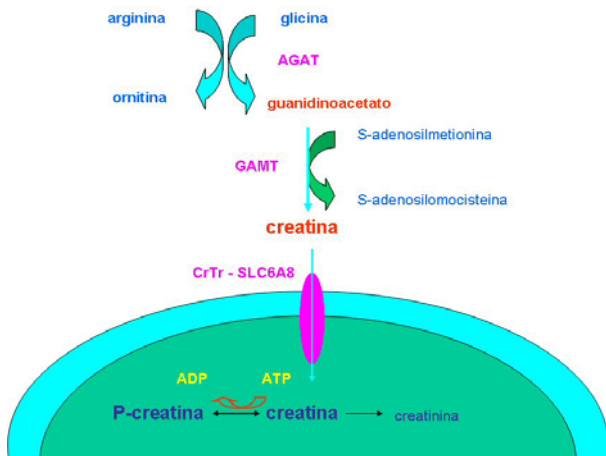


Le sindromi da difetto cerebrale di creatina

La creatina (acido metil-guanidino-acetico) rappresenta una importante riserva energetica per l'organismo. La creatina circolante, di origine alimentare o proveniente dalla sintesi endogena, viene depositata nei muscoli (cardiaco e scheletrico) e nel cervello dove per svolgere il suo ruolo fisiologico viene fosforilata (muscolo e cervello) per azione della creatin-chinasi (CK).

Le sindromi da difetto di creatina [1] rappresentano un gruppo di errori congeniti del metabolismo di recente individuazione. Dopo la prima segnalazione nel 1994 [2], di un difetto di guanidino acetato metiltrasferasi (GAMT) sono stati successivamente segnalati due ulteriori difetti: il difetto del trasportatore della creatina (CrTr – CrT1) [3,4] ed il difetto di glicina amidino transferasi (AGAT) [5,6].

La sintesi della creatina procede (principalmente nel fegato e nel pancreas), attraverso l'attività in sequenza



dei due enzimi AGAT e GAMT a partire dagli

aminoacidi glicina, arginina e metionina. La creatina formata viene poi trasportata all'interno della cellula per mezzo di un trasportatore specifico CrTr, codificato dal gene SLC6A8.

Nel difetto di AGAT sia guanidino acetato che creatina sono diminuiti nei liquidi biologici. Il difetto di GAMT è caratterizzato principalmente da un significativo accumulo di guanidino acetato nei liquidi biologici (plasma, liquor e urine), mentre il difetto di CrTr esprime solo una elevata escrezione urinaria di creatina (in rapporto alla creatinina). Dal punto di vista dell'ereditarietà i due difetti di sintesi (GAMT e AGAT) vengono trasmessi con carattere autosomico recessivo, mentre il difetto di CrTr è X-linked. Tutti i difetti di creatina hanno come conseguenza una diminuita (o assente) concentrazione di creatina (e di fosfocreatina) a livello cerebrale, evidenziabile mediante risonanza magnetica con spettroscopia ^1H o ^{31}P .

I quadri clinici che fanno riferimento a questi difetti sono eterogenei, coinvolgendo comunque principalmente il SNC; ritardo mentale, regressione psicomotoria e disturbi del linguaggio sono comuni a tutti i difetti e rappresentano la sintomatologia più significativa. L'epilessia è frequente nei difetti di GAMT e CrTr.

La recente definizione di queste patologie ed il numero sempre crescente di nuovi pazienti segnalati lascia supporre che questo gruppo di malattie sia verosimilmente più frequente di quanto stimato fino ad oggi.

Il difetto più frequente, probabilmente sottostimato, è il difetto di CrTr legato al cromosoma X (2.1 % tra maschi con ritardo mentale X-linked, secondo dati riportati dal Consorzio Europeo XLMR).

- [1] Schulze A. Creatine deficiency syndromes. *Mol Cell Biochem.* 2003 Feb;244(1-2):143-50.
- [2] Stockler S, Holzbach U, Hanefeld F et al. Creatine deficiency in the brain: A new treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res* 1994;36:409–13.
- [3] Cecil KM, Salomons GS, Ball WS, et al. Irreversible brain creatine deficiency with elevated serum and urine creatine: a creatine transporter defect? *Ann Neurol* 2001;49:401-404
- [4] Salomons G, Van Dooren S, Verhoeven N, et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;68:1497-1500.
- [5] Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, et al.: Reversible brain creatine deficiency in two sisters with normal blood creatine level. *Ann Neurol*, 2000;47:511-513.
- [6] Item C, Stöckler-Ipsiroglu S, Stromberger C, et al.: Arginine:glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet* 2001;69:1127-1133.