



Tietolehtiset on tarkoitettu yleiskatsauksiksi johonkin tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen, ne eivät korvaa perinnöllisyysneuvontaa tai erikoislääkärin konsultaatiota.

## Kreatransporttihäiriö

Erikoislääkäri Maarit Peippo, Väestöliiton perinnöllisyysklinikka, 10.4.2007

**ICD10** ei toistaiseksi koodia (kirjoittajan ehdotus Q07.89)

**OMIM:** #300352

**Synonyymit:** SLC6A8-geenimutaatiosta johtuva X-kromosominen kehitysvammaisuus SLC6A8

### Lyhyesti

*SLC6A8*-geenimutaation aiheuttama kehitysvammaisuus on uusi oireyhtymä, jolla ei tätä kirjoittaessa vielä ole vakiintunutta nimeä. Käytetty ”kreatransporttihäiriö” onkin kirjoittajan ehdotus.

Oireyhtymä periytyy X-kromosomissa ja se on tunnistettu vasta 2000-luvulla. Sitä arvellaan esiintyvän n. 1-2 %:lla kehitysvammaisista pojista ja miehistä. Kehitysvammaisuus vaihtelee lievästä vaikeaan, mutta taantumista ei yksittäisen potilaan kohdalla esiinny.

Oireyhtymä löytyi tutkittaessa poikia ja miehiä, joilla ei kehitysvammaisuuden lisäksi ollut mitään merkittäviä lisäoireita.

Kreatransporttihäiriön oirekuvan tutkimus on kuitenkin vielä ollut niukkaa eikä sen yksityiskohdista siten ole tietoa. Diagnostiikassa käytetään hyödyksi virtsan normaalia suurempaa kreatiinimäärää ja aivojen MRI-spektroskopiassa todettavaa kreatiinimäärän vähenemää. *SLC6A8*-geenin analyysillä paljastuu tautimutaatio.

Oireyhtymä periytyy X-kromosomissa, joita miessukupuolella on yksi ja naissukupuolella kaksi kappaletta.

Käytännön seuraamus on, että mutaation aiheuttama kehitysvammaisuus ilmenee pojilla. Mutaatiota toisessa X-kromosomissaan kantavilla naisilla voi sen ilmenemänä olla oppimisvaikeuksia.

Sikiödiagnostiikka kantajanaisen raskauksissa on mahdollinen, mikäli suvun kehitysvammaisuutta aiheuttava mutaatio on tiedossa.

### Taustaa

Ensimmäisen *SLC6A8*-geenin mutaation vuoksi kehitysvammaisen potilaan kuvasi tri Salomons työryhmineen v. 2001. Tämän 6-vuotiaan pojan aivojen magneettispektroskopiasta todettiin kreatiinisignaalin lähes täysin puuttuvan.

Löydös sopi jo aiemmin tunnettuun kreatiinin maksasynteesin häiriöön, GAMT-ensyymipuutteeseen. Pojan GAMT-entsyymi todettiin kuitenkin normaaliksi, jolloin ajatus siirtyi kreatiinin soluunsiirtomekanismin tutkimiseen.

Tutkimuksissa olevan pojan enokin oli kehitysvammainen. Hänen äidillään, äidinäidillään ja äidin sisarella oli ollut koulussa oppimisvaikeuksia.



Lisäksi näitten naisten magneettispektroskopia- ja virtsa- ja verilöydökset olivat samansuuntaiset kuin tutkittavana olevan pojan. Kaikki tämä viittasi X-kromosomisesti periytyvään kehitysvammaisuuteen.

Jatkotutkimuksena päätettiin analysoida kreatiinia soluihin siirtävän valkuaisen, kreatiinitransportterin, X-kromosomissa sijaitseva geeni *SLC6A8*. Geenistä löytyikin mutaatio, joka selitti pojan kehitysvammaisuuden.

Pian lähdettiin tutkimaan *SLC6A8*-geenimutaatioitten merkitystä laajemmin miesten ja poikien kehitysvammaisuuden syynä. Kahden yhteensä satojen potilaitten aineistoon perustuvan tutkimuksen mukaan näyttääkin siltä, että X-kromosomiseksi tiedetystä kehitysvammaisuudesta noin 2 % ja miesten ja poikien kehitysvammaisuudesta noin 1 % johtuu em. geenin mutaatioista.

## Oireet

Yksityiskohtaista tutkimusta kreatransporttihäiriöön liittyvästä oirekuvasta ei vielä ole julkaistu. Pääpiirteistä tiedetään, että poikien kehitysvammaisuus voi vaihdella lievästä vaikeaan. Taantumista ei kuitenkaan tapahdu, vaan kukin poika kehittyy omien kykyjensä puitteissa. Luonnollista olisi ajatella, että geenissä oleva mutaation laatu vaikuttaisi kehitysvammaisuuden asteeseen. Ainakaan toistaiseksi tällaisesta ei kuitenkaan ole näyttöä.

Julkaistuilla pojilla ei ole ollut kasvuhäiriöitä eikä heidän ulkonäköpiirteissään tiedetä olevan mitään sellaista, jonka perusteella tätä kehitysvammaisuutta voisi epäillä.

Vain yhden potilaan aivojen rakennetutkimus (MRI-kuvaus) on julkaistu. Aivoepämuodostumia hänellä ei ollut,

ainoastaan lievää aivojen keskiosien vajaakehitystä.

Joillakin *SLC6A8*-geenin mutaatiota kantavilla naisilla on havaittu oppimisvaikeuksia mutta ei kuitenkaan kehitysvammaisuutta. Oppimisvaikeuksien yleisyydestä kantajanaisten keskuudessa ei ole tietoa.

## Mistä kreatransporttihäiriö johtuu?

Ravinnon valkuaisista maksa syntetisoi GAMT- ja AGAT-entsyymien avulla kreatiinia, joka on elimistössä energian varasto- ja kuljetusmuoto. Kreatiinisynteesin häiriötä voidaan parantaa syömällä kreatiinia. Soluihin maksan syntetisoima kreatiini siirtyy kreatiinitransporterivalkuaisen avulla. Jos se toimii huonosti, ei tilanne korjaannukaan kreatiinin syömisellä.

Kreatiinitransportteria perimässämme koodaa X-kromosomin pitkän varren kärjessä sijaitseva *SLC6A8*-geeni. Kreatiinitransportterin toimintahäiriö johtaa siis aivosolujen kreatiinipuutteeseen, mikä puolestaan on yhteydessä kehitysvammaisuuteen. Mekanismi on kuitenkin vielä tuntematon.

Vaikka transporterivalkuainen on varmasti tärkeä muillekin elimille, ei *SLC6A8*-geenin mutaatioihin kuitenkaan näytä liittyvän vakavia sisäelinoireita.

Kreatransporttihäiriön esiintyvyydestä on tietoa vain aiemmin mainituista kahdesta tutkimuksesta. Niitten perusteella noin joka sadannen kehitysvammaisen pojan kehitysvammaisuuden syy olisi *SLC6A8*-geenin mutaatio. Tämä saattaa kuulostaa pieneltä määrältä. Kun kehitysvammaisuuden syinä kromosomipoikkeavuudet, frax-oireyhtymä ja muut helposti tunnistettavat oireyhtymät ja taudit on suljettu pois, jää jäljelle kuitenkin vielä tuhansista palasista koostuva tilkkutäkki.



Tätä taustaa vasten SLC6A8:n edustamaksi arvioitua prosenttien osuutta voidaan pitää niin isona, että sitä kannattaa etsiä kehitysvammaisilta pojilta.

### Diagnostiikka

Kreatiinin soluihin menon estyessä sen pitoisuus elimistön vapaassa nestetilassa nousee. Se havaitaan kohonneina kreatiini-pitoisuuksina sekä plasmassa että virtsassa. Solunsisäisen kreatiinin vajuus puolestaan näkyy aivojen magneettispektroskopiassa kreatiinisignaalin lähes täydellisenä puuttumisena.

Potilaan virtsanäytteestä (10ml näyte aamuvirtsasta ilman säilöntäaineita) voidaan määrittää kreatiini-kreatiniinisuhde, joka terveillä pojilla ja miehillä on alle 1 ja potilailla yli 1,5. Magneettispektroskopia on helposti liitettävissä aivojen MRI-tutkimukseen ja kreatiinisignaalin heikkous puhuu kreatransporttivian puolesta.

Kun kehitysvammaisella pojalla todetaan suurentunut kreatiini-kreatiniini -suhde virtsassa tai aivojen magneettispektroskopia-löydöksenä on heikentynyt kreatiinisignaali, voidaan tehdä geenitutkimus *SLC6A8*-mutaation löytämiseksi ja näin varmistaa diagnoosi.

### Hoito

Itse kreatransporttihäiriölle ei toistaiseksi ole olemassa mitään parantavaa hoitoa. Oleellista potilaan kannalta on tutkia, mitä oireita kreatransporttihäiröstä juuri hänelle aiheutuu. Tämän yksilöllisen arvion perusteella laaditaan henkilökohtainen kuntoutussuunnitelma ja huolehditaan sen toteutumisesta. Arvioita joudutaan pojan ja miehen elämän varrella tekemään useita

uusien elämänvaiheitten tuomien muutostarpeitten ja haasteitten mukaan. Mahdolliset sairaudet hoidetaan samojen periaatteiden mukaan kuin muittenkin kohdalla.

Osa hoitoprosessia on myös perinnöllisyyslääketieteellinen selvittely ja perinnöllisyysneuvonta. Näissä potilasta hoitavien kanssa yhteistyötä tekevät perinnöllisyyslääketieteen yksiköt, jonne poika ja hänen perheensä on hyvä ohjata.

### Geneettinen tausta, periytyminen

*SLC6A8*-geeni sijaitsee X-kromosomin pitkän varren kärjessä (Xq28). Ns. koodaavia alueita eli eksoneja siinä on 13. Mutaatioita on löytynyt tasaisesti niistä lähes kaikista.

Tähän mennessä ei siis ole havaittu, että oireyhtymän aiheuttaisi yleensä jokin ns. valtamutaatio. Siksi geeni joudutaan aina tutkimaan yksityiskohtaisesti haettaessa potilaan kehitysvammaisuuden aiheuttavaa geneettistä muutosta.

Kreatransporttihäiriö periytyy X-kromosomin mukana eli X-kromosomisesti. Miehellä ja pojalla X-kromosomeja on vain yksi kappale. Samoin kutakin X-kromosomista geeniä heillä on vain yksi. Jos pojan *SLC6A8*-geenissä on mutaatio, siitä seuraava kreatransporttihäiriö ilmenee aina kehitysvammaisuutena.

Naisella on kaksi X-kromosomia ja kaikkia X-kromosomisista geenejä samoin kaksin kappalein. Naisen kussakin solussa toimii kuitenkin vain yksi X-kromosomi, mutta solusta toiseen vaihtelee, kumpi X toimii.

Riippuen toimivien mutaatio-X:ien ja tavallisten X:ien suhteesta aivosoluissa, saattaa kantajanaisella olla vajausta kreatransportterissa ja siten oppimisvaikeuksia.



Mutta kantajanainen voi myös olla täysin oireeton. Siksi naisen mahdollisen kantajuuden voi selvittää luotettavasti vain geenitutkimuksella.

X-kromosomisesti periytyvän kreatransporttihäiriö-diagnoosin löytymisellä voi olla merkitystä myös potilaan lähisuvulle. Äidin puoleisessa suvussa voi olla kehitysvammaisia miehiä, joitten kehitysvammaisuuden syy saattaa myös olla kreatransporttihäiriö. Lisäksi suvussa voi olla naisia, jotka haluavat kantajuustutkimuksia tarvitessaan tietoa omaa tai tyttäriensä perhesuunnittelua varten.

Kun pojan tai miehen kehitysvammaisuutta tutkittaessa herää virtsa- tai magneettispektroskopia- tai lähdösten perusteella epäily kreatransporttihäiriöstä, on suositeltavaa ohjata poika ja perhe perinnöllisyysklinikkaan geenitutkimuksia, perinnöllisyysneuvontaa ja suvun perinnöllisyysneuvontatarpeitten kartoittamista varten.

### **Sikiödiagnostiikka**

Sikiötutkimuksia tehdään edellyttäen, että vanhemmat niitä pyytävät ja että ne ovat käytännössä mahdollisia. Sikiödiagnostiikka periytyvän taudin vuoksi tehdään yliopistosairaaloissa gynekologien ja perinnöllisyyslääkäreiden yhteistyönä. Raskauden ajan yleiset seulontatutkimukset eivät anna mitään viitteitä siitä, onko sikiöllä kehitysvammaisuutta aiheuttava *SLC6A8*-mutaatio vai ei.

Kreatransporttihäiriö voidaan tutkia sikiöltä istukanäytteestä, joka otetaan yleensä raskauden 11. viikolla. Tutkimuksen edellytys on, että suvussa kehitysvammaisuutta aiheuttanut *SLC6A8*-geenin mutaatio tunnetaan. Lisäksi edellytetään, että sikiöllä on iso riski olla mutaation vuoksi kehitysvammaiseksi syntyvä poika. Käytännössä tämä tarkoittaa, että tulevan

äidin kantajuus on tutkittu ja hänet on todettu kantajaksi.

Sikiödiagnostiikassa merkityksellistä on selvittää, onko sikiö poika, josta tulee suvun geenimutaation vuoksi kehitysvammainen. Sikiön sukupuoli voidaan selvittää kromosomitutkimuksella. Jos sikiö osoittautuu tytöksi, voidaan tutkimukset lopettaa.

Tytön mutaatiokantajuuden selvittäminen olisi kyllä mahdollista, mutta ei ole itsestään selvää, onko se hyvä tehdä sikiökaudella. Yleinen periaate on, että kantajuustutkimuksia tehdään vain niille, jotka itse ovat tehneet päätöksen oman kantajuutensa selvittämiseksi. Tytölle jo sikiönä tehty kantajuustutkimus vie häneltä lopullisesti mahdollisuuden tehdä oma itsenäinen päätös asiassa. Menettelystä tyttösikiöitten kohdalla voidaan keskustella sikiödiagnostiikkaa edeltävässä perinnöllisyysneuvonnassa.

### **Kreatransporttihäiriöoireyhtymä Suomessa**

Kreatransporttihäiriö on vasta melko äskettäin tunnistettu kehitysvammaisuuden syy. Sen esiintyvyydestä Suomessa ei ole vielä tietoa. Oletamus on, että sitä on Suomessa yhtä paljon kuin muuallakin ja ettei siinä ole mitään erityispiirteitä verrattuna muualta saatuihin tosin toistaiseksi niukkoihin kokemuksiin.

Tämänhetkisen tiedon valossa oireyhtymän merkittävin oire on kehitysvammaisuus, eikä siihen liity mitään erityisiä lisäsairauksia.

Oireyhtymän diagnostiikka tapahtuu kehitysvammaisuutta tutkivien ja kehitysvammaisia hoitavien lääkäreiden ja perinnöllisyyslääkäreiden yhteistyönä. Hoito puolestaan onnistuu parhaiten kehitysvammaisten kuntoutukseen ja hoitoon erikoistuneitten toimijoiden kanssa. Eri



paikkakunnilla tähän voi olla erilaisia ratkaisuja.

Omaa potilasyhdistystä ei kreatransporttihäiriöisille toistaiseksi ole Suomessa eikä tiettävästi muuallakaan Euroopassa eikä USA:ssa.

### **Kreatransporttihäiriön diagnostiikan konsultteja lääkäreille**

- Virtsadiagnostiikka, Huslab:
  - Dos. Esa Hämäläinen, Esa.Hamalainen(at)hus.fi
  - Dos. Ursula Turpeinen, Ursula.Turpeinen(at)hus.fi
- MRI-spektroskopia, HYKS neuroradiologia
  - Dos. Leena Valanne, Leena.Valanne(at)hus.fi
- SLC6A8-geenidiagnostiikka, HY Biomedicum
  - Dos. Irma Järvelä, Irma.Jarvela(at)kolumbus.fi

### **Internet-sivuja ja kirjallisuutta**

#### [Kreatransporttihäiriötutkimus](https://vaestoliitto.fi.directo.fi/perinnollisyys/tutkimusprojektit/)

[https://vaestoliitto-fi.directo.fi/perinnollisyys/tutkimusprojektit/](https://vaestoliitto.fi.directo.fi/perinnollisyys/tutkimusprojektit/)

OMIM - onlinetietokanta perinnöllisistä sairauksista [Creatine deficiency syndrome, X-linked](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=300352)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=300352>

Clark AJ et al. X-linked creatine transporter (SLC6A8) mutations in about 1% of males with mental retardation of unknown etiology. Human Genetics 2006, 119:604-610.

Hahn KA et al. X-linked mental retardation with seizures and carrier Manifestations is caused by a mutation in the creatine-transporter gene (SLC6A8) located in Xq28. American Journal of Human Genetics 2002, 70:1349-1356.

Mancini GMS et al. Two novel mutations in SLC6A8 cause creatine transporter defect and distinctive X-linked mental retardation in two unrelated Dutch families. American Journal of Medical Genetics 2005, 132A:288-295.

Rosenberg EH et al. High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. American Journal of Human Genetics 2004, 75:97-105.

Salomons GS et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. American Journal of Human Genetics 2001, 68:1497-1500.

Väestöliiton perinnöllisyysklinikka  
(09) 6162 2246  
Fredrikinkatu 47 A, 3. krs  
PL 849, 00101 Helsinki  
med.genet@vaestoliitto.fi  
[www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys](http://www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys)