



Aangeboren stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport

Wat zijn aangeboren stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport?

Dit zijn stofwisselingsziekten waarbij er onvoldoende creatine wordt aangemaakt of waarbij er onvoldoende creatine naar de hersenen wordt toegevoerd. Hierdoor ontstaat in de hersenen een tekort aan creatine waardoor de hersenen niet goed kunnen functioneren.

Kinderen met deze stofwisselingsziekte hebben een ontwikkelingsachterstand, vaak is er met name op het gebied van de taal een forse ontwikkelingsachterstand. Daarnaast kunnen epilepsie, autistiforme kenmerken en bewegingsstoornissen voorkomen.

Hoe vaak komen stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport voor?

Het is niet goed bekend hoe vaak deze stofwisselingsziekten voorkomen. De diagnose kan pas sinds kort gesteld worden, daarom zal pas over enige tijd duidelijk worden hoe vaak deze stofwisselingsziekte voorkomt bij kinderen.

Bij wie komen stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport voor?

Deze stofwisselingsziekte is aangeboren en al vanaf de geboorte aanwezig. Dat wil niet zeggen dat deze kinderen al vanaf de geboorte klachten hebben. Het tijdstip van ontstaan van deze klachten zal sterk afhangen van de mate waarin er nog creatine voorkomt in de hersenen. Hoe minder creatine in de hersenen, hoe jonger de leeftijd zal zijn waarop de eerste klachten ontstaan.

Waar worden stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport door veroorzaakt?

Onvoldoende aanmaak van creatine

Creatine is een stofje wat in het lichaam wordt aangemaakt en een belangrijke rol speelt bij de energievoorziening in het lichaam. Creatine wordt in het lichaam zelf aangemaakt uit kleine onderdelen van eiwitten, aminozuren genoemd. Met name de aminozuren glycine en L-arginine zijn van belang voor de vorming van creatine. Een bepaald enzym wat AGAT (de afkorting voor L-arginine-glycine-aminido-transferase) wordt genoemd maakt uit de aminozuren arginine en glycine de stofjes guanidino-acetaat en ornithine. Dit guanidino-acetaat wordt door weer een ander enzym wat GAMT (de afkorting voor guanidinoacetaatmethyltransferase) genoemd wordt omgezet in het stofje creatine.

Wanneer er onvoldoende AGAT of GAMT aanwezig is, zal het lichaam onvoldoende creatine kunnen aanmaken.

Onvoldoende transport van creatine naar de hersenen

Met behulp van de enzymen AGAT en GAMT kan het lichaam dus zelf creatine aanmaken. Dit gebeurt in de nier en in de lever. Dit creatine komt vervolgens in het bloed terecht en wordt vervoerd naar de spieren en naar de hersenen. Het creatine kan alleen in de spieren en in de hersenen terecht komen met behulp van een transportstofje, dit stofje wordt creatinetransporter genoemd. Wanneer er onvoldoende creatinetransporter aanwezig is, zal er onvoldoende creatine in de hersenen en in de spieren terecht komen. Deze kunnen hierdoor niet goed functioneren.



Fout in het erfelijk materiaal

Zowel een tekort aan AGAT, als een tekort aan GAMT als een tekort aan creatinetransporter kunnen de oorzaak zijn voor een tekort aan het stofje creatine in de hersenen.

Het ontbreken van deze stofjes wordt veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal, het DNA. Bij een tekort aan AGAT gaat het om een foutje op het zogenaamde 15^e chromosoom, bij een tekort aan GAMT om een foutje op het 19^e chromosoom. Bij een tekort aan de creatinetransporter gaat het om een foutje op het zogenaamde X-chromosoom.

Van elk chromosoom heeft een kind er twee, een gekregen van de vader en een van de moeder. De meeste kinderen krijgen pas klachten wanneer beide chromosomen op dezelfde plaats een fout bevatten.

Jongens hebben één X-chromosoom, meisjes hebben 2 X-chromosomen. Jongens zullen dus al klachten krijgen van een tekort aan creatinetransporter veroorzaakt door een fout op het X-chromosoom, wanneer het X-chromosoom deze fout bevat. Meisjes zullen pas klachten hebben wanneer beide X-chromosomen deze fout bevatten. Een tekort aan creatinetransporter wordt daarom vaker bij jongens dan bij meisjes gezien.

Wat zijn de verschijnselen van stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport?

Ontwikkelingsachterstand

Kinderen met stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport hebben meestal een ontwikkelingsachterstand. Zij ontwikkelen zich veel trager dan leeftijdsgenoten. Zij gaan pas laat rollen, zitten, staan en lopen. Uiteindelijk leren zij al deze vaardigheden wel.

Vaak blijven ze wel wat onhandig in de manier van bewegen.

Taalachterstand

Opvallen is dat kinderen met stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport met hun taalontwikkeling veel meer achter lopen dan met hun motorische ontwikkeling. Kinderen met deze stofwisselingsziekte gaan vaak pas laat praten. Zij maken korte zinnen en hebben veel moeite om taal te begrijpen. Ook het leren lezen gaat moeizaam.

Epilepsie

Bij een groot deel van de kinderen met stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport komt epilepsie voor. Het kan hierbij gaan om verschillende soorten epilepsie aanvallen. Epilepsie wordt met name gezien bij kinderen met een tekort aan het enzym AGAT of met een tekort aan de creatinetransporter.

Autistiforme kenmerken

Bij kinderen met stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport als gevolg van een tekort aan het enzym AGAT of met een tekort aan de creatinetransporter komen regelmatig autistiforme kenmerken voor. Deze kinderen maken moeilijk contact met andere mensen, hebben moeite om te begrijpen wat er in andere mensen omgaat en hebben moeite om te begrijpen wat er in bepaalde situaties van hen verwacht wordt. Vaak hebben ze een duidelijke voorkeur voor vaste rituelen en een sterke interesse voor een bepaalde hobby of voorwerp.

Bewegingsstoornissen

Bij kinderen met een tekort aan het enzym AGAT komen vaak bewegingsstoornissen voor. Deze kinderen zijn heel stijf in hun spieren of maken juist vreemde bewegingen met hun armen of benen.



Spierswakte

Een deel van de kinderen heeft last van een lichte vorm van spierswakte.

Hoe wordt de diagnose stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport gesteld?

Verhaal en onderzoek

Op grond van het verhaal van het kind met een ontwikkelingsachterstand waarbij met name de taalontwikkeling vele malen trager verloopt dan de motorische ontwikkeling, eventueel in combinatie met epilepsie en autistiforme kenmerken kan de diagnose stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport worden vermoed.

Urineonderzoek

Bij kinderen met stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport wordt vaak een verhoogd gehalte aan creatine in de urine gevonden. Bepalen van het stofje guanidinoacetaat in de urine, kan richting geven aan het subtype stofwisselingsziekte. Bij kinderen met een tekort aan het stofje AGAT wordt vaak een verlaagd gehalte aan het stofje guanidinoacetaat gevonden, bij kinderen met het tekort aan het stofje GAMT juist een verhoogd gehalte aan dit stofje. Bij kinderen met een tekort aan creatinetransporter is dit stofje juist normaal.

Bloedonderzoek

Bij kinderen met een tekort aan GAMT worden in bloedonderzoek verhoogde waarden van Guanidinoacetaat gevonden. Bij de andere oorzaken van stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport wordt dit juist niet gevonden.

MRI-scan

Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand zal vaak een MRI-scan van de hersenen gemaakt worden om de oorzaak van de ontwikkelingsachterstand op te sporen. Bij kinderen met een stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport worden vaak geen afwijkingen gezien op een MRI-scan.

Met behulp van een speciale techniek tijdens het maken van de MRI-scan, de MR-spectroscopie kan gemeten worden of er een tekort is aan creatine in de hersenen. Deze MRI-scan kan maar in een bepaald aantal ziekenhuizen in Nederland gemaakt worden.

Stofwisselingsonderzoek

Het tekort aan een van de stofjes AGAT of GAMT kan ook bepaald worden met behulp van bloedonderzoek of door bepalen van deze stofjes in huidcellen verkregen met een huidbiopt. Met behulp van huidcellen verkregen door een huidbiopt kan ook gekeken worden of creatine opgenomen wordt in de huidcellen. Bij een tekort aan creatinetransporter is dit namelijk niet het geval.

Erfelijkheidsonderzoek

Met behulp van bloedonderzoek kan gericht worden gekeken naar foutjes in het erfelijk materiaal wanneer bij ander onderzoek vast is komen te staan dat er sprake is van een stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport.

EEG

Met behulp van een EEG kan epileptiforme activiteit in de hersenen worden aangetoond bij kinderen met epilepsie als gevolg van stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport. Op het EEG zijn geen specifieke kenmerken te zien die doen denken aan epilepsie als gevolg van dit syndroom.



Hoe worden stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport behandeld?

Creatine

Wanneer het lichaam zelf onvoldoende creatine kan aanmaken, kan creatine gegeven worden in de vorm van een medicijn. Dit medicijn wordt creatinemonofosfaat genoemd.

Dit medicijn kan er voor zorgen dat er weer voldoende creatine in de hersenen terecht komt. Hierdoor zal verdere achteruitgang van de hersenfuncties kunnen worden voorkomen, maar geneest meestal al ontstane afwijkingen niet. Het is dus van belang deze behandeling in een vroeg stadium van de ziekte te starten.

Bij kinderen met een tekort aan creatinetransporter helpt deze behandeling niet, de oorzaak van de problemen zit niet in een tekort aan carnitine, maar in het onvermogen om creatine uit het bloed naar de spieren en naar de hersenen te vervoeren.

Ornithine

Kinderen met een tekort aan het stofje GAMT, maken veel guanidinoacetaat aan. Dit stofje is schadelijk voor de hersenen. Door het geven van ornithine in combinatie met een eiwitarm dieet wordt geprobeerd de vorming van guanidinoacetaat te beperken.

Fysiotherapie, ergotherapie, revalidatie

Een fysiotherapeut kan helpen om de ontwikkeling zo veel mogelijk te stimuleren.

De ergotherapeut en/of revalidatiearts kunnen behulpzaam zijn bij hulpmiddelen thuis die de verzorging van het kind vergemakkelijken.

Logopedist

Een logopedist kan helpen bij het stimuleren van de taalontwikkeling en alternatieve manieren van communiceren aandragen.

Medicijnen voor epilepsie

Epileptische aanvallen kunnen voorkomen worden met behulp van medicijnen die de kans op een epileptische aanval verkleinen.

Begeleiding

Begeleiding en ondersteuning van ouders van een kind met stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport is heel belangrijk. Via de patiëntenvereniging kunnen ouders in contact komen met andere ouders met dezelfde aandoening. Ook via het forum van deze website kunt u een oproepje plaatsen om in contact te komen met ouders met dezelfde aandoening of met andere aandoeningen die vergelijkbare problemen geven. Een maatschappelijk werkende of een psycholoog kan begeleiding geven bij het verwerken van de diagnose en om de ziekte een plaats te geven in het leven.

Wat is de prognose van stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport ?

Ontwikkelingsachterstand

Kinderen met een stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport hebben een achterstand in de ontwikkeling. Door vroegtijdige starten met en behandeling met creatinemonofosfaat kan er voor gezorgd worden dat de ontwikkeling weer beter gaat verlopen. Vaak worden eenmaal opgelopen achterstanden nooit helemaal meer ingehaald. Hoe vroeger de behandeling wordt gestart, hoe meer problemen kunnen worden voorkomen. De epilepsie aanvallen verminderen meestal na starten van creatinemonofosfaat.



Hebben broertjes en zusjes ook een verhoogde kans om ook stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport te krijgen?

Stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport worden veroorzaakt door een fout in het erfelijke materiaal op een van de chromosomen. Kinderen krijgen pas symptomen wanneer beide chromosomen een foutje op dezelfde plaats bevatten. Vaak worden deze foutjes overgeërfd van vader en van moeder. Vader en moeder zijn dan zelf drager, zonder dat zij hiervan duidelijk klachten hebben.

Broertjes of zusjes van een kind met stofwisselingsziekten in de creatine aanmaak en transport hebben dan ook een vergrote kans om ook zelfde ziekte te krijgen. Meestal bedraagt deze kans maximaal 25 %. Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

Het tekort aan een creatinetransporter wordt veroorzaakt door een foutje op het X-chromosoom. Meestal wordt dit foutje door de moeder doorgegeven zonder dat duidelijk is dat zij deze afwijking bij zich draagt. Een vader kan deze afwijking ook doorgeven, maar zal dan zelf ook bekend zijn met deze aandoening.

Wanneer een moeder draagster is van deze afwijkingen, hebben haar zoons maximaal 50% kans om deze aandoening te krijgen. Dochters zullen deze aandoening alleen krijgen wanneer de vader deze aandoening ook heeft. Als dat niet het geval is, zal de helft van de dochters draagster zijn. Draagsters kunnen wel lichte klachten hebben.

Een klinisch geneticus kan hier ook meer informatie over geven.

Links en verwijzingen

www.stofwisselingsziekten.nl

Referenties

1. Anselm IA, Alkuraya FS, Salomons GS, Jakobs C, Fulton AB, Mazumdar M, Rivkin M, Frye R, Poussaint TY, Marsden D. X-linked creatine transporter defect: a report on two unrelated boys with a severe clinical phenotype. *J Inher Metab Dis.* 2006;29:214-9.
2. Stromberger C, Bodamer OA, Stöckler-Ipsiroglu S. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2003;26:299-308.
3. Leuzzi V. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment. *J Child Neurol.* 2002;17:3S89-97.

Laatst bijgewerkt: 23 september 2007

Auteur: JH Schieving