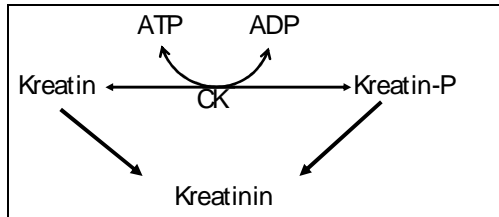


Cerebrale kreatinmangelsyndromer

Innledning

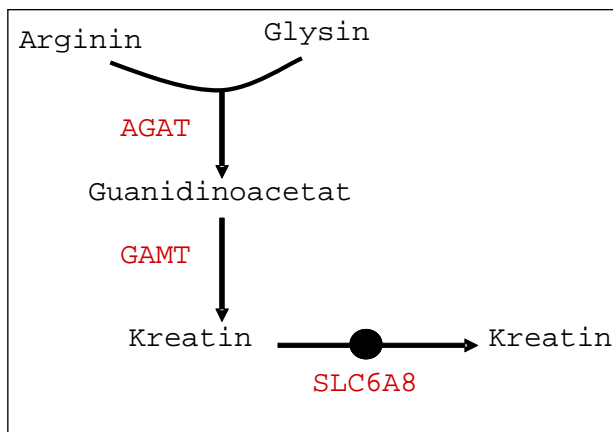
Det er beskrevet 3 sykdommer i kreatinomsetningen. Første pasient med kreatinmangel (GAMT-defekt) ble beskrevet i 1994. I 2001 ble ytterligere to sykdommer beskrevet (AGAT-defekt og transporterdefekt).

Kreatinomsetningen



Figur 1

Kreatin er kanskje ukjent for de fleste som biokjemisk parameter. Flere er nok bedre kjent med enzymet som omdanner kreatin til energireserven kreatinfosfat, nemlig kreatin kinase (CK) og endeproduktet for kreatinomsetningen kreatinin, kjent som henholdsvis muskelskademarkør og nyrefunksjonsparameter (se figur 1). Kreatin-P er en energirik forbindelse, og energimangel antas å være en patofysiologisk faktor.



Figur 2

Kreatin dannes i to trinn (se figur 2). Utgangspunktet er de to aminosyrene arginin og glysin. Katalysert av enzymet AGAT dannes ornitin og guanidinoacetat (GAA). Ornitin inngår i ureasyklus. GAA omdannes, katalysert av GAMT, videre til kreatin ved å motta en metylgruppe fra s-adenosylmetionin. Kreatin blir deretter enten fosforylert ved hjelp av CK til kreatinfosfat eller omdannet nonenzymatisk til kreatinin.

Det er to kilder til kreatin; føde og biosyntese. Endogent syntetisert kreatin gir det viktigste bidraget, men et kjøttrikt måltid kan forbigående gi P-kreatinstigning på 30 %. Omsetningen er ikke fullstendig forstått. Guanidinoacetat syntetiseres hovedsakelig i nyrenes tubulusceller og transporteres derfra over til blodet. Syntesen av kreatin foregår i hovedsak i lever og pankreas, men flere andre vev, bl.a. hjernen, uttrykker komplett enzymapparat for kreatinsyntese (både AGAT og GAMT). Imidlertid utføres de to syntesetrinnene i ulike hjerneceller, og syntesen er avhengig av en intakt transporter for å transportere guanidinoacetat og kreatin mellom celler. Kreatin transporteres aktivt ved hjelp av transportproteinene SLC6A8 mot en konsentrasjonsgradient inn i muskel- og nerveceller. GAA konkurrerer med kreatin om denne transporteren.

Klinikk ved svikt i kreatinomsetningen

Det er registrert pasienter med defekt i synteseenzymene AGAT og GAMT samt i transporteren SLC6A8. Man kunne tenke seg at symptomene ville komme fra muskulatur pga. energisvikt. Men slik er det ikke, det er symptomer fra CNS som dominerer. Felles symptomer for sykdommene er mental retardasjon og epilepsi. Retardasjonen er gjerne assosiert med forsinket ekspressiv språkutvikling og autistiske trekk og har varierende alvorlighetsgrad. Hos pasienter med GAMT-defekt har det også vært registrert intraktabel epilepsi og progressive ekstrapyramidale symptomer som sannsynligvis skyldes høye og toksiske konsentrasjoner av GAA..

Behandling

Hovedprinsippet for behandling av AGAT- og GAMT-defektene er å erstatte manglende kreatin ved å gi kreatin per oralt. For GAMT-defekten er det i tillegg et poeng å redusere konsentrasjonen av GAA, fordi ikke bare mangel på kreatin, men også opphopning av GAA antas å være skadelig.

Kreatintilskuddet bidrar faktisk også til redusert GAA-produksjon gjennom negativ feedback på AGAT. Videre kan AGAT-aktiviteten reduseres ytterligere ved å begrense inntaket av forstadiet arginin samt ved å gi tilskudd av ornitin (kompetitiv enzymhemming).

Transporterdefekten er vanskeligst å behandle. Kreatintilskudd samt tilskudd av forstadiene arginin og glysin for respektivt å utnytte transportproteinets eventuelle restaktivitet og å øke intracellulær syntese av kreatin i nervevevet, har bare vist å ha noe effekt hos ca 1/3 av pasientene. Det forskes i dag på å finne kreatinderivater, for eksempel cyclokreatin eller ulike konjungater med aminosyrer eller lipider som kan transporteres over cellemembraner uavhengig av SLC6A8. Slike medikamenter må kunne tas peroralt, ikke brytes ned i mage-tarmtraktus, men bli absorbert og intracellulært være substrat for CK.

Arvegang og hyppighet

AGAT-defekten og GAMT-defekten er sjeldne, autosomt recessive sykdommer. SLC6A8-mangelen arves X-bundet og synes å være hyppigere enn de to andre. Den rammer mest menn, men kvinnelige bærere kan imidlertid også få lette symptomer (på grunn av skjev X-inaktivering).. Det finnes studier som anslår at SLC6A8-mangel finnes hos ca. 2 % av pasienter med X-bundet mental retardasjon.

Biokjemisk diagnostikk

Man kunne kanskje tenke seg at kreatinmangel kunne påvises indirekte ved å påvise lav konsentrasjon av endeproduktet kreatinin i urin eller plasma, men så enkelt er det dessverre ikke. Mange av pasientene har upåfallende konsentrasjoner av kreatinin. Derimot vil måling av kreatin og GAA kunne fange opp alle tre. Første november 2006 ble slike målinger en del av metabolsk screening ved vår seksjon. Analysene gjøres ved hjelp av LC-MS-MS. Den diagnostiske strategien begynner med vurdering av kliniske opplysninger på rekvisisjonen. Hovedregelen pasienter med mental retardasjon får utført analyse av kreatin og GAA i urin. Pasienten skal helst ikke spise kjøtt eller fisk dagen før urinprøven (morgenurin) tas. Analysen i plasma gjøres kun hos pasienter med avvikende funn i urin (se tabell 1).

AGAT	GAMT	SLC6A8
*) ↓ kreatin ↓ GAA	*) ↓ kreatin ↑ GAA	↑ kreatin/kreatinin

Tabell 1

AGAT- og GAMT-defekt gir begge lav kreatin, og har henholdsvis redusert eller økt mengde GAA. AGAT-mangel er den vanskeligste diagnosen å stille biokjemisk. Kvinnelige bærere av transporterdefekt vil være vanskelige å fange opp, ettersom de ofte ikke har den typiske biokjemiske fenotypen som menn har.

Det finnes feilkilder til avvikende kreatin- og kreatininverdier. Dersom ikke urinprøven fryses umiddelbart vil likevekten mellom kreatinin og kreatin kunne forskyves in vitro. Lave kreatininverdier sees hos pasienter med liten muskelmasse. Høye verdier av kreatin sees også ved høyt kreatininntak, muskeldystrofier og thyreotoxicose. Det er også viktig å unngå inntak av kjøtt og fisk dagen før prøvesamling.

Magnetisk resonans spektroskopi

Cerebral kreatinmangel kan påvises direkte ved alle tre tilstandene med magnetisk resonans spektroskopi (MRS). MRS vil være en naturlig oppfølgende undersøkelse, for å bekrefte positive biokjemiske funn og for å utrede videre tilfeller med lette biokjemiske avvik, men karakteristisk klinikk. Heller ikke MR-spektroskopi trenger imidlertid å vise avvik hos kvinner med mutasjon i SLC6A8..

Genetisk analyse

Mutasjonsanalyse for AGAT og GAMT utføres ved utenlandske laboratorier. Mutasjonsanalyse for SLC6A8, som også er gullstandard for diagnose hos kvinner, utføres ved Avdeling for medisinsk genetik, OUS. Endelig bekreftende diagnostikk med proteinanalyser vil måtte foregå i utlandet.

Oppsummering

Kreatinmangelsykdommer er viktige behandlbare årsaker til mental retardasjon, selv om det ennå ikke finnes fullgod behandling for den hyppigste, defekt av kreatintransporteren (SLC6A8).