

## Kreatin Eksikliği Sendromları

### Creatine Deficiency Syndromes

Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Aysel ÜNLÜSOY,<sup>a</sup>  
Dr. İlyas OKUR,<sup>a</sup>  
Dr. Leyla TÜMER,<sup>a</sup>  
Dr. Alev HASANOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Beslenme ve  
Metabolizma Hastalıkları BD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 11.10.2006  
Kabul Tarihi/Accepted: 19.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Beslenme ve  
Metabolizma Hastalıkları BD,  
ANKARA  
tubaeminoglu@yahoo.com

**ÖZET** Kreatin eksikliği sendromları kalıtsal metabolizma hastalıkları içinde yeni tanımlanmış hastalıklardır. Kreatin sentez basamaklarına göre; guanidinoasetat N-metil transferaz (GAMT), Arginin: glisin amidinotransferaz (AGAT) eksiklikleri ve kreatin taşıyıcı bozukluğu olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır. Bu sendromlar, beyinde kreatin düzeyinde azalma ile karakterizedir. Klinik olarak mental retardasyon, konuşmada gecikme, epilepsi, hareket bozuklukları ve davranış bozuklukları ön plandadır. Olgular genellikle süt çocukluğu döneminde tanı alırlar, fakat yetişkin yaşta tanımlanmış vakalar da mevcuttur. GAMT eksikliği; 6.-12. aylarda gelişme geriliği ile başlar, sonrasında hafif hipotoni, dirençli epileptik nöbetler, kendine zarar verici otistik hareketler ile seyredir. AGAT eksikliği ve kreatin taşıyıcı bozukluğu; hafif-orta mental retardasyon ve ağır konuşma geriliği ile karakterizedir. Tanı; manyetik rezonans (MR) spektroskopide, beyinde kreatin düzeyinin düşüklüğünün gösterilmesi ile konulur. Kreatinin monohidrat tedavisi; GAMT ve AGAT eksikliklerinde fayda sağlarken, kreatin taşıyıcı eksikliği olan hastalarda tedaviye yanıt alınmamıştır. Mental retardasyon, gelişme geriliği, konuşma geriliği, epilepsisi olan olgularda kreatin metabolizma bozuklukları ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır. Çünkü; GAMT ve AGAT eksikliği olan vakalarda, erken tanı ile kreatin monohidrat tedavisi klinik düzelmeye sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kreatin; mental retardasyon; konuşma geriliği; manyetik rezonans spektroskopisi

**ABSTRACT** Creatine deficiency syndromes are newly described group of inborn errors of metabolism affecting creatine metabolism. According to synthesis steps, these syndromes are examined in three groups: deficiency of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT), deficiency of arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) and creatine transporter defect. These syndromes are characterized by depletion of creatine in the brain. Clinically mental retardation, speech delay, epilepsy, movement disorders and behaviour disturbances are significant. These syndromes are often diagnosed during infancy but a few adult cases have been reported recently. GAMT deficiency begins with development delay in 6-12 th months, and then mild hypotonia, intractable epilepsy, self injured behaviours exhibit. AGAT deficiency and creatine transporter defect mainly present with mental retardation and severe speech disorder. All cases of creatine disorders certainly diagnosed with magnetic resonance spectroscopy. GAMT and AGAT deficiencies are treatable by oral creatine supplementation whereas patients with creatine transporter defect do not respond to the treatment. Cases with mental retardation, development delay, speech and language disorders, epilepsy have to be researched for creatine metabolism disorders, in distinctive diagnoses. When GAMT and AGAT deficiencies cases are diagnosed early, creatine monohydrate treatment is improved clinically course.

**Key Words:** Creatine; mental retardation; language development disorders; magnetic resonance spectroscopy

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008, 17:110-114**

**K**reatin, dokular ve hücreler arasında enerji taşınması ve depolanmasında önemli bir rol oynar. Kreatin, vücutta endojen olarak sentezlenir veya diyetle alınır. Sentez en çok karaciğer, pankreas, böbrekte

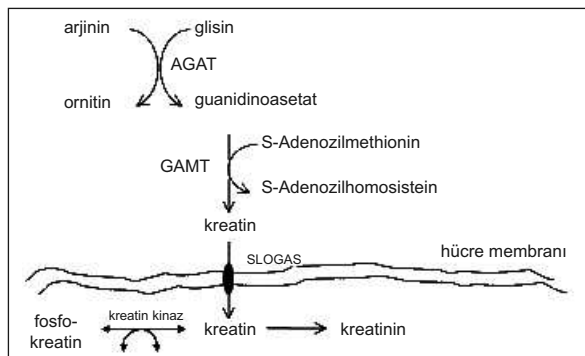
olur. Biyosentez için gerekli iki enzim; L-arginin-glisinamidinotransferaz (AGAT) ve Guanidinoasetatmetiltransferazdır (GAMT) (Şekil 1).

Kreatin biyosentezinde rol alan enzimlerin; dokulardaki dağılımı, guanidinoasetat (GAA) ve kreatinin dokular arası taşıyıcılığının mekanizması halen bilinmemektedir.<sup>1,2</sup> Birçok doku, plazmadan aktif kreatin taşıyıcısında rol alan Na-Cl bağımlı kreatin taşıyıcı proteini (SCL6A8) içermektedir. Kreatin, en çok beyin ve kas dokusunda kullanılır. Enzimatik olmayan yolla kreatinine dönüşerek idrarla atılır. İnsanlarda doğuştan kreatin biyosentezinde rol alan bu iki enzim eksikliği ve kreatin taşıyıcı bozukluğu gösterilmiştir.<sup>2,3</sup>

### ■ GUANİDİNOASETAT METİL TRANSFERAZ EKSİKLİĞİ

GAMT eksikliği, ilk defa 1994' te Stockler<sup>4</sup> tarafından tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçişlidir ve geni 19. kromozomda bulunmaktadır.<sup>4,5</sup> Hastalar prenatal ve postnatal dönemlerde normal olup, 6.-12. aylarda gelişim geriliği dikkat çekicidir. Hayatın ikinci yılında da gelişim duraklar. Klinik semptomların ağırlığı değişkendir. Konuşma oldukça geridir. Olguların çoğunda, mental retardasyon ve hafif hipotoni mevcuttur. Ağır vakalarda; ekstrapiramidal bulgular, dirençli epileptik nöbetler ve kendine zarar verme ile birlikte otistik davranışlar vardır. Bu hastalarda, somatik büyüme geriliği ve kalp tutulumu yoktur (Tablo 1).<sup>6-9</sup>

Biyokimyasal olarak; plazma ve idrarda GAA artmış, kreatin azalmıştır. İdrar ve plazmada, kreatin/ kreatinin oranına bakılarak kreatin düşüklüğü tespit edilebilir. İdrarda GAA konsantrasyonu



ŞEKİL 1: Kreatin biyosentezi, taşınması ve metabolizması.

TABLO 1: Kreatin metabolizması bozukluklarındaki semptomlar.<sup>7</sup>

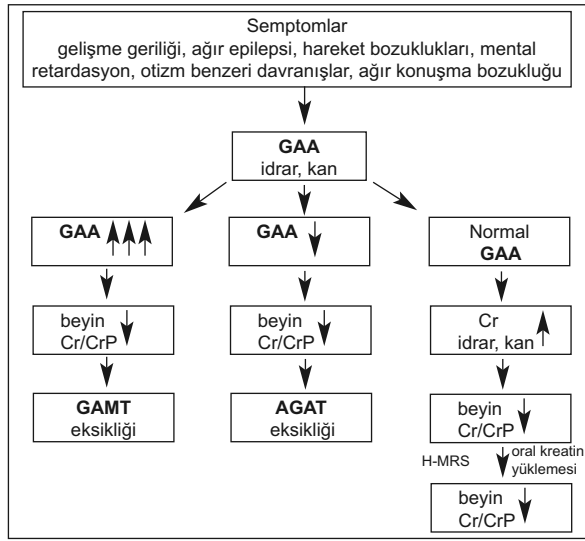
	Guanidinoasetat		Arginin:glisin
	N-Metiltransferaz	Aminidotrasferaz	Kreatin taşıyıcısı 1
Somatik büyüme geriliği			x
Erken gelişme geriliği	x		x
Nörolojik gerilik	x		
Mental retardasyon	x	x	x
Ağır konuşma bozuklukları	x	x	x
Otistik davranışlar	x		
Hipotoni	x		x
Ağır epilepsi	x		
Hareket bozuklukları	x		

2-200 kat, plazmada 10-20 kat artmış olarak bulunabilir. Ancak idrar ve plazmada; kreatin ve GAA düzeyleri yaşa bağlıdır, bu açıdan referans değerleri önemlidir.<sup>8</sup> GAA, likit kromatografi-tandem mass spektrometre ile, kreatin ise gaz kromatografi ve tandem mass spektroskopisi ile saptanabilir. Hem GAMT hem de AGAT eksikliğinde, duyarlı HPLC yöntemi ile biyolojik sıvılarda GAA, kreatin ve kreatinin düzeylerinin ölçümü Carducci ve ark.<sup>10</sup> tarafından yayınlanmıştır.

GAMT; esas olarak karaciğer ve pankreasta bulunur, diğer dokularda GAMT aktivitesi daha düşüktür. İlk tanımlanan hastalarda, GAMT eksikliği karaciğerde saptanmışsa da fibroblast ve lenfoblastlarda da enzim eksikliği gösterilebilir.

Mutasyon analizleri, polimeraz zincir reaksiyon ürünleri ile direkt DNA sekans analizi yoluyla yapılmaktadır. GAMT eksikliğine neden olan mutasyonlar heterojendir.<sup>7,11,12</sup>

Kalıtsal metabolik hastalıkların taranmasında kullanılan; idrar amino asit, organik asit, pürin, primidin, ürik asit miktarları mol kreatin başına olarak tariflenir ki; eğer idrarda kreatinin atılımı azalır (GAMT eksikliği gibi) belirtilen maddeler idrarda artmış olarak görülebilir. Bu nedenle, idrarda bu metabolitlerin yaygın artışlarında kreatin eksikliği düşünülmelidir. Kesin tanı, proton manyetik rezonans spektroskopisi ile beyinde kreatin eksikliğinin gösterilmesi ile konur (Şekil 2). Tedavide amaç; kreatin ve kreatin fosfat havuzunu artırmak ve dirençli epilepsiye



ŞEKİL 2: Kreatin biyosentez bozukluklarının ayırıcı tanısı.

Cr: kreatin

CrP: kreatin fosfat

neden olan guanidinoasetoasetat birikimini azaltmaktır. 350 mg-2 g/kg/gün kreatin monohidrat verilmesi ile, hastalarda ilk 3 ayın sonunda nörolojik düzelme sağlanır. Günümüzde tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak Schulze ve ark.<sup>13</sup> guanidinoasetoasetat sentezini azaltmak için diyetteki arjinini kısıtlayıp (15 mg/kg/gün), ornitini artırmış (100 mg/kg/gün) ve sonuçta GAA'yı azaltarak, epileptik nöbetlerde azalma olduğunu göstermiştir.

### ARGİNİN: GLİSİN AMİDİNOTRANFERAZ EKSİKLİĞİ (AGAT)

Otozomal resesif geçişlidir ve geni 15. kromozomdadır. Kreatin eksikliği sendromlarının en son tanımlananıdır. Hafif, orta mental retardasyon ve ağır konuşma geriliği ile seyredir. Psikomotor gerilik, febril nöbetler, yavaş somatik büyüme görülür. Kas tutulumu yoktur (Tablo 1). Tanıda; plazma kreatin düzeyi normal, plazma veya idrarda GAA normal veya düşük saptanabilir. 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyi, tanıda yardımcı olabilir ve bu intraselüler kreatin deposunu gösterir. Likit kromatografi tandem mass spektroskopide, GAA yüksekliği saptanabilir. Lenfoblastlarda, AGAT enzim düzeyi tespit edilebilmekle beraber fibroblastlarda saptanamamaktadır. Tanımlanan bir aileden etkilenen üç bireyin mutasyon analizinde homozigot (W149X)

etkilenmiş tek bir mutasyon saptanmıştır. Kesin tanı, proton MR spektroskopide kreatin düzeyinin düşüklüğü ile konur. Tedavide, 350 mg-2 g/kg/gün kreatin monohidrat kullanılmaktadır. Sonuçta; büyümede ilerleme, nörolojik düzelme sağlanmaktadır.

### KREATİN TAŞIYICI BOZUKLUĞU

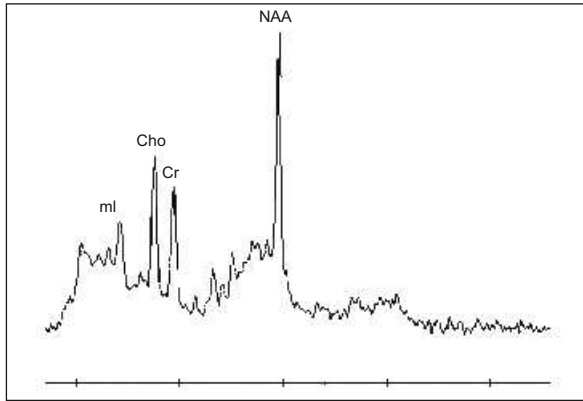
İlk kez Cecil ve ark.<sup>14</sup> tarafından 2001 yılında tanımlanmıştır. Son 5 yıllık sürede yaklaşık 50 vaka yayınlanmıştır. Geni SLC6A8 olup, Xq28'de haritalanmıştır ve X'e bağlı geçiş göstermektedir. Bu gen, en fazla iskelet kası ve böbreklerde aktiftir.

Etkilenen erkek hastalarda; mental retardasyon, ağır konuşma geriliği, epilepsi, nörogelişimsel gerilik ve otistik hareketler ortaya çıkar. Hafif santral hipotoni görülmekle beraber kas ve kalp tutulumu yoktur. Makrosefali veya mikrosefali görülebilir (Tablo 1). Kız olgular ise; hafif biyokimyasal anormallikler (idrarda hafif artmış kreatinin düzeyi) ve öğrenme güçlüğü ile karşımıza çıkar. Tanıda, plazma ve idrar kreatin düzeyleri yüksek veya normal saptanır. Kreatin düzeyinin kreatinine oranı hastalarda yüksek bulunur, ancak yanlış pozitif sonuçlar da olabilir. Özellikle müsküler distrofi ve tirotoksikoz hastalarında idrarda kreatinin artmış olarak bulunur. Kreatin taşıyıcıları, fibroblastlar dahil birçok dokuda mevcuttur. Fibroblast kültürlerinde de kreatin hücre içi alımı tespit edilebilir. SCL6A8 geninin mutasyon analizi, DNA sekans analizi ile yapılmaktadır. Ancak henüz mutasyonun ve genin kesin bölgesi saptanmamıştır. MR spektroskopide, beyinde kreatin düzeyinin düşüklüğü ve soyağacında, X'e bağlı geçişin gösterilmesi ile kesin tanı konur (Şekil 3, 4).

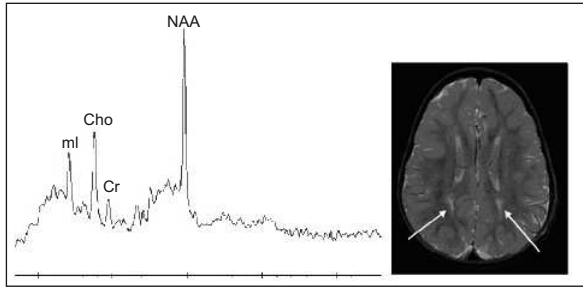
Erkek hastalarda kreatin monohidrat tedavisi ile herhangi bir düzelme gösterilememiştir. Kız taşıyıcılarda ise beyinde kreatin havuzu tekrar sağlanmıştır.

### TARTIŞMA

Beyinde kreatin eksikliği saptanan çocukların başvurusunda; pek çok nörolojik bozukluklarda görü-



ŞEKİL 3: 2 yaşındaki erkek çocukta normal manyetik rezonans spektroskopisi bulguları.



ŞEKİL 4: Kreatin metabolizma bozukluğu olan 2 yaşındaki erkek çocukta manyetik rezonans spektroskopide beyinde kreatin düşüklüğü, T2 ağırlıklı görüntülemelerde bilateral parietal beyaz cevherde anormal sinyaller görülmektedir. Spektroskopide ise beyin kreatin düzeyinin azaldığı görülmektedir. Cho, kolin; ml, myo-inositol; cr, kreatin; NAA, N-asetilaspartat.

len mental retardasyon, epilepsi, konuşma bozukluğu, otizm benzeri hareketler, nörogelişimsel gerilik, hareket bozuklukları gibi özgül olmayan semptomlar ortaya çıkmaktadır. Beyin dokusunun ağır etkilenmesine rağmen hipotoni dışında, kas ve kalp tutulumu bulunmamaktadır. Hatta kas MR spektroskopisinde kreatin/kreatin fosfat piki normaldir. Çünkü kas dokusu diyetle alınan kreatini depolayabilmektedir.

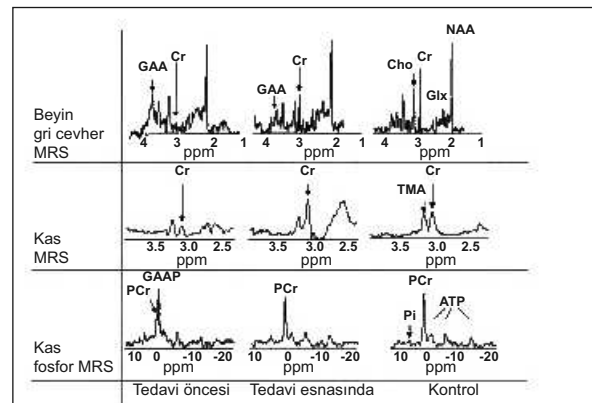
Metabolik hastalıklara yönelik tarama metodları, GAA ve kreatin düzeylerini kapsamadığı için kreatin sentez ve taşıyıcı bozuklukları atlanabilir. Ancak; idrarda düzeyleri kreatinine oranlanarak bakılan metabolitlerde artış saptanmışsa, olgular kreatin eksikliği sendromları açısından araştırılmalıdır. Olgularda, ilk olarak idrar ve plazmada kreatin ve GAA düzeylerine bakılmalı-

dır. GAA artmışsa, GAMT eksikliği; azalmışsa, AGAT eksikliği; idrarda kreatinin atılımı artmışsa, veya idrar ve kanda herhangi bir bozukluk saptanmamışsa, kreatin taşıyıcı bozukluğu düşünülmelidir (Şekil 2). Kreatin taşıyıcı eksikliğinde; kreatin desteği verilmesine rağmen, beyinde MR spektroskopisi ile kreatin düzeyinde artış olmadığı saptanmıştır. Bu şekilde, diğer iki eksiklikten ayrılır. X'e bağlı kreatin taşıyıcı eksikliğinin tanısında diğer önemli bir nokta da; dikkatli aile hikayesinin alınmasıdır.

Kreatin sentez ve taşıyıcı bozukluklarının kesin tanısı, beyinde kreatinin konsantrasyonunun düşüklüğü ile konur. Ancak bunu gösteren MR spektroskopisi pahalı bir yöntem olup, sadece özel merkezlerde çalışılabilir. Bu faktörler; yeni, tedavi edilebilen bu kalıtsal metabolik hastalıkların erken tanı ve değerlendirmesini sınırlandırmaktadır (Şekil 4, 5).

GAMT ve AGAT eksikliğinde, tedavinin olumlu sonuçları ve hastaların intrauterin, erken postnatal dönemlerde gelişimlerinin normal olması nedeni ile erken tanı ve tedavi önemlidir.<sup>15</sup>

Kreatin taşıyıcı bozukluklarında, kreatin tedavisi ile nörolojik düzelme olmamaktadır. Kreatin verildiğinde BOS'ta artış görülmüş, ancak MR spektroskopisi ile beyinde artış saptanmamıştır. Bu



ŞEKİL 5: Guanidinoasetat N-metiltransferaz eksikliği olan bir hastanın tedavi öncesi ve 20 hafta tedaviden sonra aynı yaşta sağlıklı kontrolü ile beyin, kas ve kas fosfor manyetik rezonans spektroskopisi karşılaştırması, ATP, adenozin trifosfat; Cho, kolin; cr, kreatin; NAA, N-asetilaspartat; GAA, guanidinoasetat; GAAP, fosforile guanidinoasetat; Glx, glutamat/ glutamin; PCr, fosfokreatin; Pi, inorganik fosfat; TMA, trimetilamonyum içeren bileşikler (fosfokolin ve kolini içeren).

nedenle, kreatin taşıyıcısının kan beyin bariyerinde değil hücreler arası yerleşimli olduğu düşünülmektedir.

Kreatin metabolizma bozuklukları, hücre içi enerji depolanması ve taşınması ile ilgili yeni tanımlanmış bir grup bozukluktur. Tam bir fenotipik özelliği yoktur. Mental retardasyon, konuşmada gecikme, epilepsi, hareket bozuklukları ve davranış bozuklukları saptanan olgularda

bu sendromlar düşünülmelidir. Kreatin tedavisi verilerek, olgular klinik düzelme açısından izlenmelidir.<sup>16</sup>

Her 3 hastalığın da, prenatal tanısı mutasyon analizi ile konabilir. Amniyotik sıvıda kreatin ve/veya GAA konsantrasyon anormalliklerinin görüldüğü bir vaka/fetüs henüz bilinmemektedir. Koryonik villi ve amniyon hücrelerinde enzim çalışmaları henüz yapılmamıştır.<sup>7</sup>

## KAYNAKLAR

1. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism *Physiol Rev* 2000;80: 1107-213.
2. Item CB, Stöckler-Ipsiroğlu S, Stromberger C, Mühl A, Alessandri MG, Bianchi MC, et al. Arginine:glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet* 2001;69:1127-33.
3. Battini R, Leuzzi V, Carducci C, Tosetti M, Bianchi MC, Hem CB, et al. Creatine depletion in a new case with AGAT deficiency: clinical and genetic study in a large pedigree. *Mol Genet Metab* 2002;77:326-31.
4. Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F, Marquardt I, Helms G, Requart M, et al. Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res* 1994;36:409-13.
5. Stöckler 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;58:914-22.
6. Leuzzi V. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 3: 3S89-97; discussion 3S97.
7. Verhoeven NM, Salomons OS, Jacobs C. Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. *Clin Chim Acta* 2005; 361:1-9
8. Leuzzi V, Bianchi MC, Tosetti M, Carducci C, Cerquiglini CA, Cioni G, et al. Brain creatine depletion: guanidinoacetate methyltransferase deficiency (improving with creatine supplementation). *Neurology* 2000;55:1407-9.
9. Schulze A, Bachert P, Schlemmer H, Harting I, Polster T, Salomons GS, et al. Lack of creatine in muscle and brain in an adult with GAMT deficiency. *Ann Neurol* 2003;53:248-51.
10. Carducci C, Birarelli M, Leuzzi V, Carducci C, Battini R, Cioni G, et al. Guanidinoacetate and creatin plus creatinine assessment in physiologic fluids: an effective diagnostic tool for the biochemical diagnosis of arginine:glycine amidinotransferase and guanidinoacetate methyltransferase deficiencies. *Clin Chem* 2002;48:1772-8.
11. Vilarinho L, Valongo C, Cardoso ML, Guelhas D, Verhoven NM, Almeida LA, et al. Five new Portuguese patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency: biochemical, enzymatic and molecular data. *J Inher Metab Dis* 2004;27(Suppl. 1):213.
12. Item CB, Mercimek-Mahmutoglu S, Battini R, Edlinberg-Horvat C, Stromberger C, Bodamer O, et al. Characterization of seven novel mutations in seven patients with GAMT deficiency. *Hum Mutat* 2004;23:524.
13. Schulze A, Ebinger F, Rating D, Mayatepek E. Improving treatment of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: reduction of guanidinoacetic acid in body fluids by arginine restriction and ornithine supplementation. *Mol Genet Metab* 2001;74:413-9.
14. Cecil KM, Salomons GS, Ball WS Jr, Wong B, Chuck G, Verhoeven NM, et al. Irreversible brain creatine deficiency with elevated serum and urine creatine: a creatine transporter defect? *Ann Neurol* 2001;49:401-4.
15. Ensenauer R, Thiel T, Schwab KO, Tacke U, Stöckler-Ipsiroğlu S, Schulze A, et al. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: differences of creatin uptake in human brain and muscle. *Mol Genet Metab* 2004;82: 208-13.
16. Newmeyer A, Cecil KM, Schapiro M, Clark JF, Degrauw TJ. Incidence of brain creatine transporter deficiency in males with developmental delay referred for brain magnetic resonance imaging. *Dev Behav Pediatr* 2005;26:276-82.