

# BÖLÜM 85

## KREATİN SENTEZ VE TRANSPORT BOZUKLUKLARI

Sevim TÜRAY<sup>1</sup>  
Nesrin CEYLAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kreatin, esas olarak böbrek ve karaciğerde üretilen ve iskelet kası ile beyin gibi yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda depolanan azotlu bir organik asittir. Fosforillenmiş formu (fosfokreatin), bir dizi hücre içi metabolik süreç için enerji kaynağı olarak kullanılan adenosin trifosfat (ATP) oluşumunda rol oynar. Kreatin ve fosfokreatin, nörotransmitter olmasalar da, sinir iletimi ve hücre içi sinyalleşme de dahil olmak üzere önemli nöronal işlevleri sürdürmek için beyin dokusuna enerji sağlamaktadır.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Serebral kreatin eksikliğine yol açan üç tanımlanmış konjenital metabolik bozukluğun serebral kreatin eksikliği sendromlarına neden olduğu bilinmektedir. Bunlardan ikisi kreatin senteziyle ve diğeri ise taşınmasıyla ilgilidir. Kreatin sentez defektleri (KSD), otozomal resesif olarak kalıtılan guanidinoasetat metiltransferaz (GAMT; OMIM:601240) ve L-arginin-glisin amidinotransferaz (AGAT; OMIM:602360) genlerindeki kusurlardan kaynaklanır. Kreatin taşınmasında bozukluk sonucu oluşan kreatin transport defekti (KTD) ise X'e bağlı kalıtımı olan SLC6A8 genindeki (OMIM:300036) bir kusurla ilgilidir.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Bu hastalıklar 1996 yılında Stockler ve arkadaşları tarafından GAMT eksikliğinin bildirilmesi ile tanınmaya başlamıştır<sup>6</sup>. Daha sonra 2000 yılında Bianchi ve arkadaşları AGAT eksikliğini,<sup>7</sup> 2001 yılında ise Salomon ve arkadaşları KTD'lerini tanımlamıştır.<sup>8</sup> SKES olgularının kesin sıklığı bilinmemekte ve hala yeterli tanı konulamamaktadır. Kaynağı bilinmeyen psikomotor gecikmesi olan bir çocuk kohortunda kreatin eksikliği sendromlarının prevalansının %2,7 olduğu tahmin edilmektedir. Erkek hastalara odaklanıldığında bu prevalans %4,4'e çıkmaktadır.<sup>9</sup> Özellikle gelişimsel gerilik, hipotoni, konvulzyonlar, hareket bozukluğu olan küçük çocuklarda, zihinsel yetersizlik, epilepsi, hareket ve davranış bozukluklarına sahip daha büyük çocuklarda SKES'leri mutlaka akla gelmelidir.<sup>3</sup>

### KREATİN ROLÜ VE METABOLİZMASI

Kreatin, ardarda AGAT ve GAMT enzimlerini içeren iki aşamalı bir enzimatik yoldan sentezlenir ve hücreler tarafından özel bir taşıyıcı olan SLC6A8 aracılığıyla alınır. Kreatin'in sinir sisteminde görevleri şöyle özetlenebilir:<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Doç. Dr., Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., drsvm@yahoo.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., drnesrinceylan@gmail.com

nedeniyle daha çok akla getirilmelidir. İdrarda kreatin ve metabolitlerinin ölçümü ile tanıda kolay yol alınmaktadır. Ulaşmanın mümkün olduğu merkezlerde, klinik olarak uyumlu olgularda tanı koymada ilk basamak olarak MRS kullanılabilir. Bu noktada MRS'nin tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Lim YT, Mankad K, Kinali M, Tan AP. Neuroimaging Spectrum of Inherited Neurotransmitter Disorders. *Neuropediatrics*. 2020 Feb;51(1):6-21.
2. van Karnebeek C, Stockler-Ipsiroglu S. Congenital disorders of creatine synthesis and transport. In: *Up To Date Genetic diseases in children* [online]. Available at: [www.uptodate.com/contents/congenital-disorders-of-creatine-synthesis-and-transport](http://www.uptodate.com/contents/congenital-disorders-of-creatine-synthesis-and-transport). Accessed May, 2021.
3. Mercimek-Mahmutoglu S, Salomons GS. Creatine deficiency syndromes. In: *GeneReview Creatine Deficiency Syndromes* [Internet], Pagron RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (Eds), University of Washington, Seattle 2015.
4. Nyhan WL, Hoffmann GF. Disorders of Creatine Synthesis or Transport. Nyhan WL, Hoffmann GF Editors. *Atlas of Inherited Metabolic Diseases Fourth Ed*. Taylor & Francis Group. Boca Raton 2020. p 787-792
5. Stockler-Ipsiroglu S, Mercimek-Mahmutoglu S, Salomons GS. Creatine deficiency syndromes. Saudubray J M, Baumgartner MR, Walter J (Eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 6th ed., Springer, Berlin 2016.
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*. 1996 May;58(5):914-22.
7. Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, et al. Reversible brain creatine deficiency in two sisters with normal blood creatine level. *Ann Neurol*. 2000 Apr;47(4):511-3.
8. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001 Jun;68(6):1497-500.
9. Lion-François L, Cheillan D, Pitelet G et al. High frequency of creatine deficiency syndromes in patients with unexplained mental retardation. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1713-4.
10. Hanna-El-Daher L, Braissant O. Creatine synthesis and exchanges between brain cells: What can be learned from human creatine deficiencies and various experimental models? *Amino Acids*. 2016 Aug;48(8):1877-95.
11. Dunbar M, Jaggumantri S, Sargent M, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Treatment of X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency: systematic review of the literature and three new cases. *Mol Genet Metab*. 2014 Aug;112(4):259-74
12. van de Kamp JM, Betsalel OT, Mercimek-Mahmutoglu S, Abdulhoul L et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet*. 2013a;50:463-72.
13. Khaikin Y, Sidky S, Abdenur J et al. Treatment outcome of twenty-two patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency: An international retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 May;22(3):369-379.
14. Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek C, Longo N et al. Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. *Mol Genet Metab*. 2014;111:16-25.
15. Mercimek-Mahmutoglu S, Ndika J, Kanhai W et al. Thirteen new patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency and functional characterization of nineteen novel missense variants in the GAMT gene. *Hum Mutat*. 2014a;35:462-9.
16. Battini R, Leuzzi V, Carducci C, et al. Creatine depletion in a new case with AGAT deficiency: clinical and genetic study in a large pedigree. *Mol Genet Metab* 2002; 77:326.
17. Betsalel OT, Pop A, Rosenberg EH et al. Detection of variants in SLC6A8 and functional analysis of unclassified missense variants. *Mol Genet Metab* 2012; 105:596-601
18. van de Kamp JM, Errami A, Howidi M et al. Genotype-phenotype correlation of contiguous gene deletions of SLC6A8, BCAP31 and ABCD1. *Clin Genet* 2015; 87:141-147
19. Farr CV, El-Kasaby A, Freissmuth M, Susic S. The Creatine Transporter Unfolded: A Knotty Premise in the Cerebral Creatine Deficiency Syndrome. *Front Synaptic Neurosci*. 2020 Oct 23;12:588954.
20. Mercimek-Mahmutoglu S, Stockler-Ipsiroglu S, Adami A et al. GAMT deficiency: features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. *Neurology*. 2006;67:480-4.
21. Mercimek-Mahmutoglu S, Ndika J, Kanhai W et al. Thirteen new patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency and functional characterization of nineteen novel missense variants in the GAMT gene. *Hum Mutat*. 2014 Apr;35(4):462-9.
22. van de Kamp JM, Jakobs C, Gibson KM, Salomons GS. New insights into creatine transporter deficiency: the importance of recycling creatine in the brain. *J Inherit Metab Dis*. 2013b;36:155-6.
23. Yıldız Y, Göçmen R, Yaramış A, Coşkun T, Haliloğlu G. Creatine Transporter Deficiency Presenting as Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020 Nov;146(5):e20193460.

24. Anselm IA, Coulter DL, Darras BT. Cardiac manifestations in a child with a novel mutation in creatine transporter gene SLC6A8. *Neurology*. 2008;70:1642-4.
25. Puusepp H, Kall K, Salomons GS et al. The screening of SLC6A8 deficiency among Estonian families with X-linked mental retardation. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S5-11.
26. Reichold M, Klootwijk ED, Reinders J, et al. Glycine Amidinotransferase (GATM), Renal Fanconi Syndrome, and Kidney Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1849-1858.
27. Joncquel-Chevalier Curt M, Voicu PM, Fontaine M et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie*. 2015 Dec;119:146-65.
28. Verhoeven NM, Schor DS, Roos B et al. Diagnostic enzyme assay that uses stable-isotope-labeled substrates to detect L-arginine:glycine amidinotransferase deficiency. *Clin Chem*. 2003 May;49(5):803-5.
29. Item CB, Stockler-Ipsiroglu S, Stromberger C et al. Arginine:glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet*. 2001 Nov;69(5):1127-33.
30. Pasquali M, Schwarz E, Jensen M et al. Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Mar;37(2):231-6.
31. Sinclair GB, van Karnebeek CDM, Ester M et al. A three-tier algorithm for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2016 Jul;118(3):173
32. Mercimek-Mahmutoglu S, Dunbar M, Friesen A, et al. Evaluation of two year treatment outcome and limited impact of arginine restriction in a patient with GAMT deficiency. *Mol Genet Metabol* 2012;105:155e8.
33. Mercimek-Mahmutoglu S, Salomons GS, Chan A. Case study for the evaluation of current treatment recommendations of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: ineffectiveness of sodium benzoate. *Pediatr Neurol* 2014;51:133e7.
34. Battini R, Alessandri MG, Casalini C, et al. Fifteen-year follow-up of Italian families affected by arginine glycine amidinotransferase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:21.
35. Ndika JD, Johnston K, Barkovich JA, et al. Developmental progress and creatine restoration upon long-term creatine supplementation of a patient with arginine:glycine amidinotransferase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012; 106:48.
36. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, et al. Treatment monitoring of brain creatine deficiency syndromes: a 1H- and 31P-MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:548.
37. Mercimek-Mahmutoglu S, Connolly MB, Poskitt KJ, et al. Treatment of intractable epilepsy in a female with SLC6A8 deficiency. *Mol Genet Metab* 2010; 101:409.
38. Valayannopoulos V, Boddaert N, Chabli A, et al. Treatment by oral creatine, L-arginine and L-glycine in six severely affected patients with creatine transporter defect. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:151.
39. van de Kamp JM, Pouwels PJ, Aarsen FK, et al. Long-term follow-up and treatment in nine boys with X-linked creatine transporter defect. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:141.