

# Deficiencia del transportador de Creatina (CTD)

Guía para personas cuidadoras



Escrito por Kim Soesbergen  
Imágenes de Ed Soesbergen



Publicado en abril de 2022

En colaboración con

Association for Creatine Deficiencies (ACD) - USA

Asociación Holandesa de Pacientes de Enfermedades Metabólicas (VKS)

Asociación Española para las Deficiencias de Creatina (AEDC)



Asociación  
Española para las  
Deficiencias de  
Creatina



Gracias a Rosa y a Pedro por darme la maravillosa oportunidad de conocer a Nico, por confiar en mí para acercar la lectura de esta guía y para favorecer y empatizar el cuidado y la investigación de esta patología. Gracias a todos los que formáis parte de esta asociación por permitirme aportar mi granito de arena. La suma de pequeños detalles se convierte en gestos maravillosos.

Con cariño,  
Lydia Ascacíbar Rodríguez  
Traductora al castellano

# ÍNDICE

---

|  |    |
|--|----|
| Prólogo.....                           | 6  |
| Descripción de la enfermedad.....      | 7  |
| ¿Qué es el CTD?.....                   | 8  |
| Un poco más sobre las mutaciones ..... | 9  |
| Síntomas .....                         | 13 |
| Diagnóstico.....                       | 15 |
| Tratamiento.....                       | 16 |
| Orientación.....                       | 17 |
| Investigación.....                     | 21 |
| Abreviaturas.....                      | 25 |
| Referencias bibliográficas.....        | 26 |

# Prólogo

La Guía para la Deficiencia del Transportador de Creatina está dirigida principalmente a familiares y personas cuidadoras de pacientes con Deficiencia del Transportador de Creatina (de aquí en adelante, CTD).

No obstante, también puede interesar a cualquier profesional de la medicina.

Para esta guía, se realizó un cuestionario internacional a personas cuidadoras de pacientes con CTD. Este cuestionario contenía preguntas sobre el/la paciente con CTD y las necesidades de las personas cuidadoras. Los resultados de este cuestionario se debatirán en esta guía. De acuerdo con la tramitación del cuestionario (cumplimentado por 41 cuidadores y cuidadoras), se descubrió que el 54% de las personas cuidadoras tuvieron o siguen teniendo dificultades para entender la CTD. El objetivo de esta guía es comunicar la información científica al público en general de forma comprensible.

Además, pretende ayudar y reconfortar a los/las pacientes con CTD y a sus cuidadores y cuidadoras en sus retos diarios. Desgraciadamente, algunas preguntas sobre la CTD no tienen respuesta debido a la falta de experiencias, datos e investigación científica. No obstante, como hermana de un paciente de CTD y como neurocientífica, espero reducir la brecha entre la ciencia y la sociedad.

La información de esta guía se basa en hallazgos científicos, experiencias personales, experiencias de personas expertas y el cuestionario internacional realizado a pacientes de CTD.

A lo largo de la guía se presentan recuadros grises que incluyen enlaces a sitios web que ofrecen más información sobre el tema tratado. Además, las referencias científicas se presentan en el texto entre paréntesis. La bibliografía completa figura al final de la guía.

La guía ha sido revisada por dos personas expertas a las que me gustaría dar las gracias aquí. La Dra. Jiddeke van de Kamp y el Dr. Peter Van Hasselt, especialistas en genética clínica del UMC de Ámsterdam (Países Bajos). Con su ayuda, la guía se ha dotado de mayor calidad y veracidad. Además, me gustaría dar las gracias a la Asociación de Deficiencias de Creatina (ACD) y a la Asociación Holandesa de Pacientes de Enfermedades Metabólicas (VKS). Estas dos organizaciones ayudaron a distribuir la Guía. También, me gustaría dar las gracias a quienes aportaron comentarios e ideas.

Si después de leerla, surgiera cualquier duda, no dude en ponerse en contacto conmigo a través de [kim.an.soesbergen@gmail.com](mailto:kim.an.soesbergen@gmail.com).

# DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Síndrome de Deficiencia del Transportador de Creatina (CTD) también se denomina Deficiencia del Transportador de Creatina ligada al cromosoma X o deficiencia de SLC6A8. La CTD es una de las tres deficiencias cerebrales de creatina. Cerebral significa que la enfermedad influye en el cerebro, provocando que los pacientes con deficiencias cerebrales de creatina presenten discapacidad intelectual. Las otras deficiencias cerebrales de creatina se denominan Deficiencia de Arginina Glicina Aminotransferasa (AGAT) y Deficiencia de Guanidinoacetato Metiltransferasa (GAMT). AGAT y GAMT son enfermedades en las que también interviene la molécula creatina, pero de forma diferente.

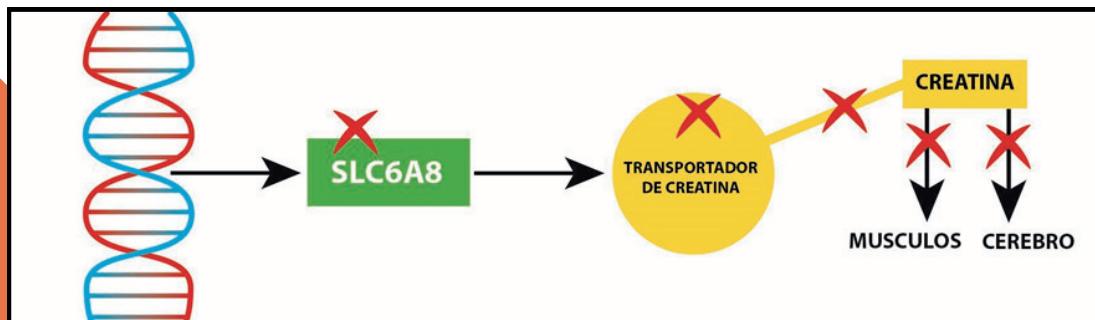
El número de personas que padecen CTD no se conoce bien, ya que se cree que muchas no han sido diagnosticadas. Sin embargo, se cree que el 2% de los varones con una discapacidad intelectual presentan alguna de las deficiencias cerebrales de creatina (CTD, AGAT o GAMT).

(Clark et al., 2015).

# ¿QUÉ ES LA CTD?

La CTD es una enfermedad metabólica, lo que significa que altera el metabolismo normal del organismo. No se descubrió hasta 2001, por lo que la información sobre la enfermedad es limitada. La CTD es una enfermedad congénita, lo que significa que se debe a un cambio en el ADN. Este cambio en el ADN se denomina mutación. En la CTD, se produce una mutación en el denominado gen SLC6A8. Tal gen codifica el transportador de creatina, necesario para el transporte de creatina en el organismo. Debido a la mutación, el transporte de creatina se interrumpe en las personas que padecen CTD.

La creatina es un compuesto que nuestro cuerpo necesita para obtener energía. La creatina se obtiene de los alimentos y también es producida por el propio organismo (Brosnan & Brosnan, 2007). La creatina necesita ser transportada por la sangre a través del cuerpo para aportar energía a los músculos y al cerebro. El transportador de creatina es necesario para garantizar que células como las musculares puedan absorber la creatina de la sangre. En este punto es donde las personas que padecen CTD presentan una malformación congénita. En pacientes con CTD, el transportador de creatina no funciona o funciona mal. Esto es debido a que los pacientes con CTD son incapaces de transportar creatina, y por tanto, energía, a sus células musculares y cerebrales. Esto se explica gráficamente en la Figura 1

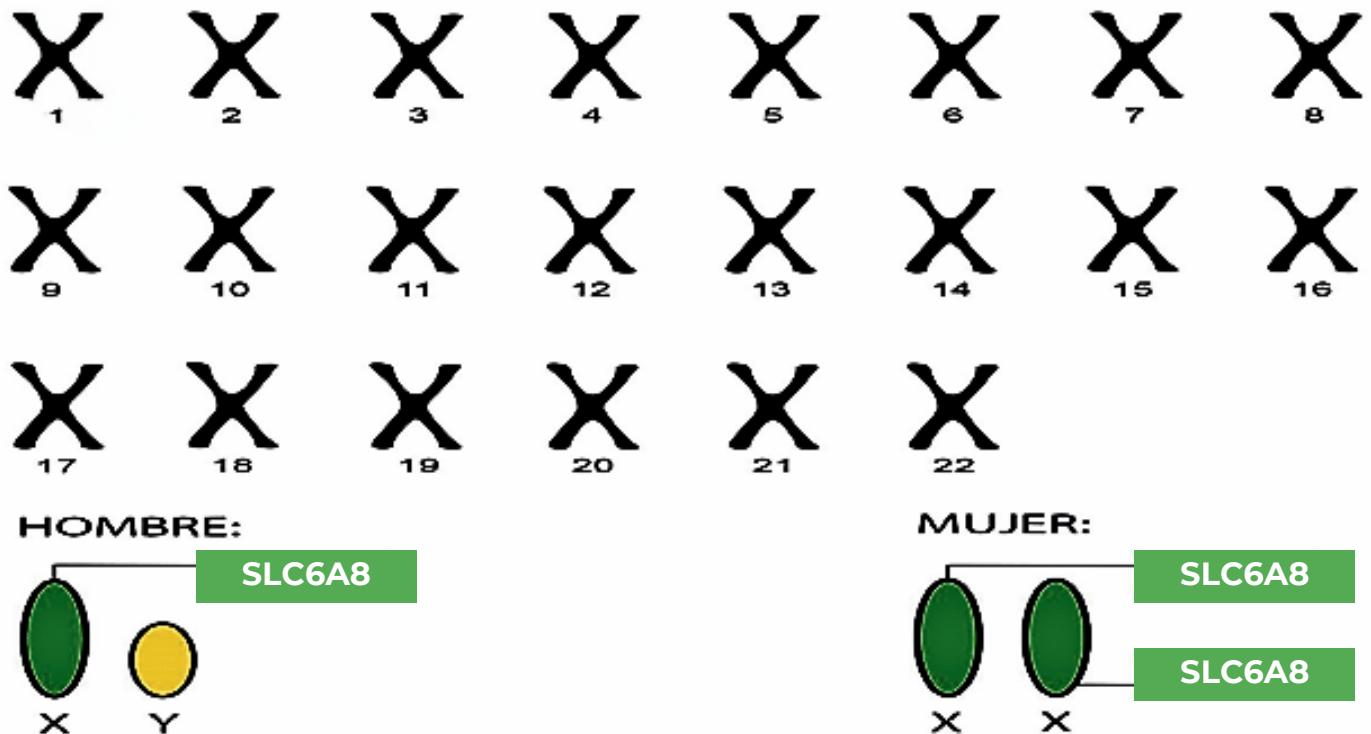


**Figura 1:** Cómo la CTD causa problemas en el cerebro y los músculos. En el ADN se localiza el gen SLC6A8. En las personas que padecen CTD, el gen SLC6A8 está mutado, lo que provoca que el transportador de creatina presente deficiencias. Debido a este fallo en el transportador de creatina, la creatina no puede ser transportada (de forma suficiente) a las células musculares y cerebrales.

# UN POCO MÁS SOBRE LAS MUTACIONES

El ADN humano está formado por 23 pares de cromosomas, el último de los cuales determina el sexo. En cuanto al par de cromosomas del sexo, una mujer tiene dos cromosomas X, mientras que un varón tiene un cromosoma X y un cromosoma Y (véase la Figura 2). Un niño o una niña hereda el ADN de ambos progenitores. Por cada par de cromosomas, un cromosoma de ADN se hereda de la madre y un cromosoma se hereda del padre. Este hecho da lugar a 23 nuevos pares de cromosomas. Como un progenitor solo aporta uno de sus cromosomas de un par, hay un 50% de probabilidades de recibir un cromosoma específico. Si un progenitor tiene una mutación, hay un 50% de probabilidades de que esta mutación se transmita al niño o a la niña.

El gen SLC6A8, que está mutado en las personas que padecen CTD, se encuentra en el cromosoma X. Esto significa que un paciente o una paciente con CTD tiene una anomalía en el cromosoma X. Si una mujer tiene una mutación en el gen SLC6A8 en un cromosoma X, el otro cromosoma X puede seguir conteniendo un gen SLC6A8 funcional. Por lo tanto, el transporte de creatina todavía puede (de forma parcial) ocurrir en mujeres que tienen una mutación CTD (aunque en menor medida) en uno de sus cromosomas X. En cambio, si un varón tiene una mutación en el gen SLC6A8, no hay segundo cromosoma X para crear un transportador de creatina funcional. Por lo tanto, la CTD causa problemas más graves en los varones. A menudo, la CTD se hereda de la madre del niño sin que la madre sepa que tiene la mutación pues las mujeres muestran síntomas con menos frecuencia, y pueden ser menos graves. A través del análisis del ADN del padre y de la madre de la persona que padece CTD, se puede determinar la presencia de la mutación en sus progenitores.

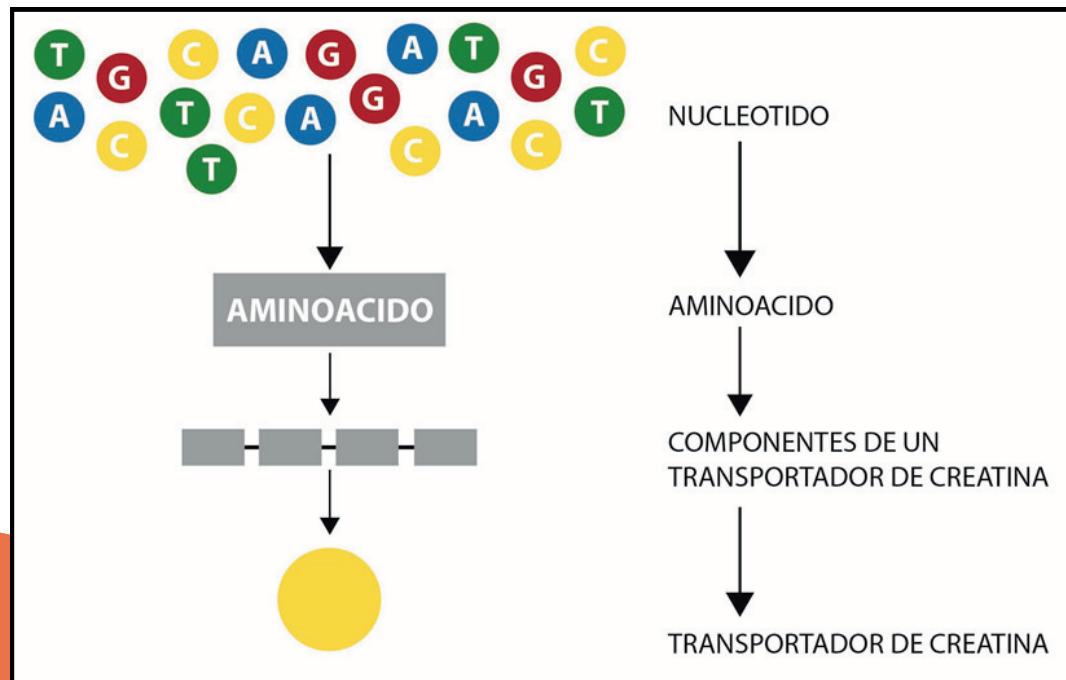


**Figura 2:** Cromosomas humanos que determinan el sexo. Los varones tienen un cromosoma Y, mientras que las mujeres tienen dos cromosomas X. En la CTD, existe una mutación en el gen SLC6A8 situado en el cromosoma X.

Por otro lado, un niño o una niña también puede tener CTD debido a una mutación de novo. Una mutación de novo significa que la mutación genética se produce por primera vez en la familia. En este caso la mutación no se encuentra en el ADN de la madre o del padre.

Existen diferentes tipos de mutaciones que pueden provocar CTD. La mutación específica determina si hay alguna funcionalidad del transportador de creatina o ninguna en absoluto.

Nuestro ADN consta de cuatro letras diferentes llamadas nucleótidos. Estas letras describen cómo los compuestos de trabajo (denominados proteínas) deben reunirse. Tres nucleótidos consecutivos codifican un aminoácido. Los aminoácidos son los componentes básicos de las proteínas. Un gen es un fragmento de ADN que contiene la información necesaria para construir una proteína. Así, los nucleótidos del gen SLC6A8 describen exactamente qué aminoácidos deben juntarse para formar el transportador de creatina. Para crear un transportador de creatina, los nucleótidos deben ser correctos. Una mutación es un cambio en la secuencia de nucleótidos.



**Figura 3:** Los nucleótidos son las letras que indican al organismo qué aminoácidos debe construir. Varios aminoácidos forman los componentes básicos del transportador de creatina.



Algunas mutaciones interrumpen completamente el gen SLC6A8, provocando que el transportador no se cree en absoluto. Este tipo de mutaciones se denominan mutaciones sin sentido y por desplazamiento o error de marco.

Otras mutaciones sólo alteran parcialmente el gen, haciendo que el transportador esté presente pero sea anormal. Son las mutaciones con sentido erróneo. En los pacientes con una mutación con sentido erróneo, cambia un nucleótido y, por tanto, se incorpora un aminoácido erróneo al transportador de creatina. Esto puede dar lugar a un transportador de creatina disfuncional.

Se han encontrado unas pocas mutaciones específicas en múltiples pacientes, pero la mayoría de las mutaciones CTD son únicas (Van de Kamp et al., 2013).

Dependiendo del tipo de mutación los síntomas pueden variar. Se encontraron cuatro mutaciones sin sentido que mostraban cierta actividad transportadora de creatina remanente. Los nombres específicos de estas mutaciones son c.1190C > T; p.(Pro397Leu) c.1271G > A; p.(Gly424Asp), c.1661C > T; p.(Pro544Leu), y c.1699 T > C; p.(Ser567Pro) (Van de Kamp et al., 2013).

Dado que queda cierta actividad del transportador de creatina en estos pacientes, podrían mostrar síntomas menos graves en comparación con los pacientes cuya actividad del transportador de creatina está completamente alterada. Sin embargo, esto no se ha demostrado ya que hay muy pocos pacientes para probarlo científicamente.

# SÍNTOMAS

Los pacientes con CTD presentan diversos síntomas que pueden variar mucho de un paciente a otro. La mayoría de síntomas más frecuentes son discapacidad intelectual, disminución del tono muscular, problemas con el lenguaje, autismo u otros problemas conductuales, y ataques epilépticos (Leuzzi, 2002; Schulze, 2003). Se han realizado varios informes de casos, que incluyen una descripción sobre los síntomas de un paciente con CTD. Además, se realizó un estudio más amplio en el que se analizaron a 101 pacientes varones con CTD (van de Kamp, 2013).

En el estudio más amplio, todos los varones presentaban discapacidad intelectual con retraso o ausencia de desarrollo del habla. Los niños sanos pronuncian sus primeras palabras alrededor del año de edad, mientras que los niños con CTD pronuncian sus primeras palabras a una edad media de tres años, con un rango de edad entre los nueve meses y los diez años (van de Kamp, 2013). Las anomalías conductuales, también son frecuentes en los pacientes con CTD. Estas anomalías conductuales incluyen hiperactividad, dificultades para mantener la atención o rasgos autistas.

Algunas anomalías conductuales menos comunes incluyen ansiedad, comportamiento agresivo y autolesivo, y comportamiento obsesivo-compulsivo (van de Kamp, 2013).

Además de esto, el desarrollo motor también puede verse afectado. Esto significa que los niños con CTD pueden tener, por ejemplo, dificultades para aprender a andar de forma independiente (pero, logran caminar). También pueden aparecer problemas gastrointestinales. Por ejemplo, los pacientes pueden tener dificultades para alimentarse o estreñimiento. Pocos pacientes muestran problemas de visión o audición (van de Kamp, 2013).

Los pacientes con CTD también podrían tener un aspecto algo diferente, como una frente más ancha, complejión delgada y escasa masa muscular (Van de Kamp et al., 2013). Las crisis epilépticas se producen en el 59% de los pacientes con CTD. La edad a la que suelen presentarse por primera vez estas crisis ronda a la edad de cuatro años y medio de media (van de Kamp, 2013). Las crisis suelen estar bien controladas con medicación antiepileptica.

Las mujeres con CTD pueden presentar síntomas muy diversos y de muy diversa gravedad. Algunas mujeres con CTD no muestran ningún síntoma. Otras presentan un deterioro cognitivo, algunos problemas de comportamiento o problemas de aprendizaje. Sin embargo, las pacientes también pueden presentar alteraciones más graves, como epilepsia (Mercimek-Mahmutoglu et al., 2010). Dado que los métodos de diagnóstico (véase el capítulo Diagnóstico) suelen mostrar resultados normales en mujeres con CTD, puede ser más difícil diagnosticarlas. La mejor manera de diagnosticar la CTD en las mujeres es utilizar el análisis del ADN.

Debido a los síntomas mencionados anteriormente, los niños con CTD a menudo no pueden asistir a educación regular. El cuestionario de CTD realizado para esta guía mostró que el 87,1% de los niños con CTD asisten a la educación especial, el 6,5% de los niños asisten a educación ordinaria, y el 6,5% asiste a educación mixta ordinaria y especial. Algunos de los pacientes con CTD del cuestionario están por debajo o por encima de la edad escolar ( $n = 11$ ; 26,8%). De ellos, la mayoría acude a un centro de atención ( $n = 6$ ; 54,5%) para pasar el día, otros practican sus propias actividades durante el día, como pintar o realizar talleres ( $n = 4$ ; 36,3%) y un paciente (9,1%) trabaja de forma remunerada.

Además de la ayuda que se ofrece en los centros educativos o en los centros asistenciales, la terapia es de mucha ayuda. Este tema se trata con más detalle en el apartado "Orientación". Se debe tener en cuenta que lo anterior es una lista de posibles síntomas y que no todos los pacientes muestran todos estos síntomas. No se pretende asustar sino ayudar a reconocer y, si es posible, tratar los síntomas.

# DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CTD suele basarse en los síntomas y en pruebas adicionales. Las pruebas adicionales incluyen la medición de creatina en orina y/o en escáneres cerebrales, y pruebas genéticas.

La creatina puede medirse en la orina (Longo et al., 2011). Con esta prueba, se miden dos moléculas: la creatina y la creatinina. La creatinina es el producto de desecho de la creatina que se produce una vez que la creatina ha sido utilizada por el organismo. Al determinar la relación entre estas dos moléculas, el médico determina si el organismo ha utilizado la creatina.

Además, la Espectroscopia de Resonancia Magnética (MRS) es una técnica de exploración para detectar las concentraciones de determinadas moléculas en nuestro organismo. Con esta técnica, se realiza una exploración del cerebro para medir la creatina en el cerebro. Los pacientes con CTD muestran cantidades extremadamente bajas de creatina en el cerebro (Verhoeven et al., 2005). Esto se debe a que la creatina no puede, de forma suficiente, ser transportada debido a la mutación en el gen transportador.

Si los síntomas de un paciente o alguna de las pruebas anteriores sugieren la presencia de CTD, pueden realizarse pruebas genéticas.

En dichas pruebas genéticas, se analiza el ADN en busca de mutaciones en el gen SLC6A8. Si se detecta una mutación en el gen SLC6A8, se diagnostica CTD. En algunos casos, las pruebas genéticas no ofrecen un resultado claro. Esto puede ocurrir si aún no se conoce la mutación específica. En este caso pueden llevarse a cabo otras pruebas diagnósticas. Por ejemplo, puede realizarse una biopsia de piel. Las células de la piel pueden investigarse en el laboratorio para determinar si el transporte de creatina es disfuncional. Si es así, se puede diagnosticar la CTD.

# TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe tratamiento para la CTD. Aún no hay consenso sobre si el uso de suplementos como arginina, glicina y creatina es útil. Se han realizado varias investigaciones al respecto. Lamentablemente, en pacientes varones, el uso de suplementos no mostró mejora de los síntomas cognitivos ni de los niveles de creatina (Fons et al., 2008; Valayannopoulos et al., 2011).

Teóricamente, estos hallazgos tienen sentido. En la mayoría de los pacientes varones, el transportador de creatina es imperfecto, por lo que no se puede transportar creatina al cerebro. Dar más creatina al paciente no ayuda porque la creatina sigue sin poder llegar al cerebro. Un pequeño estudio sugiere que un tratamiento de arginina, glicina y creatina juntos puede aumentar la masa muscular en algunos pacientes. Este aumento de la masa muscular podría entonces disminuir los problemas para caminar y otras habilidades motoras (Valayannopoulos et al., 2011). Sin embargo, otra investigación no evidenció aumentos de creatina en el cerebro ni tampoco mejoras en el desarrollo (van de Kamp et al., 2013).

En pacientes femeninas, algunos estudios pequeños expusieron cierta mejora tras el uso de arginina, glicina y creatina. Dos pacientes femeninas, pero ningún paciente masculino, mostraron mejora en varios síntomas de la enfermedad tras el tratamiento con creatina, arginina y glicina combinados (Bruun et al., 2018). Además de esto, el estudio en una paciente de sexo femenino evidenció que el tratamiento con creatina, arginina y glicina aliviaba las crisis epilépticas (Mercimek-Mahmutoglu et al., 2010). Actualmente, existen muy pocos datos para aconsejar sobre posibles tratamientos en pacientes femeninas.

Véase el apartado "Investigación" para más información sobre la investigación de posibles nuevos tratamientos.

# ORIENTACIÓN

Tratar con un hijo o familiar con CTD, probablemente, conlleva algunos retos.

En primer lugar, puede ser difícil encontrar el diagnóstico correcto porque la CTD es una enfermedad rara.

No todos los médicos generalistas y expertos están familiarizados con la enfermedad. Lamentablemente, esto puede retrasar el diagnóstico. La edad media a la que se dio el diagnóstico de CTD fue de casi 7 (con una desviación estándar = 6,9) años en el cuestionario de CTD. El cuestionario expuso que encontrar el diagnóstico correcto era difícil para el 75,6% de las familias (véase la figura 4).

La mayoría de las familias (82,9%) recibieron el diagnóstico de CTD de un especialista. Puede tratarse de un neurólogo especializado en el cerebro o un especialista en genética especializado en el ADN y las mutaciones. Otras familias recibieron el diagnóstico de un pediatra (12,2%), un médico cabecera/ de familia (2,4%), o de otra forma (2,4%).

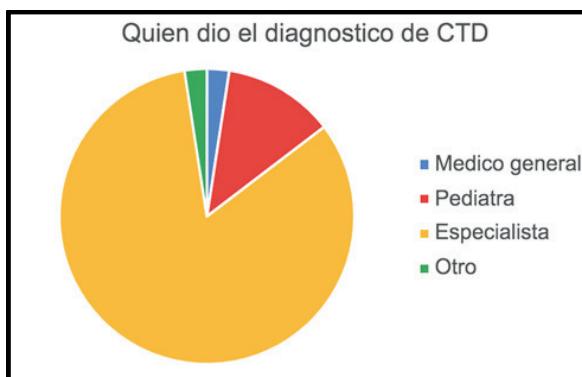


Figura 4: Quién dio el diagnóstico de CTD a los pacientes a partir del cuestionario.

Según el cuestionario, algunas familias de pacientes con CTD (34,1%) experimentaron problemas para encontrar una asistencia adecuada. Dado que las posibilidades asistenciales difieren de un país a otro, es difícil dar consejos directos al respecto. Sin embargo, normalmente el médico de cabecera es la primera opción a quién dirigirse en caso de problemas sanitarios. El paciente puede ser derivado a un especialista que esté más familiarizado con el problema específico. La terapia podría ayudar a algunos pacientes de CTD con sus problemas. Por ejemplo, la terapia ocupacional puede ayudar con las dificultades en actividades cotidianas. En el caso de los niños con CTD pueden incluirse actividades como vestirse o comer de forma independiente. Además, hay terapeutas especializados en el habla, el rendimiento físico y el comportamiento.

En el momento de llenar el cuestionario, el 58,5% de los pacientes con CTD recibían terapia. Estas formas de terapia incluían terapia ocupacional, logopedia, fisioterapia y terapia conductual (véase la Figura 5).

La terapia ocupacional puede ayudar a hacer frente a las actividades cotidianas.

La logopedia puede ayudar con los problemas del habla y el lenguaje, así como con la deglución.

La fisioterapia puede ayudar a disminuir los problemas de movimiento o el dolor.

La terapia conductual puede ayudar a reducir o afrontar problemas de comportamiento como ansiedad, ira o problemas similares al autismo. De los pacientes del cuestionario, el 80,5% utiliza medicación. La mayoría de los medicamentos utilizados son los antiepilepticos (46,3% de todos los pacientes del cuestionario) y los suplementos (39,0% de todos los pacientes del cuestionario). Algunos pacientes también utilizan medicamentos para problemas de comportamiento, sueño y ansiedad.

### Tipos de terapias recibidas por pacientes CTD

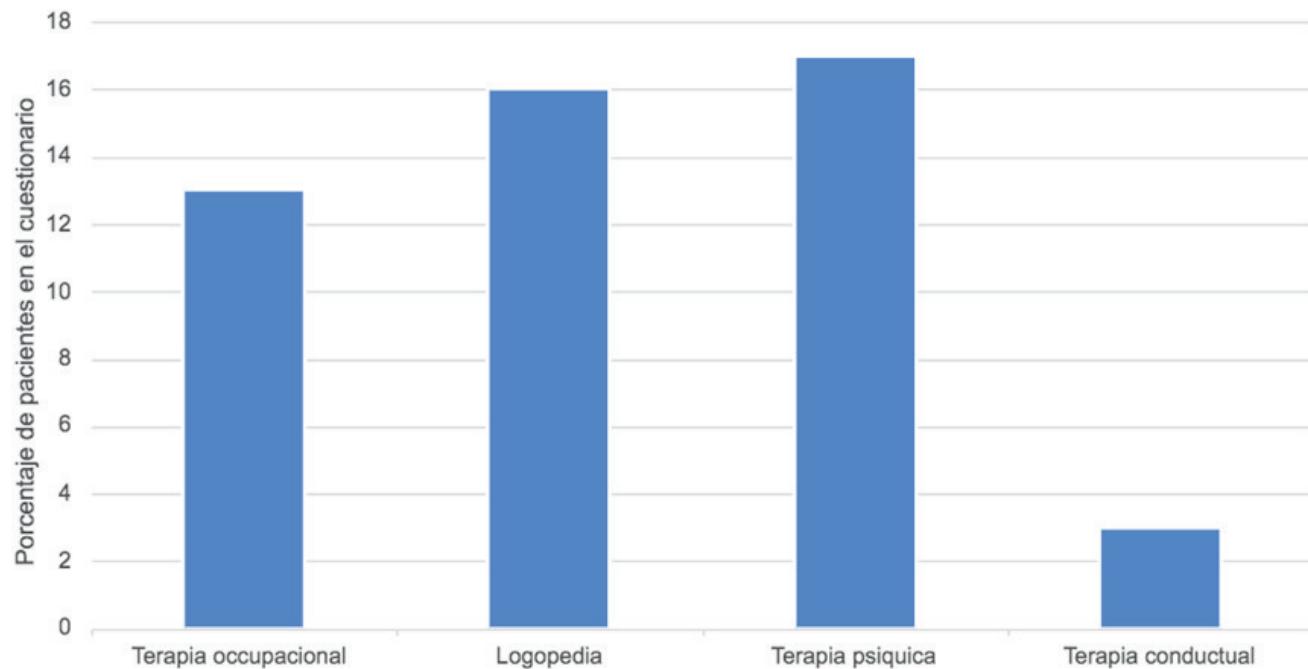


Figura 5: Formas de terapia administradas a pacientes con CTD a partir del cuestionario.

Muchos familiares entrevistados (36,6%) indicaron haber experimentado dificultades en relación con los aspectos financieros del cuidado del paciente. Los gobiernos de algunos países tienen ayudas para niños con necesidades especiales. Esto puede incluir ayuda económica para sufragar los gastos derivados de la enfermedad como: educación especial, terapia, un centro de cuidados o incluso bicicletas o sillas de ruedas especiales.

Para más información al respecto, visita la web de tu gobierno o pregunta a un profesional sanitario.

Es posible que los familiares de pacientes con CTD soliciten algún tipo de ayuda por parte de otras personas que están en su misma situación. Con este propósito, se ha establecido una página de Facebook llamada 'Creatine Deficiency Support Group'. Es una página internacional con familiares de pacientes de CTD. En ella los familiares pueden compartir sus experiencias o pedir consejos y ayuda a otras familias. También se publican en ella actualizaciones que se llevan a cabo en la investigación de la enfermedad.

Se puede visitar la página web The Association for Creatine Deficiencies para obtener más información sobre la CTD o actualizaciones de la investigación. Esta asociación tiene como objetivo proporcionar más información a las familias y promover la financiación de la investigación. Además, la asociación organiza eventos que pueden ser de interés para los familiares de pacientes con CTD. Además, proporciona información sobre las posibilidades de participar en la investigación.

# INVESTIGACIÓN

La investigación de una enfermedad humana (cerebral) suele incluir la investigación con células o animales.

Un animal muy utilizado para la investigación (cerebral) es el ratón, ya que es genéticamente muy similar al ser humano.

Además, existen todo tipo de pruebas para medir la memoria y la capacidad de aprendizaje del ratón. Para imitar una enfermedad genética humana en animales, se utiliza una estrategia denominada knock-out (eliminatoria). Con esta estrategia, se elimina un gen del animal, provocando su disfuncionalidad.

I. Así, en el caso de la CTD, los investigadores pueden eliminar el gen de ratón *Slc6a8*, que es comparable al gen humano *SLC6A8* (defectuoso en pacientes con CTD). Si se hace esto, los ratones muestran síntomas similares a los observados en los pacientes con CTD. Esto incluye la cantidad reducida de creatina en el cerebro y el deterioro de la cognición (capacidades como pensar, comprensión, memorización) (Skelton et al., 2011). Este modelo animal puede utilizarse posteriormente para estudiar la eficacia de los tratamientos. Una vez que un tratamiento se muestra seguro y eficaz en animales, puede probarse cuidadosamente en humanos. Sin embargo, el camino desde la investigación animal al tratamiento humano suele ser largo. Además de los estudios con animales, pueden realizarse estudios observacionales para obtener más información sobre la enfermedad. Los estudios observacionales recogen información sobre los pacientes sin realizar una intervención o tratamiento. Por ejemplo, entrevistando a los cuidadores sobre los síntomas del paciente. A continuación, se puede encontrar más información sobre estudios específicos.

Ultragenyx es una empresa biofarmacéutica que trabaja actualmente en un estudio observacional sobre la salud y el historial de los pacientes (también conocido como Estudio Vigilan). Los investigadores pretenden obtener conocimientos sobre la progresión de la enfermedad. El estudio recopila datos de pacientes con CTD, por ejemplo, utilizando los resultados de exámenes físicos y neurológicos, analizando ADN de los pacientes (mediante biopsia de piel, orina y/o sangre) y entrevistas con los cuidadores.

El estudio se lleva a cabo en Estados Unidos y Canadá. Actualmente hay 50 pacientes inscritos. Este estudio proporciona más información sobre la evolución de la enfermedad, lo que ayuda a los investigadores a crear un programa de desarrollo clínico.

Se trata de una visión general del desarrollo de los pacientes con CTD, que más tarde puede utilizarse como comparación de referencia cuando se realicen ensayos clínicos.

**<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02931682>**

Ultragenyx también está trabajando en otro estudio que trata sobre el desarrollo preclínico de tratamiento farmacológico para la CTD. En este se estudia la molécula UX068, que se ha creado para transportar creatina al cerebro. Este fármaco podría ser capaz de transportar creatina al cerebro de manera similar a como lo hace el transportador de creatina en las personas sanas.

Los investigadores están realizando experimentos preclínicos (no humanos) para determinar si esta molécula puede transportar suficiente creatina al cerebro.

Esto se comprueba administrando el fármaco a ratones con un gen transportador de creatina defectuoso. Las actualizaciones de los trabajos de Ultragenyx se publican en la página website of the Association for Creatine Deficiencies.

Otro intento de encontrar un tratamiento farmacológico para la CTD fue el de una compañía biofarmacéutica Lumos Pharma llamado LUM-001, también conocido como ciclocreatina. La ciclocreatina es un análogo de la creatina que no necesita transportadores específicos de creatina para llegar al cerebro. En ratones, el tratamiento con ciclocreatina resolvió problemas cognitivos, el comportamiento de tipo autista y las convulsiones (Cacciante et al., 2020; Kurosawa et al., 2012). Desgraciadamente, el estudio con ciclocreatina se interrumpió debido a que tal suplemento resultó ser tóxico en ratones y perros sanos (Do et al., 2021; Kale et al., 2020; Wallery et al., 2021).

### **<https://ncats.nih.gov/research/research-activities/TRND>**

Otra forma de tratamiento que a veces se discute para la CTD es la terapia génica.

La terapia génica es un tratamiento que cambia los genes de una persona. En el caso de la CTD, esto implicaría cambiar el gen defectuoso SLC6A8 en un gen SLC6A8 funcional. Para ello, habría que introducir un gen sano en las células cerebrales del paciente. La terapia génica puede ser útil para la CTD, y las opciones para la terapia génica en la CTD están siendo exploradas. Sin embargo, la terapia génica es un método relativamente nuevo y a veces se considera arriesgado porque cambiar el ADN de una persona podría tener enormes efectos (no deseados).

Por tanto, esta técnica conlleva muchos retos, costes y tiempo.

### **<https://creatineinfo.org/creatine-decoded-ccds-gene-therapy-research/>**

### **<https://creatineinfo.org/gene-therapy-consortium/>**

Recientemente, se ha sugerido una nueva idea de investigación sobre la "terapia farmacológica con chaperonas" (Farr et al., 2020). En algunos casos de CTD, el transportador de creatina es disfuncional porque su forma conformacional (la forma física de la molécula) es incorrecta.

Esto se debe a una mutación específica que provoca un mal plegamiento del transportador. Para que el transportador de creatina funcione correctamente, el transportador debe plegarse en su forma conformacional correcta. En estas mutaciones de la CTD se produce un mal plegamiento, la "terapia farmacológica con chaperonas" podría ser una opción de tratamiento. Las chaperonas farmacológicas son fármacos que ayudan a plegar las proteínas a la forma conformacional correcta (y el plegamiento incorrecto del transportador de creatina).

Un estudio reciente investigó varias mutaciones de CTD en laboratorio. Los investigadores colocaron las mutaciones CTD en células humanas e investigaron estas células. Una molécula chaperona llamada 4-fenilbutirato (4-PBA) fue capaz de corregir el mal plegamiento en las células para algunas mutaciones CTD (El-Kasaby et al., 2019). Se necesita más investigación para determinar si esto realmente tiene potencial para los pacientes con CTD.

# ABREVIATURAS

En el mundo de la medicina y la investigación se utilizan a menudo abreviaturas. Si no se está familiarizado con ellas, esto puede causar confusión. A continuación, se ofrece una lista de abreviaturas de uso frecuente en el ámbito de la CTD.

|        |   |
|--------|---|
| ADN    | Ácido desoxirribonucleico   |
| CRTR-D | Deficiencia del transportador de creatina   |
| CTD    | Deficiencia del transportador de creatina   |
| CRTR   | Transportador de creatina   |
| LCR    | Líquido cefalorraquídeo   |
| CR     | Creatina  |
| CR-CRN | Cociente creatina/creatinina<br>(suele utilizarse para medir la creatina en orina)  |
| AGAT-D | Deficiencia de arginina:glicina amidinotrasferasa<br>(otra deficiencia de creatina) |
| GAMT-D | Deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa<br>(otra deficiencia de creatina)  |

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brosnan, J. T., & Brosnan, M. E. (2007). Creatine: Endogenous Metabolite, Dietary, and Therapeutic Supplement. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 241–261.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093621>.

Bruun, T. U., Sidky, S., Bandeira, A. O., Debray, F. G., Ficicioglu, C., Goldstein, J., ... & Mercimek-Andrews, S. (2018). Treatment outcome of creatine transporter deficiency: international retrospective cohort study. *Metabolic brain disease*, 33(3), 875-884.

Cacciante, F., Gennaro, M., Sagona, G., Mazziotti, R., Lupori, L., Cerri, E., ... & Baroncelli, L. (2020). Cyclocreatine treatment ameliorates the cognitive, autistic and epileptic phenotype in a mouse model of Creatine Transporter Deficiency. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.

Clark, J. F., & Cecil, K. M. (2015). Diagnostic methods and recommendations for the cerebral creatine deficiency syndromes. *Pediatric research*, 77(3), 398-405.

Do, M. H. T., Cavagnaro, J., Butt, M., Terse, P. S., & McKew, J. C. (2021). Use of an animal model of disease for toxicology enables identification of a juvenile no observed adverse effect level for cyclocreatine in creatine transporter deficiency. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 123, 104939.

Farr, C. V., El-Kasaby, A., Freissmuth, M., & Sucic, S. (2020). The creatine transporter unfolded: a knotty premise in the cerebral creatine deficiency syndrome. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12.

Fons, C., Sempere, A., Arias, A., López-Sala, A., Poo, P., Pineda, M., ... & Campistol, J. (2008). Arginine supplementation in four patients with X-linked creatine transporter defect. *Journal of inherited metabolic disease*, 31(6), 724-728.

Hoosein, N. M., Martin, K. J., Abdul, M. O. N. S. O. R., Logothetis, C. J., & Kaddurah-Daouk, R. I. M. A. (1995). Antiproliferative effects of cyclocreatine on human prostatic carcinoma cells. *Anticancer research*, 15(4), 1339-1342.

El-Kasaby, A., Kasture, A., Koban, F., Hotka, M., Asjad, H. M., Kubista, H., ... & Sucic, S. (2019). Rescue by 4-phenylbutyrate of several misfolded creatine transporter-1 variants linked to the creatine transporter deficiency syndrome. *Neuropharmacology*, 161, 107572.

Kale, V. P., Wallery, J., Novak, J., Gibbs, S., Bourdi, M., Do, M. H. T., ... & Terse, P. S. (2020). Evaluation of chronic toxicity of cyclocreatine, a creatine analog, in Sprague Dawley rat after oral gavage administration for up to 26 weeks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 117, 104750.

Mercimek-Mahmutoglu, S., Connolly, M. B., Poskitt, K. J., Horvath, G. A., Lowry, N., Salomons, G. S., ... & Stockler-Ipsiroglu, S. (2010). Treatment of intractable epilepsy in a female with SLC6A8 deficiency. *Molecular genetics and metabolism*, 101(4), 409-412.

van de Kamp, J. M., Betsalel, O. T., Mercimek-Mahmutoglu, S., Abulhoul, L., Grünewald, S., Anselm, I., ... & Salomons, G. S. (2013). Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *Journal of medical genetics*, 50(7), 463-472.

- van de Kamp, J. M., Mancini, G. M., & Salomons, G. S. (2014). X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. *Journal of inherited metabolic disease*, 37(5), 715-733.
- Kurosawa, Y., DeGrauw, T. J., Lindquist, D. M., Blanco, V. M., Pyne-Geithman, G. J., Daikoku, T., ... & Clark, J. F. (2012). Cyclocreatine treatment improves cognition in mice with creatine transporter deficiency. *The Journal of clinical investigation*, 122(8), 2837-2846.
- Leuzzi, V. (2002). Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment. *Journal of child neurology*, 17, 3S89-97.
- Longo, N., Ardon, O., Vanzo, R., Schwartz, E., & Pasquali, M. (2011). Disorders of creatine transport and metabolism. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 157(1), 71-78. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30292>
- Schulze, A. (2003). Creatine deficiency syndromes. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*, 143-150.
- Skelton, M. R., Schaefer, T. L., Graham, D. L., Degrauw, T. J., Clark, J. F., Williams, M. T., & Vorhees, C. V. (2011). Creatine transporter (CrT; Slc6a8) knockout mice as a model of human CrT deficiency. *PLoS One*, 6(1), e16187.
- Teicher, B. A., Menon, K., Northey, D., Liu, J., Kufe, D. W., & Kaddurah-Daouk, R. (1995). Cyclocreatine in cancer chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 35(5), 411-416.
- Verhoeven, N. M., Salomons, G. S., & Jakobs, C. (2005). Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. *Clinica Chimica Acta*, 361(1-2), 1-9.
- Wallery, J. J., Kale, V. P., Novak, J., Gibbs, S., Do, M. H. T., McKew, J. C., & Terse, P. S. (2021). Evaluation of chronic toxicity of cyclocreatine in beagle dogs after oral gavage administration for up to 23 weeks. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 115680.

- van de Kamp, J., M., Manchin, G., M., & Salomons, G., S. (2014). X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. *Journal of inherited metabolic disease*, 37(5), 715-733.
- Kuroswawa, Y., DeGrauw, T., J., Lindquist, D., M., Blanca, V., M., Pyne-Getthman, G., J., Daikoku, T., ... & Clark, J. F. (2012). Cyclocreatinine treatment improves cognition in mice with creatine transporter deficiency. *The Journal of clinical investigation*, 122(8), 2837-2846.
- Leuzzi, V. (2002). Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment. *Journal of child neurology*, 17, 3589-97.
- Longo, N., Ardon, O., Vanzo, R., Schwartz, E., & Pasquali, M. (2011). Disorders of creatine transport and metabolism. *American journal of medical genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 157(1), 71-78. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30292>
- Schulze, A. (2003). Creatine deficiency syndromes. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*, 143-150.
- Skeletton, M., R., Schaefer, T., L., Graham, D., L., Degrauw, T., J., Clark, J. F., Williams, M., T., & Vorhees, C., V. (2011). Creatine transporter (Crt; Slc6a8) knockout mice as a model of human Crt deficiency. *PLoS One*, 6(1), e16187.
- Tiecher, B., A., Menon, K., Northey, D., Liu, J., Kufe, D., W., & Kadurah-Daouk, R. (1995). Cyclocreatinine in cancer chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 35(5), 411-416.
- Verhoeven, N., M., Salomons, G., S., & Jakobs, C. (2005). Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. *Clinica Chimica Acta*, 361(1-2), 1-9.
- Walle, J., J., Kale, V., P., Novak, J., Gibbs, S., Do, M., H., McKew, J., C., & Terse, P., S. (2021). Evaluation of chronic toxicity of cyclocreatinine in beagle dogs after oral gavage administration for up to 23 weeks. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 115680.

- Farr, C. V., El-Kasaby, A., Freissmuth, M., & Sucic, S. (2020). The creatinine transporter unfolded: a knotty premise in the cerebral creatinine deficiency syndrome. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12.
- Fons, C., Semperé, A., Arias, A., López-Salas, A., Poo, P., Pineida, M., ... & Campistol, J. (2008). Arginine supplementation in four patients with X-linked creatinine transporter defect. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31(6), 724-728.
- Hoosein, N. M., Martin, K. J., Abdul, M. O. N. S. O. R., Logothetis, C. J., & Kaddurah-Daouk, R. I. M. (1995). Antiproliferative effects of cyclocreatine on human prostate carcinoma cells. *Anticancer Research*, 15(4), 1339-1342.
- (2019). Rescued by 4-phenylbutyrate of several misfolded creatinine transporter-1 variants linked to the creatinine transporter deficiency syndrome. *Neuropharmacology*, 161, 107572.
- El-Kasaby, A., Kasture, A., Koban, F., Hotka, M., Asjad, H. M., Kubista, H., ... & Sucic, S. (2020). Evaluation of chronic toxicity of cyclocreatine, a creatine analog, in Sprague Dawley rats after oral gavage administration for up to 26 weeks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 177, 104750.
- Kale, V. P., Waller, J., Novak, J., Gibbs, S., Bourdi, M., Do, M. H. T., ... & Terse, P. S. (2020). Mercimek-Mahmutoglu, S., Connolly, M. B., Poskitt, K. J., Horvath, G. A., Lowry, N., Salomons, G. S., ... & Stocikler-Ispiroglu, S. (2010). Treatment of intractable epilepsy in a female with SLC6A8 deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 101(4), 409-412.
- Anselm, I., ... & Salomons, G. S. (2013). Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatinine transporter deficiency. *Journal of Medical Genetics*, 50(7), 463-472.
- van de Kamp, J. M., Bestaert, O. T., Mercimek-Mahmutoglu, S., Abuholou, L., Grunewald, S.,

- Brosnan, J., T., & Brosnan, M., E. (2007). Creatinine: Endogenous Metabolite, Dietary, and Therapeutic Supplement. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 241-261.
- <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093621>.
- Brunn, T., U., Sidak, S., Bandiera, A., O., Debray, F., G., Ficicioglu, C., Goldstein, J., ... & Mercimek-Andrews, S. (2018). Treatment outcome of creatinine transporter deficiency: International retrospective cohort study. *Metabolic brain disease*, 33(3), 875-884.
- Cacciatore, F., Gennero, M., Sagonna, G., Mazzotti, R., Lupori, L., Cerri, E., ... & Baronecchia, L. (2020). Cyclocreatinine treatment ameliorates the cognitive, autistic and epileptic phenotype in a mouse model of Creatinine Transporter Deficiency. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.
- Clark, J., F., & Cecil, K., M. (2015). Diagnostic methods and recommendations for the cerebral creatinine deficiency syndromes. *Pediatric research*, 77(3), 398-405.
- Do, M., H., T., Cavagnaro, J., Butt, M., Terse, P., S., & McKew, J., C. (2021). Use of an animal model of disease for toxicology enables identification of a juvenile no observed adverse effect level for cyclocreatinine in creating transporter deficiency. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 123, 104939.

# REFERENCES

|         |   |
|---------|---|
| DNA     | Deoxyribonucleic acid   |
| CRT-R-D | Creatine Transporter Deficiency   |
| CTD     | Creatine Transporter Deficiency   |
| CTR     | Creatine transporter  |
| CSF     | Cerebrospinal fluid   |
| CR      | Creatine  |
| CR-CRN  | Creatinine/creatinine ratio<br>(often used to measure creatinine in urine)      |
| AGAT-D  | Arginine:Glycine Amidinotransferase Deficiency<br>(another creatine deficiency) |
| GAMT-D  | Guanidinoacetate Methytransferase Deficiency<br>(another creatine deficiency)   |

In the medical world and in research, abbreviations are often used. If one is not familiar with these, this might cause confusion. Below, a list of abbreviations often used in the field of CTD is given.

# ABBREVIATIONS LIST

Recently, a new research idea was suggested which is about pharmaceutical chaperone therapy (Farr et al., 2020). In some cases of CTD, the creatine transporter is dysfunctional because its conformational form (the physical form of the molecule) is incorrect. This is due to a specific mutation which causes misfolding of the transporter. In order for the creatine transporter to work properly, the transporter needs to be folded into its correct conformational form. In these CTD mutations in which misfolding takes place, pharmaceutical chaperone therapy might be a treatment option. Pharmaceutical chaperones are drugs that help fold proteins into the correct conformational form (and perhaps also misfolding of the creatine transporter).

A recent study investigated several CTD mutations in a laboratory. The researchers put the CTD mutations in human cells and investigated these cells. A chaperone molecule called 4-phenylobutyrate (4-PBA) was able to correct misfolding in the cells for some CTD mutations (El-Kasaby et al., 2019). Further research is needed to determine if this really has potential for patients with CTD.

Another form of treatment that is sometimes discussed for CTD is gene therapy. Gene therapy is a treatment which changes a person's genes. For CTD this would mean changing the defect in the SLC6A8 gene into a functional SLC6A8 gene. To do so, a healthy gene would need to be brought into the brain cells of a patient. Gene therapy may be helpful for CTD, and the options for gene therapy in CTD are being explored. However, gene therapy is a relatively new method and sometimes considered as risky because changing a person's DNA could have enormous effects. This technique therefore comes with many challenges, costs, and time.

<https://ncats.nih.gov/research/research-activities/TRND>

<https://ncats.nih.gov/research/research-activities/TRND>

Another attempt at finding a pharmacological treatment for CTD was that of a biopharmaceutical company Lumos Pharma called LUM-001, also known as cyclocreatinine treatment. Cyclocreatinine is an analog of creatinine which does not need specific creatinine transporters to move towards the brain. In mice, the cyclocreatinine treatment resolved cognitive problems, autistic-like behavior and seizures (Cacciatore et al., 2020; Kuroswawa et al., 2012). Unfortunately, the cyclocreatinine study was stopped because of cyclocreatinine was found to be toxic in healthy mice and dogs (Do et al., 2021; Kale et al., 2020; Wallerly et al., 2021).

<https://creatineinfo.org/genet-therapy-consortium/>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>

## <https://creatineinfo.org/gene-therapy-consortium/>

Ultragenyx is also working on another study which is about preclinical development of pharmacological treatment for CTD. Herein, the molecule UX068 is studied. UX068 is created to deliver creatine to the brain. This drug might be able to transport creatine to the brain, similarly to how the creatine transporter works in healthy people. Researchers are currently doing preclinical (non-human) experiments to determine whether sufficient creatine can be brought into the brain with this molecule. This is tested by giving the drug to mice with a defective creatine transporter gene. Updates on work by Ultragenyx is posted on the website of the Association for Creatine Deficiencies.

## <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02931682>

This is an overview of the development of patients with CTD, which can later be used to as a baseline comparison when performing clinical trials.

The study is performed in the US and Canada. Currently, 50 patients are enrolled. As this study gives more information about the disease progression, this helps researchers to create a clinical development program.

Ultragenyx is a biopharmaceutical company currently working on an observational study into patient health and history (also known as the Vigilant study). Researchers aim to gain knowledge about the disease progression. The study collects data from CTD patients, for example by using the results from physical and neurological examinations, analyzing patients' DNA (through skin biopsy, urine, and/or blood), and performing interviews with caregivers.

# RESEARCH

Research into a human (brain) disease often includes research with cells or animals.

An often-used animal for (brain) research is the mouse, because this animal is genetically very similar to humans. In addition, there are all kinds of tests to measure the mouse's memory and learning abilities. In order to mimic a human genetic disease in animals, a so-called knock-out strategy is used.

With this strategy, a gene in the animal is knocked-out, causing it to be dysfunctional. So, in the case of CTD, researchers can knock-out the mouse gene Slc6a8 which is comparable to the human gene SLC6A8 (which is defective in patients with CTD). If this is done, mice show similar symptoms as seen in CTD patients.

This includes the reduced amount of creative in the brain and impaired cognition (abilities as thinking, understanding, memorizing) (Skeleton et al., 2011). Such an animal model can subsequently be used to study the effectiveness of treatments. Once a treatment is shown safe and effective in animals, it can carefully be tested on humans. However, the road from animal research to human treatment is often long.

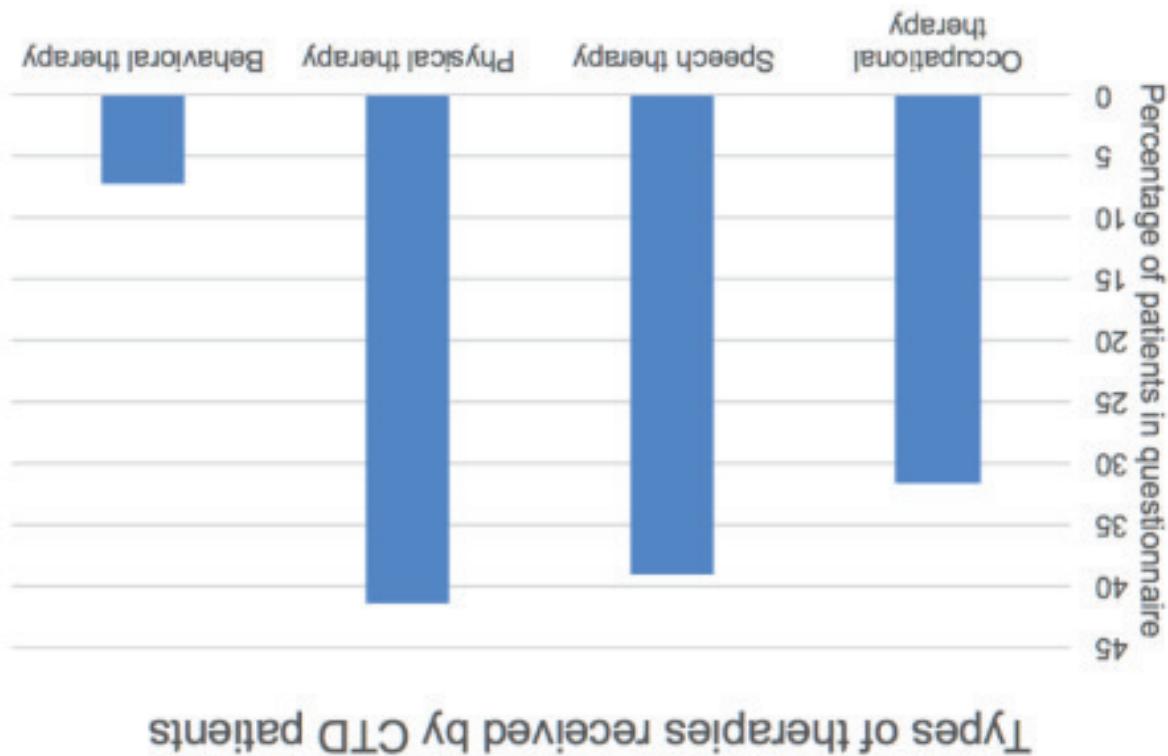
Besides animal studies, observational studies can be done to gain more information about the disease. Observational studies collect information about patients without performing an intervention or treatment. For example, by interviewing caregivers about the patient's symptoms. Below more information can be found on specific studies.

Many interviewed family members (36.6%) indicated to have experienced difficulties with regard to financial aspects of patient care. Some countries' governments have arrangedments for children with special needs. This might include financial support for disease-related expenses as special education, therapy, a care facility, or even special bicycles or a wheelchair. For more information on this, visit your government's website or ask a health care provider.

Family members of CTD patients might desire some support from people who are in a similar situation. For this, a Facebook page called 'Creatine Deficiency Support Group' has been set up. This is an international page with family members of CTD patients. Here, family members can share their experiences or ask other patients, family members for advice and support. As well as this, information on research updates is posted in this group.

For more information on CTD or research updates, the Association for Creative Deficiencies website can be visited. This association aims to provide families with more information and promotes funding for research. As well as this, the association organizes events which might be interesting for family members of CTD patients. Additionally, it provides information about the possibilities of participating in research.

Figure 5: Forms of therapy given to patients with CTD from the questionnaire



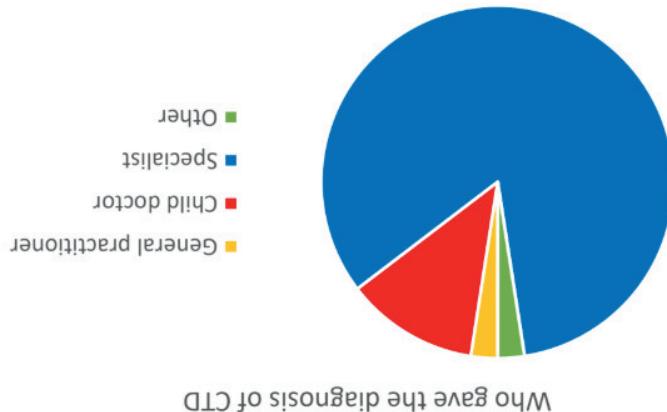
According to the questionnaire, some families of CTD patients (34.1%) experienced problems finding appropriate care. As care possibilities differ per country, it is difficult to give straightforward advice about this. However, usually the general practitioner is the first to address with regard to health care problems. A patient might be referred to a specialist who is more familiar with the specific problem.

Therapy could help some CTD patients with his/her problems. For example, an occupational therapist can help with problems of daily activities. For CTD children, this can include getting dressed or eating independently. As well as this, there are therapists specialized in speech, physical performance, and behavior.

At the moment of filling in the questionnaire, 58.5% of CTD patients received therapy. These forms of therapy included occupational therapy, speech therapy, physical therapy, and behavioral therapy (see Figure 5). Occupational therapy can help coping with daily activities.

Speech therapy can help with speech and language problems, as well as problems with swallowing. Physical therapy can help to decrease movement problems or pain. Behavioral therapy can help to reduce or cope with behavioral problems such as anxiety, anger, or autism-like problems. Of the patients in the questionnaire, 80.5% use medication. Most used medications were anti-epileptics (46.3% of all patients in the questionnaire) and supplements (39.0% of all patients in the questionnaire). Some patients also use medications for behavioral, sleep, and anxiety problems.

**FIGURE 4:** Who gave the diagnosis of CTD to patients from the questionnaire.



Dealing with a child or family member with CTD most probably comes with challenges. First of all, it might be challenging to finding the correct diagnosis, because CTD is a rare disease. Not all general practitioners and experts are familiar with CTD. This can unfortunately delay finding the diagnosis. The average age at which the CTD diagnosis was given was almost 7 (with standard deviation = 6.9) years old in the CTD questionnaire. The questionnaire showed that finding the right diagnosis was difficult for 75.6% of families (see Figure 4). Most families (82.9%) received the CTD diagnosis from a specialist. This could be a neurologist who is specialized in the brain, or a genetic specialist who is specialized in DNA and mutations. Other families received the diagnosis by a child doctor (12.2%), a general practitioner (2.4%), or in another way (2.4%).

# GUIDANCE

Currently, there is no treatment for CTD. There is no consensus yet on whether use of supplements as arginine, glycine, and creatine is useful. Several investigations have been done on this.

In male patients, the use of supplements did unfortunately not show cognitive symptoms or creatine levels (Fons et al., 2008; Valayannopoulos et al., 2011). Theoretically, these findings make sense. In most male patients, the creatine transporter is defective, so no creatine can be transported into the brain. Giving more creatine to the patient does not help because the creatine can still not reach to the brain. A small study did suggest that a treatment of creatine, or arginine, glycine and creatine together can increase muscle mass in some patients. This increased muscle mass might then decrease problems with walking and other motor skills (Valayannopoulos et al., 2011). However, another research did not show increases of creatine in the brain and also no improvement in development (van de Kamp et al., 2013).

In female patients, some small studies showed some improvement after the use of arginine, glycine, and creatine supplements. Two female patients, but no male patients, showed improvement in several symptoms of disease after treatment with creatine, arginine, and glycine combined (Bruun et al., 2018). In addition to this, study in a one female patient study showed that treatment with creatine, arginine, glycine alleviated epileptic seizures (Mericimek-Mahmutoglu et al., 2010). Currently, there is too little data to give advice about possible treatments in female patients.

See 'Research' for some more information on research to possible new treatments.

# TREATMENT

The diagnosis of CTD is often based on symptoms and additional testing. Additional testing includes measuring creatinine in urine and/or on brain scans, and genetic testing. The diagnosis of CTD is often based on symptoms and additional testing. Additional testing includes measuring creatinine in urine and/or on brain scans, and genetic testing.

If a patient's symptoms or one of the tests above suggest CTD, genetic testing can be done. In such genetic testing, the DNA is tested for mutations in the SLC6A8 gene. If a mutation in the SLC6A8 gene is found, the specific mutation is not known yet. In this case, other diagnostics can be used. For example, skin biopsy can be done. The skin cells can then be investigated in a laboratory to determine whether the creatine transport is dysfunctional. If so, CTD can be diagnosed.

In addition to this, Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) is a scanning technique to detect concentrations of certain molecules in our bodies. With this technique, a scan of the brain is made to measure creatine in the brain. Patients with CTD show extremely low amounts of creatine in the brain (Verhoeven et al., 2005). This is because creatine cannot (well enough) be transported due to the mutation in the transporter gene.

Creatine can be measured in urine (Longo et al., 2011). With this test, two molecules are measured, creatine and creatinine. Creatinine is the waste product of creatine which is produced once creatine has been used by the body. By determining the ratio between these two molecules, the doctor determines whether creatine has been used by the body.

Creatinine can be measured in urine (Longo et al., 2011). With this test, two molecules are measured, creatine and creatinine. Creatinine is the waste product of creatine which is produced once creatine has been used by the body. By determining the ratio between these two molecules, the doctor determines whether creatine has been used by the body.

# DIAGNOSTICS

Patients with CTD could also have a somewhat different appearance, such as a broader forehead, slender build and poor muscle mass (Van de Kamps et al., 2013). Epileptic seizures occur in 59% of the CTD patients. The age at which the seizures starts in these patients is around four and half years old on average (Van de Kamps, 2013). The seizures are often well controlled with anti-epileptic medication.

Females with CTD can show very diverse symptoms with very various severities. Some females with CTD show no symptoms at all. Other females with CTD show very mild cognitive impairment, some behavioral problems, or learning problems. However, female patients can also show more severe impairment, such as epilepsy (Merckimek-Mahmutoglu et al., 2010). As diagnosis methods (see chapter Diagnostics) often show normal results in females with CTD, it might be more difficult to find the diagnosis in females. The best way to diagnose CTD in females is to use DNA analysis.

Due to the symptoms mentioned above, children with CTD are often unable to attend regular education. The CTD questionnaire performed for this guide showed that 87.1% of children with CTD attend special education, 6.5% of children attend regular education, and 6.5% attend mixed CTD attend special education (n = 1; 26.8%). Of these, most go to a care facility (n = 6; 54.5%) to spend the day, some have their own activities during the day, such as painting or following workshops (n = 4; 36.3%) and one patient (9.1%) has paid work.

In addition to the help that is offered at education sites or at care facilities, help can be obtained through therapy. This is further discussed under 'Guidance'. Please keep in mind that the above is a list of possible symptoms and not all patients show all these symptoms.

It is not meant to scare you, but rather should be used to more easily recognize (and if possible treat) symptoms.

Patients with CTD show diverse symptoms which can differ greatly per patient. Most frequently occurring symptoms are intellectual disability, decreased muscle tone, problems with language, autism or other behavioral problems, and epileptic seizures (Leuzzi, 2002; Schulze, 2003). Several so-called case-reports have been made, which include a description about the symptoms of one patient with CTD. Also, a larger study was performed which looked at 101 male patients with CTD (van de Kamp, 2013).

In the larger study, all males showed intellectual disability with delayed or no speech development. Healthy children speak their first words at an average age of three years old, whereas children with CTD speak their first words around the age of one year old, whereas between nine months and ten years (van de Kamp, 2013).

Behavioral abnormalities are also common in patients with CTD. These behavioral abnormalities include being hyperactive, having difficulties maintaining attention, or showing autistic-like features. Some less common behavioral abnormalities include anxiety, aggressive and self-injurious behavior, and obsessive-compulsive behavior (van de Kamp, 2013).

Besides this, motor development can be impaired. This means children with CTD might for example have difficulties with learning to walk independently (but they do walk eventually). Also, constipation. Few patients show problems with vision or hearing (van de Kamp, 2013).

## Symptoms

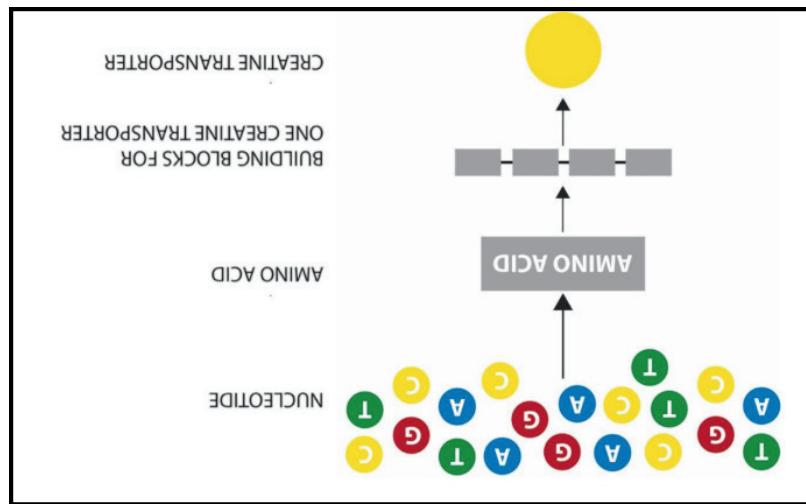
Some mutations fully disrupt the SLC6A8 gene, causing the transporter to not be created at all. These sorts of mutations are called nonsense, and frameshift mutations. Other mutations only disrupt the gene partly, causing the transporter to be present but abnormal. These are called missense mutations. In patients with a missense mutation, one nucleotide is changed and therefore a wrong amino acid is built into the creatine transporter. This might lead to a dysfunctional creatine transporter.

A few specific mutations have been found in multiple patients, but CTD mutations most are unique (Van de Kamp et al., 2013).

Some mutations might cause somewhat different symptoms than other mutations. Four missense mutations were found that showed some remaining creatine transporter activity. The specific names of these mutations are C.1190C > T; p.(Pro397Leu) C.1271G > A; p.(Gly424Asp), C.1661C > T; p.(Pro544Leu), and C.1699 T > C; p.(Ser567Pro) (Van de Kamp et al., 2013).

As some creatine transporter activity is left in these patients, they might show less severe symptoms compared to patients whose creatine transporter activity is completely disrupted. However, this has not been proven as there are too little patients to scientifically test this.

**Figure 3:** Nucleotides are the building blocks for the creatine transporter.



Our DNA consists of four different letters called nucleotides. These letters describe how all the working compounds (we call these proteins) of our body have to be assembled. Three consecutive nucleotides encode one amino acid. The amino acids are the building blocks for the proteins. A gene is a section of DNA which contains the information to build one protein. Thus, the nucleotides in the SLC6A8 gene describe exactly which amino acids have to be put together to form the creatine transporter. In order to create a functional creatine transporter, the nucleotides have to be correct. A mutation is a change in the nucleotide sequence.

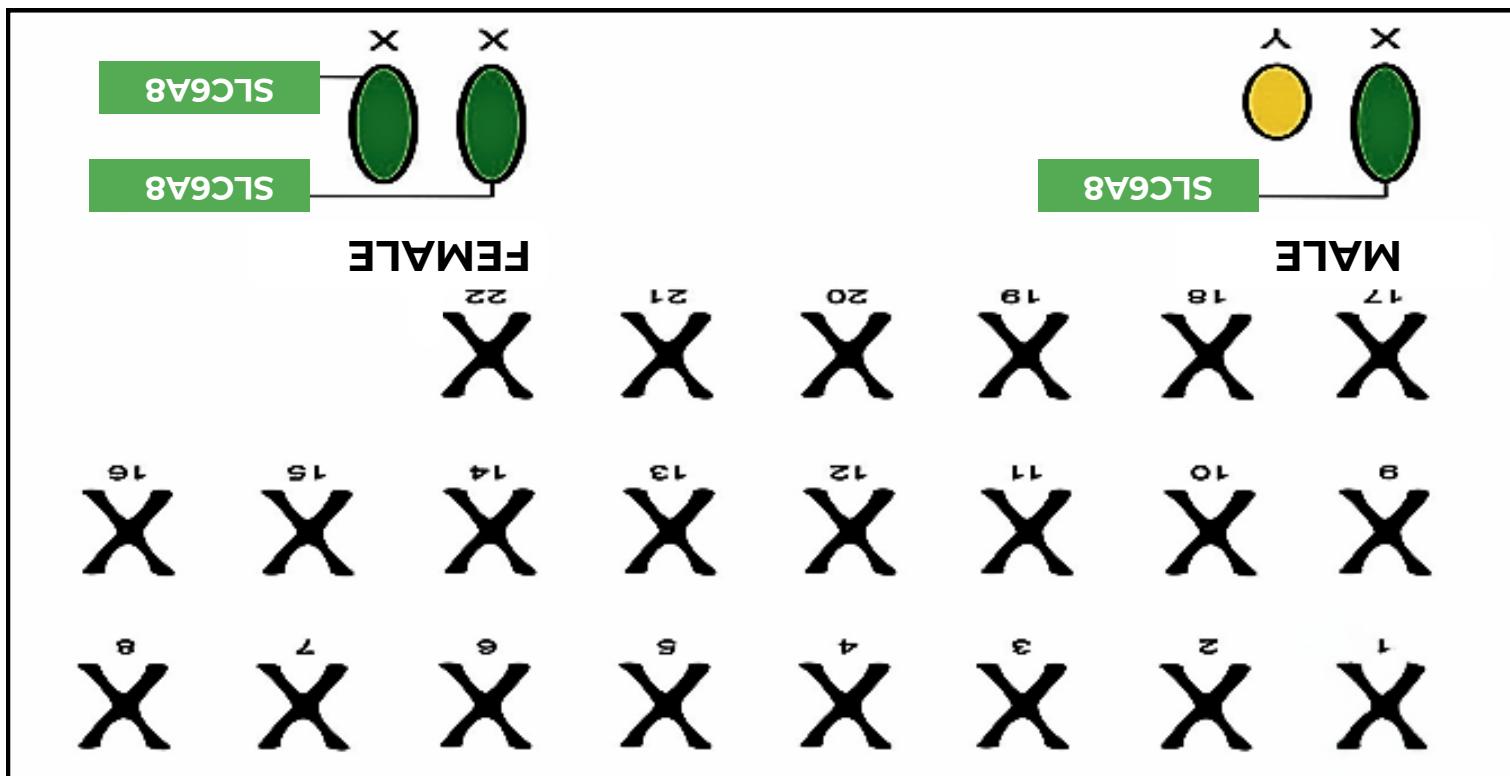
There are different sorts of mutations that can lead to CTD. The specific mutation determines whether there is some functionality of the creatine transporter or none at all.

DNA of the child's parents.

Alternatively, a child can also have CTD because of a *de novo* mutation. A *de novo* mutation means that the gene mutation occurs for the first time in the family. In this case, the mutation will not be found in the DNA of the child's parents.

in the SLC6A8 gene located on the X chromosome.

**Figure 2:** The human chromosomes that determine one's gender. Males have one X chromosome, whereas females have two X chromosomes. In CTD, there is a mutation

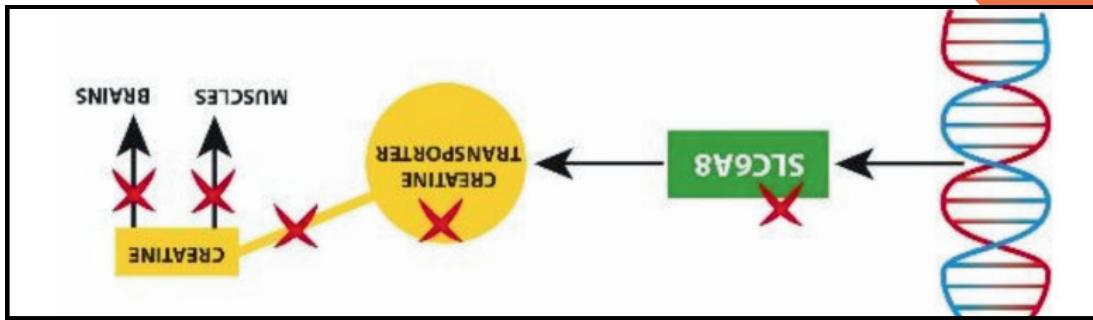


The human DNA is packed in 23 pairs of chromosomes of which the last pair of chromosomes determines one's gender. For the pair of gender chromosomes, a female has two X chromosomes, whereas a male has one X and one Y chromosome (see Figure 2). A child inherits DNA from both parents. For every pair of chromosomes, one chromosome of DNA is inherited from the mother and one chromosome is inherited from the father. This then leads to 23 new pairs of chromosomes.

As a parent gives only one of his/her chromosomes from a pair of chromosomes, there is a 50% chance of receiving a specific chromosome. If a parent has a mutation, there is thus a 50% chance this mutation will be given to the child. The SLC6A8 gene, which is mutated in CTD patients, is located on the X chromosome. This means that a CTD patient has an abnormality on the X chromosome. Females who have a CTD mutation (even though in lesser extent) on one of their X chromosomes still contain a functional SLC6A8 gene. Therefore, the transport of creatine can still (partly) occur in contrast, if a male has a mutation in the SLC6A8 gene, there is no second X chromosome to create functional creatine transporter. Therefore, CTD causes more severe problems in males. CTD is often inherited from a child's mother without the mother being aware of having the mutation (since females show symptoms less often, and symptoms can be less severe). By analyzing the DNA of the CTD patients' parents, the presence of the mutation in the parents' DNA can be confirmed.

## A bit more on the mutations

**Figure 1:** How CTD causes problems in the brain and muscles. Within the DNA, the SLC6A8 gene is located. In patients with CTD, the SLC6A8 gene is mutated, which causes the creatine transporter to be defective. Because of the defective creatine transporter, creatine cannot (sufficiently) be transported to the muscle and brain cells.



Creatine is a compound which our bodies need for energy. Creatine is obtained from our food and it is also produced by the body itself (Brosnan & Brosnan, 2007). Creatine needs to be transported through the body by the blood to bring energy to the muscles and the brain. The creatine transporter is needed to make sure cells such as muscle cells can take up the creatine from the blood. This is where patients with CTD have a defect. In patients with CTD, the creatine transporter is does not function, or functions poorly. Because of this, patients with CTD are unable to transport creatine, and therefore energy, into their muscle and brain cells. This is graphically explained in Figure 1.

CTD is a metabolic disease which means it disrupts the body's normal metabolism. It was only yet discovered in 2001, which is why information on the disease is limited. As CTD is an inborn disease, this means the disease is due to a change in the DNA. Such a change in the DNA is called a mutation. In CTD, a mutation occurs in the so-called SLC6A8 gene. The SLC6A8 gene encodes the creatine transporter, which is needed for the transportation of creatine in the body. Due to the mutation, the transportation of creatine is disrupted in CTD patients.

## What is CTD?

Creatine Transporter Deficiency Syndrome (CTD) is also called X-linked Creatine Transporter Deficiency or SLC6A8 Deficiency. CTD is one of the three cerebral creatine deficiencies to show intellectual disabilities. The other cerebral creatine deficiencies are called Arginine Glycine Ammonitransferase (AGAT) Deficiency and Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) Deficiency. AGAT and GAMT are diseases which also involve the molecule creatine, but in a different way.

The number of people who suffer from CTD is not well known as it is thought that many CTD patients have not been diagnosed. However, it is thought that 2% of males with an intellectual disability show any of the cerebral creatine deficiencies (CTD, AGAT, or GAMT) (Clark et al., 2015).

# Preface

The Creatinine Transporter Deficiency Guide is primarily written for families and caregivers of patients with Creatinine Transporter Deficiency (CTD). However, general practitioners or medical experts may also be interested. For this guide, an international questionnaire was done among caregivers of CTD patients. This questionnaire contained questions about the patient with CTD and the needs of caregivers. The results of this questionnaire will be discussed in this guide. Based on the questionnaire (which was filled in by 41 caregivers), it was found that 54% of caregivers experienced or still experience difficulties understanding CTD. This guide aims to communicate scientific information to the greater public in an understandable manner. As well as this, it aims to help and comfort CTD patients and their caregivers in their daily challenges. Unfortunately, some questions about CTD remain unanswered due to a lack of experiences, data, and scientific research. Nevertheless, as both a sister of a CTD patient and as a neuroscientist, I hope to decrease the gap between science and society.

Information in this guide is based on scientific findings, personal experiences, experts, experiences, and the international questionnaire among caregivers of CTD patients. Throughout the guide, grey boxes are presented which include links to websites which provide more information about the topic discussed. Additionally, references to scientific articles are presented in text between brackets. Full references can be found at the end of the guide.

The guide was reviewed by two experts whom I would like to thank here. Dr. Jiddike van de Kamp, who is a clinical geneticist specialist at the Amsterdam UMC in the Netherlands and Dr. Peter van Hasselt who is a pediatrician and subhead metabolic diseases at the UMC Utrecht in the Netherlands. With their help, the guide helped to distribute the Guide. Furthermore, I would like to thank all others who provided feedback and ideas in any way.

Creatinine Deficiencies and the Dutch Patient Association for Metabolic Diseases (VKs). These two organizations were provided with higher quality and reliability. In addition to this, I would like to thank the Association for

Creatinine Deficiencies and subhead metabolic diseases at the UMC Utrecht in the Netherlands. With their help, the guide provided to redistribute the Guide. Furthermore, I would like to thank all others who provided feedback and ideas in any way.

[kim.an.soesbegeen@gmail.com](mailto:kim.an.soesbegeen@gmail.com).

If you are remained with any questions after reading, please do not hesitate to contact me at [kim.an.soesbegeen@gmail.com](mailto:kim.an.soesbegeen@gmail.com).

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Preface .....                     | 6  |
| Disease description .....         | 7  |
| What is CTD? .....                | 8  |
| A bit more on the mutations ..... | 9  |
| Symptoms .....                    | 13 |
| Diagnosis .....                   | 15 |
| Treatment .....                   | 16 |
| Guidance .....                    | 17 |
| Research .....                    | 21 |
| Abbreviations .....               | 25 |
| References .....                  | 26 |

With love, Lydia Ascacíbar Rodríguez Translator into Spanish

to contribute my grain of sand. The sum of small details becomes wonderful gestures.  
research of this pathology. Thanks to all of you who are part of this association for allowing me  
me to bring this guide closer to reading and to promote and empathize with the care and  
Thanks to Rosa and Pedro for giving me the wonderful opportunity to meet Nicó, for trusting



In cooperation with

Spanish Association for Creatine Deficiencies (AEDC)

Dutch Patient Association for Metabolic Diseases (VKS)

Association for Creatine Deficiencies (ACD)

stofwisselingsziekten.nl



ASSOCIATION FOR  
CREATINE DEFICIENCIES



Asociación  
Española para las  
Deficiencias de  
Creatina





# **Creatine Transporter Deficiency**

Guide for caregivers

Written by Kim Soesbergen  
Images by Ed Soesbergen

