

Trastornos por Deficiencia de Creatina

Sinónimo: Trastornos por Deficiencia Cerebral de Creatina

Saadet Mercimek-Andrews, MD, PhD, FCCMG, FRCPC y Gajja S Salomons, PhD.
Información y Afiliaciones de los Autores

Publicación Inicial: 15 de enero de 2009; Última Revisión: 7 de agosto de 2025.

Tiempo estimado de lectura: 38 minutos

Resumen

Características clínicas. Los trastornos por deficiencia de creatina (TDC), errores innatos del metabolismo y transporte de creatina, comprenden tres trastornos: los trastornos de la biosíntesis de creatina, la deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) y la deficiencia de L-arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT); y la deficiencia del transportador de creatina (CRTR). El **retraso en el desarrollo**, la **disfunción cognitiva o la discapacidad intelectual** y el **trastorno del lenguaje-habla** son comunes a los tres TDC.

- El inicio de las manifestaciones clínicas de la deficiencia de GAMT (notificada en ~ 130 individuos) se produce entre los tres meses y los dos años de edad.
- Además de los retrasos en el desarrollo, la mayoría de los individuos tienen **epilepsia** y desarrollan un **trastorno del comportamiento** (p. ej., hiperactividad, autismo o comportamiento autolesivo), y alrededor del 30% tiene **trastorno del movimiento**.
- La deficiencia de AGAT ha sido notificada en 16 individuos; ninguno ha tenido epilepsia o trastornos del movimiento.
- Los hallazgos clínicos de la deficiencia de CRTR en varones afectados (notificada en ~ 130 individuos) incluyen, además de los retrasos en el desarrollo, **epilepsia** (tipos de crisis variables y pueden ser intratables) y **trastornos del comportamiento** (p. ej., déficit de atención y/o hiperactividad, características autistas, impulsividad, ansiedad social), **hipotonía**, y (con menos frecuencia) un **trastorno del movimiento**.
- Se han notificado **escaso aumento de peso con estreñimiento** y **QTc prolongado en el EKG**.
- Si bien la **discapacidad intelectual leve a moderada** se observa comúnmente hasta los cuatro años de edad, se ha notificado que la mayoría de los varones adultos con deficiencia de CRTR tienen **discapacidad intelectual grave**.
- Las mujeres **heterocigotas** para la deficiencia de CRTR son típicamente **asintomáticas o tienen una discapacidad intelectual leve**, aunque se ha notificado un fenotipo más grave similar al fenotipo masculino.

Diagnóstico/pruebas. El diagnóstico de un TDC se establece en un probando con hallazgos sugestivos y variantes patogénicas bialélicas en *GAMT* o *GATM* o una variante patogénica hemicigota o heterocigota en *SLC6A8* identificada mediante pruebas genéticas moleculares.

Manejo. Tratamiento de las manifestaciones: La deficiencia de GAMT y la deficiencia de AGAT se tratan con **creatina monohidrato oral** para reponer los niveles de creatina cerebral.

- El tratamiento de la deficiencia de GAMT requiere suplementación con **ornitina** y **restricción dietética de arginina o proteína**.
- La deficiencia de CRTR se trata con **creatina monohidrato oral** y **suplementación de arginina y glicina**.
- El retraso en el desarrollo, la discapacidad intelectual y los problemas de comportamiento se manejan con un programa individualizado de educación y terapia;
- la epilepsia y el trastorno del movimiento son tratados por el especialista apropiado de manera estándar.

Vigilancia: En aquellos tratados con creatina monohidrato, se justifica la determinación periódica del nivel de creatina cerebral mediante $^1\text{H-MRS}$ *in vivo* y la medición anual de la función renal para detectar una posible nefropatía asociada a creatina. Se recomiendan evaluaciones del desarrollo y neurológicas en cada visita clínica.

Evaluación de familiares en riesgo: El diagnóstico temprano de neonatos en riesgo de TDC mediante pruebas bioquímicas o genéticas moleculares permite el diagnóstico y tratamiento tempranos.

Asesoramiento genético. La deficiencia de GAMT (causada por variantes patogénicas en *GAMT*) y la deficiencia de AGAT (causada por variantes patogénicas en *GATM*) se heredan de forma **autosómica recesiva**. La deficiencia de CRTR (causada por variantes patogénicas en *SLC6A8*) se hereda de forma **ligada al cromosoma X**.

- **Herencia autosómica recesiva:** Si se sabe que ambos padres son heterocigotos para una variante patogénica en *GAMT* o *GATM*, cada hermano de un individuo afectado tiene en la concepción una probabilidad del 25% de estar afectado, una probabilidad del 50% de ser un portador asintomático y una probabilidad del 25% de no estar afectado y no ser portador. Una vez que se han identificado las variantes patogénicas en *GAMT* o *GATM* en un miembro afectado de la familia, son posibles las pruebas genéticas moleculares de portador y las pruebas genéticas prenatales y preimplantacionales.
- **Herencia ligada al cromosoma X:** Las madres que son heterocigotas para una variante patogénica en *SLC6A8* tienen un 50% de posibilidades de transmitir la variante patogénica en cada embarazo; los hijos varones que heredan la variante patogénica estarán afectados; las hijas mujeres que heredan la variante patogénica serán heterocigotas y pueden desarrollar hallazgos clínicos relacionados con el trastorno. Una vez que se ha identificado la variante patogénica en *SLC6A8* en un miembro afectado de la familia, son posibles las pruebas genéticas moleculares para identificar a las mujeres heterocigotas y las pruebas genéticas prenatales y preimplantacionales.

Alcance de GeneReview

Trastornos por Deficiencia de Creatina: Fenotipos Incluidos

- Deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT)
- Deficiencia de L-arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT)
- Deficiencia del transportador de creatina (CRTR)
- Diagnóstico

Los trastornos por deficiencia de creatina (TDC) son errores innatos del metabolismo y transporte de creatina que comprenden:

- Dos defectos de la biosíntesis de creatina (ambos heredados de forma autosómica recesiva):
 - Deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT)
 - Deficiencia de L-arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT)
- Un defecto del transportador de creatina (heredado de forma ligada al cromosoma X): deficiencia del transportador de creatina (CRTR)

Hallazgos Sugestivos

Se debe sospechar un TDC en probandos con los siguientes hallazgos clínicos, bioquímicos y de imagen y antecedentes familiares.

Hallazgos clínicos

- Retraso en el desarrollo
- Disfunción cognitiva o discapacidad intelectual
- Hipotonía
- Crisis o epilepsia refractaria
- Trastornos del movimiento (p. ej., coreoatetosis, distonía)
- Problemas de comportamiento (p. ej., trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno del espectro autista, comportamiento agresivo)

Hallazgos bioquímicos

- **Deficiencia de GAMT.** Niveles elevados de guanidinoacetato (GAA) en orina, plasma o líquido cefalorraquídeo (LCR) y niveles bajos o bajos-normales de creatina y creatinina en orina, plasma o LCR.
- **Deficiencia de AGAT.** Niveles bajos de GAA en orina, plasma o LCR y niveles bajos o bajos-normales de creatina y creatinina en orina, plasma o LCR.
- **Deficiencia de CRTR.** Relación creatina-creatinina elevada en orina en varones. Las mujeres pueden tener una relación creatina-creatinina normal o levemente elevada en orina.

Hallazgos de imagen

- La **espectroscopia de resonancia magnética de protón (¹H-MRS)** revela un pico de creatina ausente o significativamente disminuido en el cerebro en todos

los individuos con deficiencia de GAMT y deficiencia de AGAT y en varones con deficiencia de CRTR.

- La ^1H -MRS revela agotamiento parcial o niveles normales del pico de creatina en el cerebro en mujeres heterocigotas con deficiencia de CRTR ligada al cromosoma X.

Antecedentes familiares

- **Deficiencias de GAMT y AGAT.** Consistente con herencia autosómica recesiva (p. ej., hermanos afectados y/o consanguinidad parental). La ausencia de antecedentes familiares conocidos no excluye el diagnóstico.
- **Deficiencia de CRTR.** Consistente con herencia ligada al cromosoma X (p. ej., ausencia de transmisión de varón a varón, tío materno o hermanos varones afectados, hermanas mujeres o madre normales o levemente afectadas). La ausencia de antecedentes familiares conocidos no excluye el diagnóstico.

Establecimiento del Diagnóstico

El diagnóstico de un TDC se establece en un probando con hallazgos clínicos sugestivos mediante la identificación de variantes patogénicas (o probablemente patogénicas) bialélicas en *GAMT* o *GATM* o de una variante patogénica (o probablemente patogénica) hemicigota o heterocigota en *SLC6A8* en las pruebas genéticas moleculares.

- **Nota:** (1) Según las pautas de interpretación de variantes de ACMG/AMP, los términos "variante patogénica" y "variante probablemente patogénica" son sinónimos en un entorno clínico, lo que significa que ambos se consideran diagnósticos y pueden usarse para la toma de decisiones clínicas. La referencia a "variantes patogénicas" en este GeneReview se entiende que incluye las variantes probablemente patogénicas.
- (2) La identificación de variantes en *GAMT* o *GATM* bialélicas de significado incierto (o de una variante patogénica conocida y una variante de significado incierto) no establece ni descarta el diagnóstico. En estos individuos, se requerirá ^1H -MRS cerebral típica y niveles anormales de GAA y creatina en orina, plasma o LCR, así como mediciones de la actividad de GAMT y AGAT en fibroblastos o en linfocitos para confirmar el diagnóstico bioquímico de deficiencia de GAMT o AGAT.
- (3) La identificación de una variante en *SLC6A8* hemicigota o heterocigota de significado incierto no establece ni descarta un diagnóstico de deficiencia de CRTR. En estos individuos, se requerirán ^1H -MRS cerebral anormal y niveles anormales de la relación creatina-creatinina en orina en varones para confirmar el diagnóstico bioquímico. Se requerirá la captación de creatina en los fibroblastos cutáneos cultivados del individuo para confirmar el diagnóstico bioquímico de deficiencia de CRTR en varones.

Un algoritmo de pruebas diagnósticas es útil para guiar las pruebas genéticas moleculares en un individuo con sospecha de tener hallazgos clínicos, bioquímicos y/o de imagen sugestivos y/o niveles reducidos de creatina en ^1H -MRS cerebral (ver Figura 1).

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de los trastornos por deficiencia de creatina.

Nota: La relación creatina-creatinina en orina y los estudios de captación de creatina en fibroblastos cutáneos cultivados a menudo no son informativos en mujeres con deficiencia de *SLC6A8*; por lo tanto, se prefieren las pruebas genéticas moleculares.

Los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir una combinación de **pruebas dirigidas a genes** (pruebas de un solo gen, panel multigénico para epilepsia, discapacidad intelectual o trastorno del espectro autista) y **pruebas genómicas integrales** (secuenciación del exoma, secuenciación del genoma) dependiendo del fenotipo.

- Los individuos con los hallazgos bioquímicos o de imagen distintivos descritos en **Hallazgos Sugestivos** son propensos a ser diagnosticados utilizando pruebas dirigidas a genes (ver Opción 1).
- Aquellos con un fenotipo indistinguible de muchos otros trastornos hereditarios con discapacidad intelectual y/o epilepsia tienen más probabilidades de ser diagnosticados utilizando pruebas genómicas (ver Opción 2).

Las pruebas dirigidas a genes requieren que el clínico determine qué gen(es) es (son) probable(s) que esté(n) involucrado(s) basándose en los hallazgos bioquímicos y de imagen, mientras que las pruebas genómicas no lo requieren. Es probable que los individuos con los hallazgos bioquímicos o de imagen distintivos descritos en **Hallazgos Sugestivos** sean diagnosticados utilizando pruebas dirigidas a genes (ver Opción 1), mientras que aquellos con un fenotipo indistinguible de muchos otros trastornos hereditarios con discapacidad intelectual y/o epilepsia tienen más probabilidades de ser diagnosticados utilizando pruebas genómicas (ver Opción 2).

Opción 1

Pruebas de un solo gen. Primero se realiza el análisis de secuencia del gen predicho a partir del algoritmo de pruebas diagnósticas para detectar variantes de cambio de sentido, sin sentido y de sitio de *splicing* y pequeñas deleciones/inserciones intragénicas. **Nota:** Dependiendo del método de secuenciación utilizado, es posible que no se detecten deleciones/duplicaciones de un solo exón, de múltiples exones o de todo el gen. Si solo se detecta una (para *GAMT* o *GATM*) o ninguna variante (para cualquiera de los 3 genes) mediante el método de secuenciación utilizado, el siguiente paso es realizar un análisis de deleción/duplicación dirigido a genes para detectar deleciones o duplicaciones de exones y de todo el gen.

Un **panel multigénico** para epilepsia, discapacidad intelectual o trastorno del espectro autista que incluya *GAMT*, *GATM*, *SLC6A8* y otros genes de interés (ver **Diagnóstico Diferencial**) es el más propenso a identificar la causa genética de la afección al tiempo que limita la identificación de variantes patogénicas y variantes de significado incierto en genes que no explican el fenotipo subyacente. **Nota:** (1) Los genes incluidos en el panel y la sensibilidad diagnóstica de las pruebas utilizadas para cada gen varían según el laboratorio y es probable que cambien con el tiempo. (2) Algunos paneles multigénicos pueden incluir genes no asociados con la afección que se analiza en este GeneReview. (3) En algunos laboratorios, las opciones de panel pueden incluir un panel diseñado a medida por el laboratorio y/o un análisis de exoma personalizado centrado en el fenotipo que incluya genes especificados por el clínico. (4) Los métodos utilizados

en un panel pueden incluir análisis de secuencia, análisis de delección/duplicación y/o otras pruebas no basadas en secuenciación.

Opción 2

Las **pruebas genómicas integrales** no requieren que el clínico determine qué gen es probable que esté involucrado. La secuenciación del exoma es la más utilizada; la secuenciación del genoma también es posible.

Tabla 1. Pruebas Genéticas Moleculares Utilizadas en el Trastorno por Deficiencia de Creatina

Gen ^{1,2}	Proporción de TDC Atribuida a Variantes Patogénicas en el Gen ³	Proporción de Variantes Patogénicas Identificadas por Método ^{3,4}
		Análisis de secuencia ⁵
GAMT	33% (20%)	~ 100%
GATM	3% (8%)	~ 100% (94%)
SLC6A8	64% (72%)	~ 95% (100%)

1. Los genes se enumeran en orden alfabético.
2. Ver Tabla A. Genes y Bases de Datos para el locus cromosómico y la proteína.
3. Los porcentajes se basan en el número de familias en las propias bases de datos de los autores/LOVD (*SLC6A8*, *GATM*, *GAMT*); los porcentajes entre paréntesis se basan en la vista profesional con suscripción de Human Gene Mutation Database [Stenson et al 2020], si es diferente.
4. Ver Genética Molecular para obtener información sobre las variantes detectadas en estos genes.
5. El análisis de secuencia detecta variantes que son benignas, probablemente benignas, de significado incierto, probablemente patogénicas o patogénicas. Las variantes pueden incluir variantes de cambio de sentido, sin sentido y de sitio de *splicing* y pequeñas delecciones/inserciones intragénicas; típicamente, las delecciones/duplicaciones de exones o de todo el gen no se detectan.
6. El análisis de delección/duplicación dirigido a genes detecta delecciones o duplicaciones intragénicas. Los métodos utilizados pueden incluir una variedad de técnicas como PCR cuantitativa, PCR de largo alcance, amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple (MLPA) y un micromatriz dirigido a genes diseñado para detectar delecciones o duplicaciones de un solo exón.
7. No hay datos disponibles sobre la tasa de detección del análisis de delección/duplicación dirigido a genes.

Características Clínicas

Descripción Clínica

El retraso en el desarrollo, la disfunción cognitiva y la discapacidad intelectual son comunes a los tres trastornos por deficiencia de creatina (TDC).

Ver Tabla 2 para la comparación de las tres deficiencias; a continuación de la tabla se proporcionan más detalles.

Tabla 2. Trastornos por Deficiencia de Creatina: Comparación de Fenotipos por Características Seleccionadas

Característica	Deficiencia de GAMT ¹	Deficiencia de AGAT ²	Deficiencia de CRTR ³
RD y disfunción cognitiva ⁴	***	***	***
Trastorno del lenguaje-habla	**	**	**
Crisis	**	*	**
Epilepsia	**	NR	**
Problemas de comportamiento	**	*	**
Debilidad muscular / Miopatía	NR	**	NR
Hipotonía	*	*	**
Trastorno del movimiento	*	NR	*

*** = todos; ** = común; * = infrecuente; AGAT = L-arginina:glicina amidinotransferasa; CRTR = transportador de creatina; RD = retraso en el desarrollo; GAMT = guanidinoacetato metiltransferasa; NR = no notificado.

1. Stockler-Ipsiroglu et al [2014], Khaikin et al [2018].
2. Stockler-Ipsiroglu et al [2015], DesRoches et al [2016].
3. van de Kamp et al [2013a], Bruun et al [2018].
4. Tenga en cuenta que los individuos diagnosticados y tratados desde el período neonatal o la infancia con buena adherencia al tratamiento pueden tener hitos de desarrollo, funciones cognitivas y CI normales.

Deficiencia de GAMT

Hasta la fecha, se han identificado unos 130 individuos con variantes patogénicas bialélicas en *GAMT*. La descripción de las características fenotípicas se basa en estos informes.

- El inicio de las primeras manifestaciones clínicas oscila entre la infancia temprana (3-6 meses de edad) y los dos años de edad. La edad de diagnóstico oscila entre el período neonatal y los 34 años.
- El **retraso en el desarrollo (RD)** y la **disfunción cognitiva o discapacidad intelectual (DI)**, la manifestación clínica más consistente, están presentes en todos los individuos afectados. La gravedad varía de leve a grave. Aproximadamente el 50%-75% de los individuos con deficiencia de GAMT tienen RD o DI grave.
- **Trastorno del lenguaje-habla.** Se notificaron defectos variables del lenguaje expresivo en dos hermanos con deficiencia de GAMT.
- Un **trastorno del comportamiento** (p. ej., hiperactividad, autismo o comportamiento autolesivo) se notifica en más del 75% de los individuos afectados.
- Las **crisis**, la tercera manifestación más consistente, se observan en más del 70% de los individuos afectados. Los tipos de crisis incluyen crisis mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas, parciales complejas, cabeceo y atónicas. La gravedad de las crisis oscila entre crisis ocasionales y crisis que no responden a varios medicamentos anticonvulsivos.
- Los **trastornos del movimiento**, observados en aproximadamente el 30% de los individuos, son principalmente corea, atetosis, distonía o ataxia.
- Se observan intensidades de señal patológicas en los ganglios basales en la resonancia magnética cerebral (MRI) en individuos con o sin un trastorno del movimiento. El inicio suele ser antes de los 12 años de edad, aunque se informó un inicio a los 17 años en una mujer joven.

Deficiencia de AGAT

Hasta la fecha, se han identificado 16 individuos con variantes patogénicas bialélicas en *GATM*. La descripción de las características fenotípicas se basa en estos informes.

- El **RD** y la **disfunción cognitiva o DI**, la manifestación clínica más consistente, están presentes en todos los individuos afectados.
- La gravedad de la discapacidad intelectual varía de leve a grave, aunque más del 80% de los individuos tienen discapacidad intelectual leve a moderada.
- Se informó de una **única crisis**, observada en aproximadamente el 10% de los individuos afectados, que ocurrió con o sin fiebre.
- No se notificaron **trastornos del movimiento** en ningún individuo afectado.
- Se informó de un **trastorno del comportamiento** en el 25% de los individuos afectados.
- Se observó **debilidad muscular / miopatía** en el 50% de los individuos afectados.

Deficiencia de CRTR - Varones Afectados

Hasta la fecha, se han identificado unos 130 individuos con una variante patogénica en *SLC6A8*. La descripción se basa en estos informes.

- El inicio de las primeras manifestaciones clínicas oscila entre los cuatro y los 54 meses. La edad de diagnóstico oscila entre uno y 66 años, lo que indica que la esperanza de vida puede ser normal.
- El **RD** y la **disfunción cognitiva o DI** estuvieron presentes en todos los varones afectados, variando de leve a grave: el 85% de los varones afectados tenía DI leve a moderada hasta los cuatro años de edad; el 75% de los varones afectados mayores de 18 años tenían DI grave.
- **Trastorno del lenguaje-habla.** El desarrollo del habla se retrasó en todos los varones afectados. Las primeras palabras se produjeron a una edad media de 3.1 años (rango de edad: 9 meses a 10 años).
- Se notificaron **crisis** en el 59% de los varones afectados.
- Se ha notificado **epilepsia intratable** en menos de diez individuos.
- **Trastorno del movimiento.** Se notificaron **marcha de base ancha o ataxia y distonía o atetosis** en el 29% y el 11% de los varones afectados, respectivamente.
- **Trastorno del comportamiento.** Se notificó trastorno del comportamiento en el 85% de los varones afectados.
- **Otras características clínicas neurológicas.** La **hipotonía** estuvo presente en el 40% de los varones afectados. Se notificó **espasticidad** en el 26% de los varones afectados. También se notificaron **cara miopática, ptosis, laxitud articular y disminución de la masa muscular**.
- **Otras características clínicas no neurológicas:**
 - **Rasgos dismórficos** que incluyen microcefalia y frente ancha, entre otros, se notificaron en el 45% de los varones afectados.
 - Se notificaron **hallazgos gastrointestinales**, incluyendo escaso aumento de peso, vómitos y estreñimiento, en el 35% de los varones afectados.
 - **Características cardíacas.** Siete varones con deficiencia de CRTR (39%) tuvieron **QTc prolongado en el EKG**.

Deficiencia de CRTR - Mujeres Heterocigotas

Las mujeres heterocigotas para la variante patogénica *SLC6A8* son típicamente **asintomáticas o tienen DI leve**. No hubo correlación clínica entre la inactivación sesgada del cromosoma X y la gravedad del fenotipo clínico. Se ha notificado un fenotipo más grave similar al masculino.

Correlaciones Genotipo-Fenotipo

No se han identificado correlaciones genotipo-fenotipo clínicamente relevantes para ninguno de los TDC.

Prevalencia

- **Deficiencia de GAMT.** Aproximadamente 130 individuos han sido diagnosticados en todo el mundo. La incidencia estimada oscila entre 1:2,640,000 y 1:250,000 en la población general.
- **Deficiencia de AGAT.** La frecuencia estimada de portadores fue de uno en 1,292 (0.077%) en la población general.
- **Deficiencia de CRTR.** La prevalencia en varones con DI se estimó entre 0.4% y 1.4%. La prevalencia fue del 2.64% en individuos con trastornos del neurodesarrollo en un estudio reciente.

Trastornos Genéticamente Relacionados (Alélicos)

No se conocen fenotipos distintos a los discutidos en este GeneReview que estén asociados con variantes patogénicas de la línea germinal en *GAMT*, *GATM* o *SLC6A8*.

Diagnóstico Diferencial

Los trastornos resumidos en la Tabla 3 deben considerarse en individuos con deficiencia parcial de creatina en el cerebro detectada por ¹H-MRS, que tienen concentraciones normales de guanidinoacetato (GAA) en orina, plasma y LCR y una relación creatina-creatinina normal en orina.

Tabla 3. Trastornos de Interés en el Diagnóstico Diferencial de los Trastornos por Deficiencia de Creatina

Gen	Trastorno	MOI	Características Bioquímicas	Características Clínicas
<i>ALDH18A1</i>	Deficiencia de P5CS ¹	AR AD	Deficiencia de creatina secundaria (cerebral)	Rasgos dismórficos, RD, espasticidad, miopatía, crecimiento lento
<i>ASL</i>	Deficiencia de argininosuccinato liasa	AR	Deficiencia de creatina secundaria (cerebral) ² ; ↑nivel de creatina en plasma ³	RD, crisis, ataxia, tricornexis nudosa, encefalopatía hiperamoniémica, crecimiento lento, fibrosis hepática, cirrosis ²²⁴
<i>ASS1</i>	Deficiencia de argininosuccinato sintetasa (citrulinemia tipo 1)	AR ²²⁵	Deficiencia de creatina secundaria (cerebral) ² ; concentración de creatina en plasma significativamente↓ ³	RD, crisis, ataxia, encefalopatía hiperamoniémica, crecimiento lento, cirrosis hepática

Gen	Trastorno	MOI	Características Bioquímicas	Características Clínicas
<i>OAT</i>	Deficiencia de ornitina aminotransferasa (atrofia girata de la coroides y la retina)	AR	Deficiencia de creatina secundaria (cerebral) ⁴	Degeneración coriorretiniana progresiva y pérdida de visión periférica, miopía, ceguera nocturna, cataratas subcapsulares posteriores, debilidad muscular proximal
<i>OTC</i>	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	XL	Creatina en plasma significativamente ↓ ³	RD, crisis, ataxia, encefalopatía hiperamoniémica, crecimiento lento
<i>PC</i>	Deficiencia de piruvato carboxilasa	AR	↓creatina en ¹ H-MRS cerebral ⁵	RD, crisis, espasticidad, hipotonía, hepatomegaly, acidosis láctica
<i>SLC25A15</i>	Hiperamonemia, hiperornitinemia, síndrome de homocitrulinuria	AR	Concentración de creatina en plasma significativamente ↓ ³	RD, crisis, espasticidad, hipotonía, crecimiento lento, hepatomegalia
<i>SLC7A7</i>	Intolerancia a la proteína lisinúrica	AR	↑nivel de creatina en plasma ³	Estatura baja, vómitos, crecimiento lento, insuficiencia respiratoria, hepatomegaly, diarrea, osteoporosis

¹H-MRS = espectroscopia de resonancia magnética de protón; AD = autosómico dominante; AR= autosómico recesivo; RD = retraso en el desarrollo; MOI = modo de herencia; P5CS = delta-1-pirrolina-5-carboxilato sintetasa; XL=X-ligado.

Manejo

No se han publicado guías de práctica clínica para los trastornos por deficiencia de creatina (TDC). Algunas de las referencias enumeran recomendaciones de manejo para las deficiencias de GAMT y CRTR.

Evaluaciones Después del Diagnóstico Inicial

Para establecer el alcance de la enfermedad y las necesidades en un individuo diagnosticado con un TDC, se recomiendan las evaluaciones resumidas en la Tabla 4 (si no se realizaron como parte de la evaluación que condujo al diagnóstico).

Tabla 4. Evaluaciones Recomendadas Después del Diagnóstico Inicial en Individuos con Trastornos por Deficiencia de Creatina

Sistema/Problema	Evaluación	Comentario
Neurológico	Evaluación neurológica	• ¹H-MRS cerebral para documentar la deficiencia de creatina si no se hizo como parte del diagnóstico • EEG si hay crisis clínicas o sospecha de crisis
Desarrollo	Evaluación del desarrollo/neuropsicológica	• Incluye evaluación motora, adaptativa, cognitiva y del lenguaje-habla • Evaluación para intervención temprana / educación especial • Evaluación de las funciones cognitivas con pruebas objetivas para medir el CI
Trastorno del movimiento ¹	• Evaluación de ortopedia/medicina física y rehabilitación / TF/TO • Documentación en video del trastorno del movimiento	Incluye evaluación de: • Habilidades motoras gruesas y finas • Movilidad, AVD y necesidad de dispositivos de adaptación • Necesidad de TF (para mejorar las habilidades motoras gruesas) y/o TO (para mejorar las habilidades motoras finas)
Conductual	Evaluación neuroconductual	Para personas de ~12 meses, cribado de: • Problemas de comportamiento • Alteraciones del sueño • TDAH • Ansiedad • Hallazgos sugestivos de TEA
Potencial de nefropatía asociada	Estudios basales de la función renal	• Urea en sangre • Creatinina en sangre • Análisis de orina

Sistema/Problema	Evaluación	Comentario
al tratamiento		● Si hay alguna función renal anormal, medir TFG o TFG estimada
Preocupaciones cardíacas ²	● EKG ● Ecocardiografía	Evaluación por un cardiólogo pediátrico si hay alguna anomalía en el EKG y/o ecocardiograma
Crecimiento deficiente	Evaluación por un nutricionista para la alimentación y el crecimiento	Considerar la evaluación si hay aspiración.
Asesoramiento genético	Por profesionales de genética ³	Para obtener un árbol genealógico e informar a las personas afectadas y a las familias sobre la naturaleza, el MOI y las implicaciones del TDC específico para facilitar la toma de decisiones médicas y personales
Apoyo y recursos familiares	Evaluar la necesidad de: ● Recursos comunitarios o en línea como Padres a Padres ● Participación de trabajo social para el apoyo parental ● Derivación a enfermería a domicilio	Apoyo de trabajo social según sea necesario

Tratamiento de las Manifestaciones

El tratamiento general de los TDC de cualquier causa se presenta en la Tabla 5. El tratamiento médico específico para el tipo de TDC se presenta en la Tabla 6 (deficiencia de GAMT), la Tabla 7 (deficiencia de AGAT) y la Tabla 8 (deficiencia de CRTR).

Tabla 5. Tratamiento de las Manifestaciones en Individuos con Trastornos por Deficiencia de Creatina

Manifestación/Problema	Tratamiento	Consideraciones/Otros
RD/DI y problemas de comportamiento	Ver Problemas de Manejo del Retraso en el Desarrollo / Discapacidad Intelectual.	
Epilepsia	Tratamiento estandarizado con	● Muchos MAC pueden ser efectivos; no se ha demostrado que ninguno sea

Manifestación/Problema	Tratamiento	Consideraciones/Otros
	MAC por un neurólogo experimentado	efectivo específicamente para este trastorno. ●Educación de los padres/cuidadores
Trastorno del movimiento ³⁰⁴	Tratamiento por un especialista en trastornos del movimiento	●Medicamentos para tratar el trastorno del movimiento ●Estimulación cerebral profunda si no hay respuesta al manejo médico

Tabla 6. Tratamiento de las Manifestaciones en Individuos con Deficiencia de GAMT

Manifestación/Problema	Tratamiento	Consideraciones/Otros
Niveles bajos de creatina cerebral	●Suplementación con creatina monohidrato ●Dosis orales de 400-800 mg/kg pc/día en 3-6 dosis divididas	Para personas sintomáticas con deficiencia de GAMT¹: ●Solo 1 persona logró desarrollo o funciones cognitivas normales con el tratamiento; todos mostraron alguna mejoría.
Acumulación de niveles neurotóxicos de GAA ³¹⁴	●Suplementación con ornitina ●Dosis orales de 400-800 mg/kg pc/día en 3-6 dosis divididas ●Restricción dietética de arginina a 15-25 mg/kg/día que corresponde a 0.4-0.7 g/kg/día de ingesta de proteínas³	●Se logró la ausencia de crisis en ~ 50% ●El trastorno del movimiento se resolvió en 50% Para personas asintomáticas con deficiencia de GAMT: ●Se notificó un resultado neurodesarrollo normal en 3 personas con deficiencia de GAMT que fueron diagnosticadas y tratadas en el período neonatal basándose en antecedentes familiares positivos del trastorno en un hermano mayor ² ●Para prevenir la desnutrición proteica, se debe complementar una fórmula médica de aminoácidos esenciales (0.5-0.8~g/kg/día) ⁴ .

Tabla 7. Tratamiento de las Manifestaciones en Individuos con Deficiencia de AGAT

Manifestación/Problema	Tratamiento	Consideraciones/Otros
Niveles bajos de creatina cerebral	●Suplementación con creatina monohidrato ●Dosis	Para personas sintomáticas con deficiencia de AGAT: ●La debilidad muscular mejoró en todas las

Manifestación/Problema	Tratamiento	Consideraciones/Otros
	orales de 400-800 mg/kg pc/día en 3-6 dosis divididas	personas ¹ . •No hubo mejoría en la función cognitiva o DI si el inicio del tratamiento fue >10 años de edad ¹ . •Se notificó función cognitiva normal cuando el tratamiento se inició <2 años de edad en 2 personas ² . Para personas asintomáticas con deficiencia de AGAT: •Neurodesarrollo normal a los 18 meses de edad cuando el tratamiento comenzó a los 4 meses de edad en un hermano asintomático ³ .

Tabla 8. Tratamiento de las Manifestaciones en Individuos con Deficiencia de CRTR

Manifestación/Problema	Tratamiento	Consideraciones/Otros
Niveles bajos de creatina cerebral	•Creatina monohidrato 100-200 mg/kg pc/día en 3 dosis •Arginina (clorhidrato o base) 400 mg/kg pc/día en 3 dosis •Glicina 150mg/kg pc/día en 3 dosis	•Los autores recomiendan que los 3 suplementos se comiencen juntos en personas recién diagnosticadas, especialmente en la primera infancia para frenar la progresión de la enfermedad. •La eficacia clínica del tratamiento con 3 suplementos no está confirmada, pero se observaron mejoras ¹ .

Prevención de Manifestaciones Primarias

Ver **Tratamiento de las Manifestaciones**.

Vigilancia

Las recomendaciones de vigilancia para los TDC se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Vigilancia Recomendada para Individuos con Trastornos por Deficiencia de Creatina

Sistema/Problema	Evaluación	Frecuencia
Desarrollo	Monitorear el progreso del desarrollo y las necesidades educativas.	En cada visita

Sistema/Problema	Evaluación	Frecuencia
Neurológico	Monitorear a aquellos con crisis según esté clínicamente indicado. Evaluar nuevas manifestaciones como crisis, trastornos del movimiento y problemas de comportamiento.	En cada visita
	Determinación del nivel de creatina cerebral mediante $^1\text{H-MRS}$ <i>in vivo</i>	● Para aquellos con deficiencia de GAMT o AGAT: para monitorear los niveles de creatina cerebral durante la terapia de suplementación con creatina ● Para aquellos con deficiencia de CRTR: para monitorear los niveles de creatina cerebral para la evaluación del resultado del tratamiento
Para aquellos que están bajo tratamiento de niveles bajos de creatina cerebral	Evaluar la función renal (TFG) mientras están en terapia de suplementación con creatina para detectar posible nefropatía asociada a creatina en las deficiencias de GAMT, AGAT y CRTR.	Anualmente
	Para la deficiencia de GAMT, evaluar: ● Crecimiento y estado nutricional; ● Niveles de GAA en plasma, aminoácidos en plasma, amoníaco, proteínas, albúmina, prealbúmina.	Cada 3-6 meses
	Para la deficiencia de AGAT, no se necesitan laboratorios de vigilancia. Para la deficiencia de CRTR, evaluar niveles de GAA en plasma y aminoácidos en plasma ¹ .	Cada 3-6 meses

Evaluación de Familiares en Riesgo

Es apropiado evaluar a los neonatos en riesgo de un TDC para permitir el diagnóstico y tratamiento tempranos. Las evaluaciones pueden incluir:

- Pruebas genéticas moleculares si las variantes patogénicas en la familia son conocidas;
- Pruebas genéticas bioquímicas si las variantes patogénicas en la familia no son conocidas.

Manejo del Embarazo

Se ha notificado el manejo del embarazo en un solo individuo con deficiencia de AGAT. La dosis diaria de creatina se aumentó en la mujer embarazada y el bebé fue normal al nacer y no estaba afectado por la deficiencia de AGAT.

Terapias Bajo Investigación

No hay ensayos clínicos actuales para ninguno de los TDC. Algunas farmacoterapias se están investigando en líneas celulares o modelos animales de deficiencia de CRTR:

- El diacetil creatina etil éster (DAC) aumentó la creatina intracelular en rebanadas de hipocampo cerebral de ratones.
- El dodecil creatina éster restauró el aprendizaje en ratones *Slc6a8y*.
- Se demostró que el 4-fenilbutirato (4-PBA) aumenta la captación de creatina en células HEK293 que expresan variantes patogénicas en *SLC6A8*.
- La ciclocreatina fue efectiva en el tratamiento de las funciones cognitivas, la epilepsia y las características conductuales en un modelo de ratón con deficiencia de CRTR.

Asesoramiento Genético

El asesoramiento genético es el proceso de proporcionar información sobre la naturaleza, el(los) modo(s) de herencia y las implicaciones de los trastornos genéticos.

Modo de Herencia

La deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) y la deficiencia de L-arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT) se heredan de forma **autosómica recesiva**. La deficiencia del transportador de creatina (CRTR) se hereda de forma **ligada al cromosoma X**.

Herencia Autosómica Recesiva - Riesgo para los Miembros de la Familia

- **Padres de un probando.** Se presume que los padres de un niño con deficiencia de GAMT o AGAT son **heterocigotos** para una variante patogénica en *GAMT* o *GATM*. Los heterocigotos (portadores) son asintomáticos y no corren el riesgo de desarrollar el trastorno.
- **Hermanos de un probando.** Cada hermano de un individuo afectado tiene en la concepción una probabilidad del **25% de estar afectado**, una probabilidad del **50% de ser un portador** asintomático y una probabilidad del **25% de no estar afectado y no ser portador**.

- **Detección de portadores.** La identificación de portadores requiere pruebas genéticas moleculares para las variantes patogénicas familiares en *GAMT* o *GATM*.

Herencia Ligada al Cromosoma X - Riesgo para los Miembros de la Familia

- **Padres de un probando varón.** El padre no tendrá el trastorno ni será hemicigoto. En una familia con más de un hijo afectado, la madre es una **heterocigota obligada**. Las variantes patogénicas en *SLC6A8* ocurrieron *de novo* en el 30% de los individuos. El 7% de las madres tuvieron mosaicismo somático/de la línea germinal. Las madres heterocigotas pueden tener antecedentes de discapacidad de aprendizaje o discapacidad intelectual leve o crisis.
- **Hermanos de un probando varón.** Si la madre tiene una variante patogénica en *SLC6A8*, la probabilidad de transmitirla en cada embarazo es del **50%**: los varones que la heredan estarán afectados; las mujeres que la heredan serán heterocigotas y pueden desarrollar hallazgos clínicos.
- **Detección de heterocigotas.** La identificación de mujeres heterocigotas requiere pruebas genéticas moleculares de *SLC6A8*.

Pruebas Prenatales y Pruebas Genéticas Preimplantacionales

- **Pruebas genéticas moleculares.** Son posibles una vez que la(s) variante(s) patogénica(s) ha(n) sido identificada(s) en un miembro afectado de la familia.
- **Pruebas bioquímicas.** El diagnóstico prenatal para la deficiencia de *GAMT* es posible mediante el análisis de guanidinoacetato (GAA) y creatina en el líquido amniótico. Sin embargo, las pruebas genéticas moleculares son el método preferido para el diagnóstico prenatal.

Genética Molecular

Tabla A. Trastornos por Deficiencia de Creatina: Genes y Bases de Datos

Gen	Locus Cromosómico	Proteína	Bases de Datos Específicas del Locus	HGMD	ClinVar
<i>GAMT</i>	19p13.3	Guanidinoacetato N-metiltransferasa	<i>GAMT</i> @ LOVD	<i>GAMT</i>	<i>GAMT</i>
<i>GATM</i>	15q21.1	Glicina amidinotransferasa, mitocondrial	<i>GATM</i> @ LOVD	<i>GATM</i>	<i>GATM</i>
<i>SLC6A8</i>	Xq28	Transportador de creatina 1 dependiente de sodio y cloruro	<i>SLC6A8</i> @ LOVD	<i>SLC6A8</i>	<i>SLC6A8</i>

Patogénesis Molecular

La creatina se sintetiza mediante dos reacciones enzimáticas:

1. Transferencia del grupo amidino de la arginina a la glicina, produciendo ácido guanidinoacético (GAA) y catalizada por L-arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT o GATM).
2. Metilación del grupo amidino en la molécula de GAA por S-adenosil-L-metionina:N-guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT).

La creatina sintetizada se transporta a través del torrente sanguíneo a los órganos de utilización (principalmente músculo y cerebro), donde es absorbida a través del transportador de creatina 1 dependiente de sodio y cloruro (proteína SLC6A8).

Mecanismo de la causación de la enfermedad:

- Las variantes patogénicas bialélicas en *GAMT* o *GATM* resultan en una deficiencia de la enzima asociada, lo que resulta en síntesis deficiente de creatina.
- Una variante patogénica hemicigota (o heterocigota) en *SLC6A8* resulta en síntesis deficiente de la proteína transportadora de creatina, lo que resulta en transporte deficiente de creatina al cerebro y al músculo.

Tabla B. Entradas OMIM para Trastornos por Deficiencia de Creatina (Ver Todo en OMIM)

300036	SOLUTE CARRIER FAMILY 6 (NEUROTRANSMITTER TRANSPORTER, CREATINE), MEMBER 8; SLC6A8
300352	CEREBRAL CREATINE DEFICIENCY SYNDROME 1; CCDS1
601240	GUANIDINOACETATE METHYLTRANSFERASE; GAMT
602360	L-ARGININE:GLYCINE AMIDINOTRANSFERASE; GATM
612718	CEREBRAL CREATINE DEFICIENCY SYNDROME 3; CCDS3
612736	CEREBRAL CREATINE DEFICIENCY SYNDROME 2; CCDS2