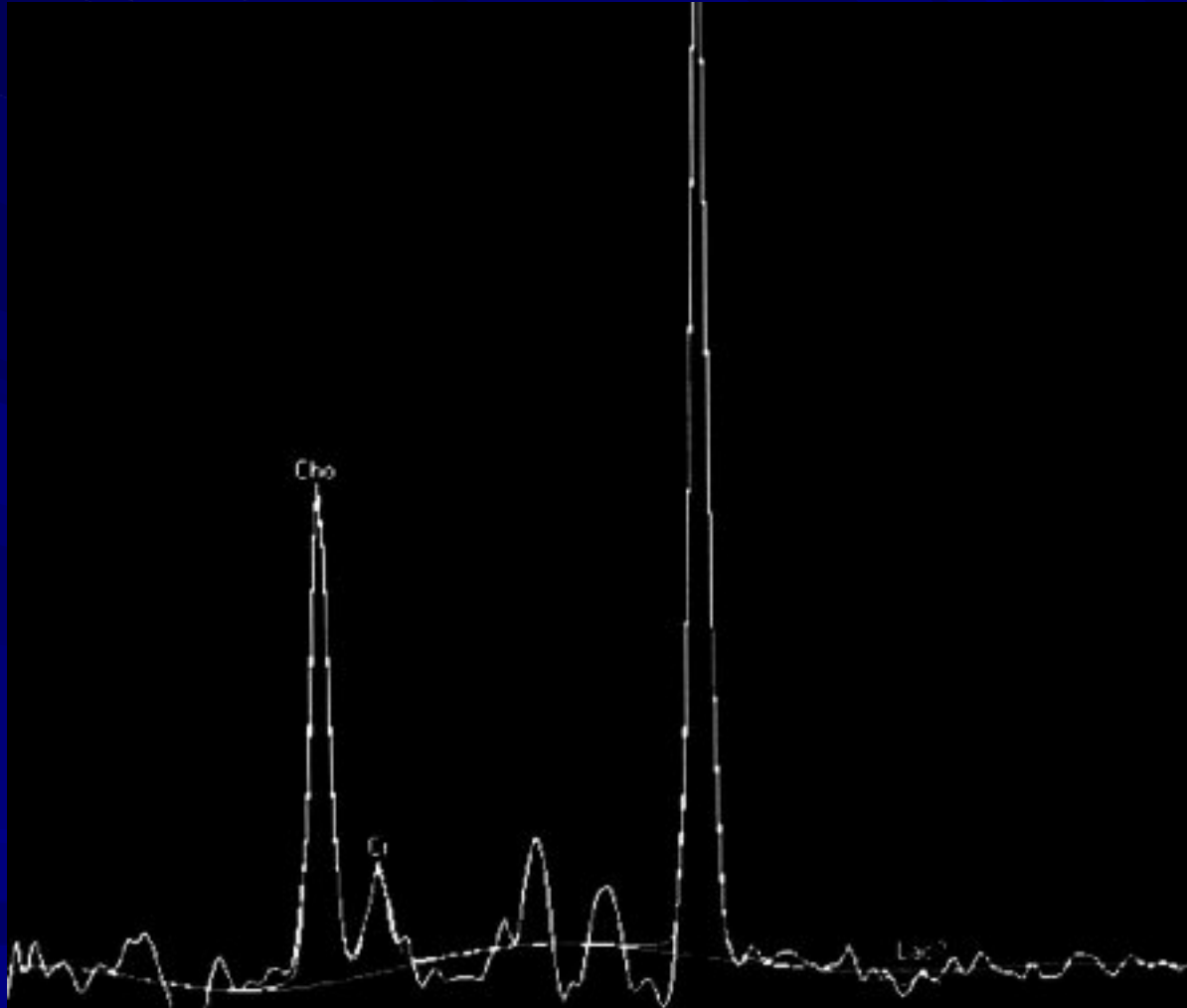
- **Metabolici: dosaggio acido lattico plasmatico, ammoniemia, aminoacidi plasmatici e urinari, organicoaciduria non significativi,**

- **Cariotipo Standard : 46 XY, normale**
- **Cariotipo per riarrangiamenti subtelomerici**
- **Indagine molecolare per sindrome X-Fragile: negativa**

Caso 3: analisi metaboliti urinari (2006)
Laboratorio per lo Studio e la Diagnosi degli Errori
Congeniti del Metabolismo
U. Caruso - Clinica Pediatrica – IGG – Genova

($\mu\text{mol} / \text{mmol}$ creatinina)	Guanidino acetato	Creatina
Paziente	43.6	1877
controlli	15 – 151	23 - 917

Caso 3: studio spettroscopico ^1H -MRS encefalo all'età di 16 anni 11/12



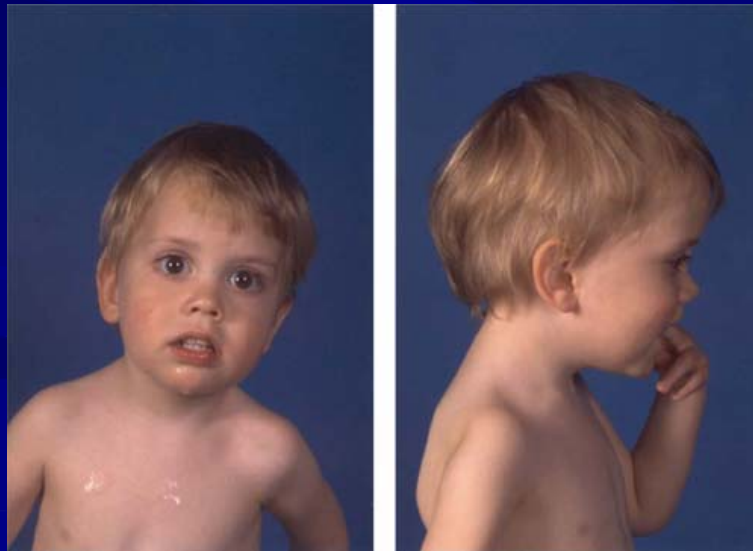
Caso 3: studi molecolari

G.S. Salomons - Amsterdam

- **analisi sequenze DNA sul gene SLC6A8 :**
 - **il paziente S.V. è emizigote per una nota mutazione sull'esone 6: c.1006_1008delAAC**
 - **La mutazione consiste nella delezione di 3 nucleotidi e porta ad una delezione di asparagina nella posizione 336 della proteina (p.Asn336del)**
 - **La stessa mutazione era stata precedentemente riportata in letteratura (Battini et al., 2005) come patogena, confermando così la diagnosi biochimica e spettroscopica di deficit di CrTr.**

Caso 3: Studio familiare

- **La madre è eterozigote per la mutazione sopra descritta, riferiti problemi comportamentali**
- **La sorella (secondogenita) è in corso di studio**



Mancini et
al., 2005



(Kleefstra et al., 2005)

Conclusioni

- ritardo mentale X-linked
 - ritardo del linguaggio: > fase espressiva, disprassia
 - disturbi comportamentali e relazionali
 - comizialità
- denominatore clinico comune

nella nostra casistica:



- 3/3 casi: grave ritardo del linguaggio e disturbi comportamentali
- nel 1° caso importante difficoltà nell'interazione sociale, con comportamento *simil-autistico*



- 3/3 casi: epilessia, con differenti caratteristiche

Conclusioni

- **EPILESSIA: di minor rilevanza clinica rispetto alla gravità e pervasività del ritardo cognitivo e del linguaggio.**
- **episodi critici tendono a presentarsi nella prima-seconda infanzia, spesso con le caratteristiche di episodi convulsivi febbrili o afebrili (focali o generalizzati) di breve durata, sensibili alla terapia anticomiziale**
- **in età successive, particolarmente in adolescenza e in età adulta, apparente attenuazione della frequenza critica**

- **Caso 3: crisi rare, inizialmente febbrili e successivamente in apiressia, convulsive, similmente ai dati pubblicati**

- **Caso 1: episodi di tipo mioclonico con corrispettivo EEG, non precedentemente segnalati in letteratura.**



- **Caso 2: forma grave e farmacoresistente di epilessia (inizialmente associata a febbre remittente), simile più a certe caratteristiche epilettiche del difetto di GAMT \Rightarrow Hp: un fattore intercorrente, di cui non è stato possibile dimostrare l'eziologia, potrebbe aver slatentizzato e aggravato il fenotipo critico.**

Conclusioni

- ritardo mentale X-linked
- ritardo del linguaggio: > fase espressiva, disprassia
- disturbi comportamentali e relazionali
- epilessia

- comune denominatore clinico di molte problematiche neurologiche

è opportuno sottolineare:



- I particolari aspetti del ritardo cognitivo e del linguaggio
- I particolari aspetti comportamentali



- estensione del dosaggio sulle urine di creatina e guanidinacetato ai casi di ritardo mentale X-linked non diagnosticati

Conclusioni

- ritardo mentale X-linked
 - ritardo del linguaggio: > fase espressiva, disprassia
 - disturbi comportamentali e relazionali
 - epilessia
-
- comune denominatore clinico di molte problematiche neurologiche

è opportuno sottolineare:



- se possibile e se disponibile la tecnica, associare in questi casi lo studio spettroscopico all'indagine morfologica in risonanza magnetica dell'encefalo

Conclusioni

- ritardo mentale X-linked
 - ritardo del linguaggio: > fase espressiva, disprassia
 - disturbi comportamentali e relazionali
 - epilessia
-
- comune denominatore clinico di molte problematiche neurologiche

è opportuno sottolineare:



• l'importanza della diagnosi per estendere le indagini ai soggetti di sesso femminile dello stesso gruppo familiare, al fine di individuare le condizioni di eterozigosi per consiglio genetico

nelle femmine eterozigoti, per lo più asintomatiche, si segnalano difficoltà di apprendimento, (sintomi comportamentali ?, epilessia ?, disturbi GI, lieve RM, lieve impairment del linguaggio e motilità fine)

Difetti di creatina: cenni sul trattamento

1. Difetto di AGAT:

Supplementazione con creatina monoidrato: risultati soddisfacenti, ottimi se trattamento precoce – recupero dei livelli cerebrali di creatina

2. Difetto di GAMT

Supplementazione con creatina monoidrato: miglioramento del quadro clinico – recupero dei livelli cerebrali di creatina - trials per la riduzione dei livelli di guanidinoacetato (inibizione della sintesi)

3. Difetto CrTr

La supplementazione con creatina monoidrato non porta a recupero dei livelli cerebrali di creatina

Trials terapeutici con creatina ad alte dosi e supplementazione con substrati (arg, gly) per la sintesi cerebrale di creatina

? Trattamento del difetto CrTr

- **Cr supplementation does not replenish CNS Cr (Cecil et al., 2001)**
- **? Cr supplementation in males with partial reduction of brain Cr (on H-MRS)**
- **? Cr supplementation in symptomatic carriers (Salomons et al. 2003)**
- **? Precursors of Cr synthesis**

Puzzling aspects in *CrTr* deficiency

- GAA is detectable in the brain of CT1 deficient subjects (Sijens et al., 2005)
- Cr supplementation results in increase of CSF Cr and GAA without increase of brain Cr ($^1\text{H-MRS}$) (Cecil et al., 2001; deGrauw et al., 2002)
- normal muscle Cr ($^1\text{H-MRS}$) vs
↓ muscle PCr ($^{31}\text{P-MRS}$) (deGrauw et al., in press)

Puzzling aspects in *CrTr* deficiency: hypotheses

- The increase of both GAA and Cr suggests an endogenous synthesis of Cr (Braissant et al., 2001)
- *CrTr* defect could affect both the uptake of Cr at level of BBB and intercellular trafficking of Cr
- More Cr transporter isoforms (in muscle and brain) or different genes involved in Cr transport

Il Difetto di trasportatore della creatina (CrTr-D)

ASPETTI TERAPEUTICI

- **Non esiste al momento attuale trattamento efficace**
- **Trial con creatina monoidrato per via orale (300 – 400 mg/kg/die): inefficacia ed effetti collaterali (nefropatia, tubulopatia)**
- **Trial con precursori della creatina: L-arginina (300-400 mg/kg/die in 3-4 somministrazioni); oppure**
- **L-glicina (150 mg/kg/die) + L-arginina (300 mg/kg/die)**

Effetti collaterali L-Arginina: diarrea osmotica, vomito, disturbi gastrointestinali, cefalea.

CrTr: ASPETTI TERAPEUTICI

La nostra casistica

- **3/3 pazienti: avvio tentativo terapeutico con L-Arginina 300 mg/kg alla diagnosi**
- **Controllo clinico, neuropsicologico e $^1\text{H-MRS}$ pre- e dopo 6 mesi e 1 anno di terapia**
- **Caso 1: interrotta terapia per diarrea**
- **Caso 2 : follow-up di 2 anni**
- **Caso 3: follow-up di 1 anno**

CrTr: ASPETTI TERAPEUTICI

La nostra casistica

- **Caso 1: sfuggito al follow-up**
- **2/3 pazienti: buona compliance al trattamento con L-Arginina 300 mg/kg/die**
- **Al controllo ¹H-MRS pre- e dopo 6 mesi di terapia: lieve incremento (2-4%) del picco di creatina al primo controllo dopo 6 mesi; al controllo successivo nessun ulteriore incremento**
- **Caso 2 e 3 : miglioramento neurologico, del comportamento e solo lievemente del linguaggio, migliore controllo delle crisi**

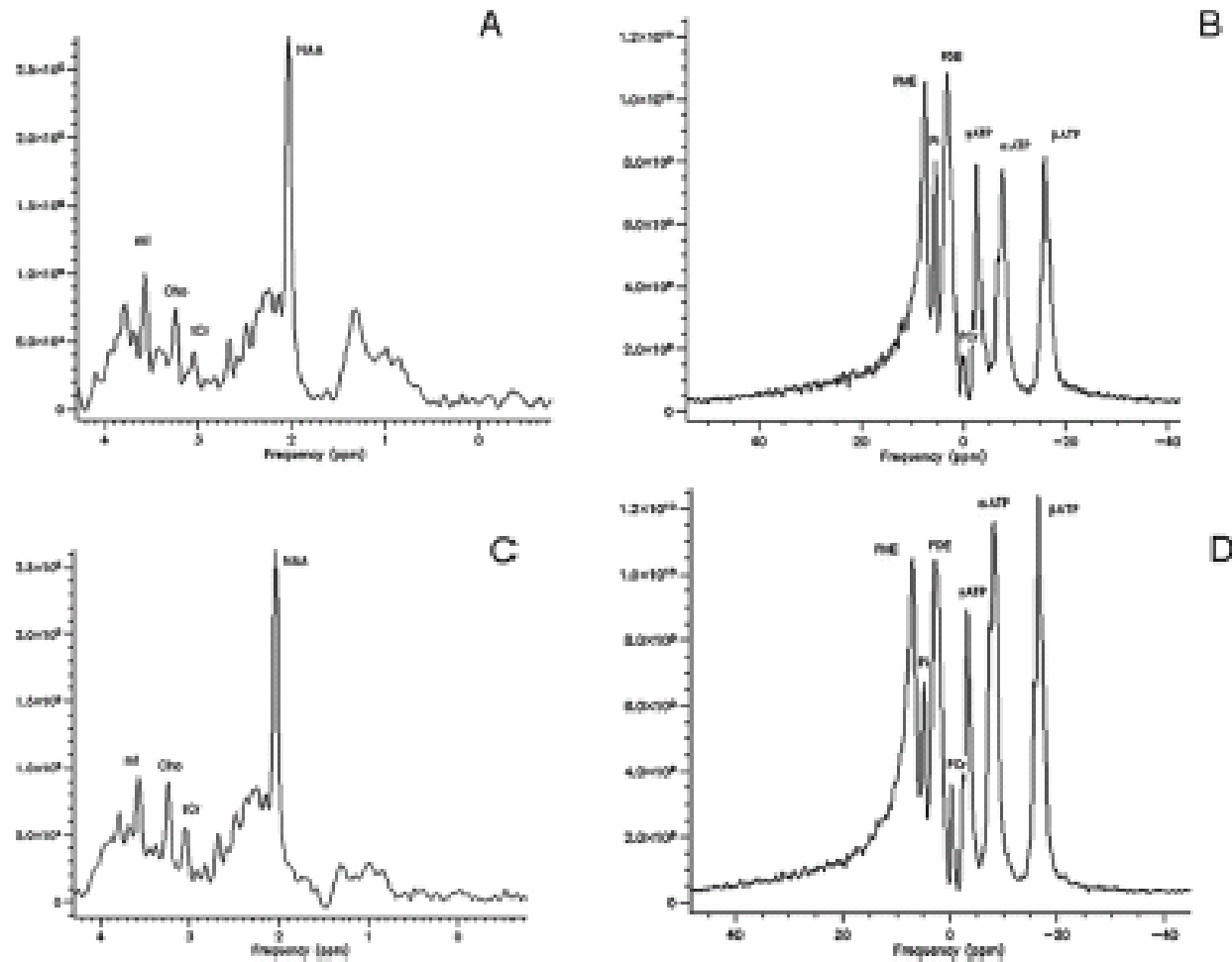


Figure 4. (A–D) Brain single-voxel proton spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) and phosphorus spectroscopy ($^{31}\text{P-MRS}$), before (A, B) and after 4 months of therapy with Arg 200mg/kg bid/day (C, D). The baseline studies demonstrate a strong reduction of Cr and PCr peaks. In the in-therapy spectra, a partial recovery of Cr and PCr signals was detected. There was also concomitant slight reduction of Pi and a higher level of ATP, with a normalization of pH value (calculated from the shift in the resonance position of the inorganic phosphate peak compared to the resonance position of PCr). Resonance assignments: $^1\text{H-MRS}$: myo-inositol (ml), choline-containing compounds (Cho), total brain Cr (Cr), *N*-acetyl aspartate (NAA). $^{31}\text{P-MRS}$: phosphocreatine signal (PME), inorganic phosphate (Pi), phosphocreatine signal (PCr), nucleoside triphosphate (ATP).

Grazie per la collaborazione

Ubaldo Caruso

M. Margherita Mancardi

Eugenio Bonioli

Carlo Bellini

Roberto Gaggero

Alice Pesagno

Francesca Battaglia

Maria Pia Baglietto

Roberta Biancheri

Andrea Rossi

Federico Zara

Vincenzo Leuzzi

Roberta Battini

M. Cristina Bianchi

Anna Chilosì

M. Grazia Alessandrì

Carla Carducci

Giovanni Cioni

Maurizio Balestrino

GRAZIE
per
L'ATTENZIONE