

Obraz kliniczny deficytu transportera kreatyny. Opis przypadku

Symptoms of creatine deficiency syndrome. Case report

Anna Lemska¹ , Marta Zawadzka¹ , Małgorzata Lemka¹ , Agnieszka Sawicka¹ 
Mariusz Kwarciany² , Maria Mazurkiewicz-Bętdzińska¹ 

¹ Klinika Neurologii Rozwojowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Klinika Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

DOI:10.20966/chn.2018.55.433

STRESZCZENIE

Kreatyna jest endogenną substancją organiczną, wykorzystywaną do magazynowania i uwalniania energii, niezbędnej do procesów metabolicznych zachodzących w organizmie. Substancja ta występuje głównie (98%) w mięśniach, małe ilości tego związku znajdują się także w mózgu, wątrobie i nerkach. Do chorób prowadzących do zaburzeń syntezy i transportu kreatyny zaliczane są: GAMT – deficyt metylotransferazy guanidynoocetanu i AGAT – deficyt aminotransferazy arginina-glicyna, schorzenia dziedziczone autosomalnie recesywnie oraz CRTR – deficyt transportera kreatyny, schorzenie dziedziczone recesywnie z chromosomem X. W pracy przedstawiono przebieg choroby u chłopca z padaczką lekooporną oraz niepełnosprawnością intelektualną w stopniu znacznym. Z obciążonym w kierunku chorób neurologicznych wywiadem rodzinnym (padaczka i niepełnosprawność intelektualna u brata). Wobec możliwego rodzinnego charakteru schorzenia wykonano panel genetyczny w kierunku najczęstszych mutacji związanych z padaczką. W badaniu wykryto mutację w genie *SLC6A8* odpowiadającą za deficyt transportera kreatyny (CRTR). Rozpoznanie potwierdzono wykonaniem spektroskopii MR. U chłopca włączono suplementację kreatyną, arginina i glicyną.

Częstość występowania zaburzeń syntezy kreatyny nie jest znana. Złotym standardem rozpoznania jest wykazanie obniżonego (lub braku) piku kreatyny w badaniu spektroskopii MR.

W przypadku AGAT i GAMT z powodzeniem stosuje się suplementację kreatyną.

Słowa kluczowe: niedobór kreatyny, niepełnosprawność intelektualna, padaczka

ABSTRACT

Creatine is an endogenous organic substance used to store and release the energy necessary for metabolic processes in the body. It occurs mainly (98%) in muscles. Small amounts of this component are also found in brain, liver and kidneys. The diseases leading to the synthesis and transport disorders of creatine are called CCDS - cerebral creatine deficiency syndromes. These inborn errors of creatine metabolism include: GAMT – guanidinoacetate methyltransferase deficiency, AGAT – L-arginine:glycine amidinotransferase deficiency and CRTR – creatine transporter deficiency, chromosome X recessive disorders. We present the case of a patient with drug resistant epilepsy, intellectual disability and positive family history (epilepsy and intellectual disability in brother). Due to the possible family disorder we performed the genetic testing for common mutations associated with epilepsy. The *SLC6A8* mutation responsible for creatine deficiency syndrome was found. By performing MRI spectroscopy we confirmed the diagnosis. We applied supplementation of creatine monohydrate, arginine and glycine.

The frequency of cerebral creatine deficiency syndromes is not known. The most suitable diagnosis is indicating decreased (or lack) peak of creatine in MRI spectroscopy.

In AGAT and GAMT supplementation of creatine is applied.

Keywords: creatine deficiency, intellectual disability, epilepsy

WPROWADZENIE

Kreatyna jest endogenną substancją organiczną, wykorzystywaną do magazynowania i uwalniania adenozy-5'-trifosforanu (ATP), związku niezbędnego do procesów metabolicznych zachodzących w organizmie. Występuje ona głównie (98%) w mięśniach, małe ilości tego związku znajdują się także w mózgu, wątrobie i nerkach. Około połowa potrzebnej kreatyny pochodzi z diety, głównie z mięsa i produktów mlecznych, pozostała jest syntetyzowana w nerkach, trzustce i wątrobie. Kreatyna i jej fosforylowana forma – fosfokreatyna, spontanicznie rozpadają się do kreatyniny, która jest wydalana z moczem [1, 2].

Do grupy schorzeń wynikających z zaburzeń biosyntezy i transportu kreatyny zaliczane są 3 jednostki choroby:

deficyt metylotransferazy guanidynoocetanu (GAMT), deficyt amidinotransferazy arginina – glicyna (AGAT) oraz deficyt transportera kreatyny (CRTR) [1, 2]. Wymienione zaburzenia metaboliczne prowadzą do niedoboru kreatyny w mózgu.

GAMT – deficyt metylotransferazy guanidynoocetanu to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Do tej pory opisano na świecie 110 pacjentów z niedoborem GAMT. Najczęściej występującym objawem, dotyczącym około 60% pacjentów, jest opóźnienie rozwoju psychicznego z opóźnieniem rozwoju mowy oraz padaczka. Objawy pojawiają się zwykle w niemowlęctwie (3–6 m.ż.) do 3 roku życia. Typ występujących napadów padaczkowych nie jest jednorodny, obserwowano napady toniczno-klonicz-

ne, miokloniczne, atoniczne oraz ogniskowe. U pacjentów występują także zaburzenia zachowania, najczęściej hiperaktywność i autyzm. U około 30 % chorych występują zaburzenia ruchowe pod postacią płasawicy, dystonii i ataksji. Zaburzenia ruchowe pojawiają się zwykle u pacjentów później, około 12 roku życia [3, 4].

AGAT – deficyt amidynotransferazy arginina – glicyna jest również dziedziczony w sposób autosomalnie recesywny. Jest to najrzadziej występująca choroba z kręgu zaburzeń syntezy i transportu kreatyny. Do tej pory opisano na świecie 14 przypadków. Do objawów należą przede wszystkim opóźnienie rozwoju umysłowego, osłabienie siły mięśniowej, hipotonia oraz zaburzenia zachowania. Padaczka występuje jedynie u 9 % chorych, u opisanych pacjentów nie obserwowano zaburzeń ruchowych [5].

CRTR – deficyt transportera kreatyny jest chorobą recesywną, dziedziczną z chromosomem X. W około 30% przypadków jest to mutacja de novo [6]. Do tej pory na świecie opisano 150 przypadków – jest to więc najczęściej występująca choroba wynikająca z zaburzeń biosyntezy i transportu kreatyny. Fenotyp pacjentów jest różnorodny od niepełnosprawności intelektualnej w stopniu lekkim z dominującym opóźnieniem rozwoju mowy do niepełnosprawności intelektualnej w stopniu znacznym z lekooporną padaczką i zaburzeniami zachowania [1, 2].

Ilość wydalanej z moczem kreatyny w przypadku defektu syntezy (GAMT, AGAT) zwykle jest niska. W przypadku CRTR współczynnik wydalania kreatyny do kreatyniny jest wysoki. Należy podkreślić że prawidłowy poziom kreatyny w surowicy nie wyklucza rozpoznania. Jako marker choroby powinien być stosowany tylko w odniesieniu do homozygot. Natomiast w przypadku heterozygot współczynnik wydalania kreatyny do kreatyniny pozostaje w normie nawet u pacjentek z symptomami choroby [6]. Pomimo ważnej roli jaką odgrywa kreatyna w metabolizmie tkanki mięśniowej, w przypadku chorób z kręgu zaburzeń biosyntezy i transportu kreatyny jej poziom w mięśniach szkieletowych zwykle jest prawidłowy, lub nieznacznie obniżony. Złotym standardem rozpoznania w/w chorób jest wykazanie obniżonego a w niektórych przypadkach nawet braku piku kreatyny w badaniu spektroskopii MR mózgowia [1].

W przypadku chorób GAMT i AGAT stosuje się suplementację kreatyny która przynosi zwykle zadowalające efekty [3, 7, 8]. Według piśmiennictwa u pacjentów z CRTR również proponuje się suplementację kreatyną oraz aminokwasami: glicyną i arginina, stanowiącymi substrat do produkcji kreatyny, efekty leczenia jednak nie są satysfakcjonujące [9].

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec 6 letni urodzony z prawidłowo przebiegającej ciąży II, porodu II, siłami natury w 42 tygodniu ciąży, masa urodzeniowa 4450 g. Stan po porodzie oceniono na 7/8 pkt w skali Apgar.

Wywiad rodzinny był obciążony występującą u 20-letniego brata niepełnosprawnością intelektualną w stopniu znacznym, cechami autystycznymi oraz rozpoznaną w 6 r.ż. padaczką z napadami ogniskowymi z ewolucją do

obustronnego napadu toniczno-klonicznego. U brata probanda włączono do leczenia kwas walproinowy z dobrym efektem, mężczyzna od 5 lat jest wolny od napadów padaczkowych.

Rozwój psychoruchowy pacjenta od początku przebiegał z opóźnieniem – chłopiec zaczął samodzielnie siadać w 10 m.ż., chodzić samodzielnie w 22 m.ż. Obecnie mówi pojedyncze słowa, według matki rozumie proste polecenia słowne, w dzień sygnalizuje potrzeby fizjologiczne, w nocy wymaga zabezpieczenia pieluchą.

Pierwszy w życiu napad padaczkowy miał miejsce w 2 roku życia (05.2014) w trakcie infekcji górnych dróg oddechowych przebiegającej z gorączką. Kolejny napad wystąpił rok później, także w trakcie infekcji. Hospitalizowany z tego powodu w Szpitalu w Birmingham (UK) gdzie wykonano badanie TK głowy stwierdzając prawidłowy obraz mózgowia. Wobec stwierdzonych zmian w zapisie EEG (brak dokładnego opisu) zastosowano leczenie kwasem walproinowym w dawce 400 mg/dobę. Pomimo leczenia napady padaczkowe występowały od 3 do 8 razy na dobę, głównie we śnie, rzadziej w czuwaniu. Rozpoczęły się one zwrotem głowy i gałek ocznych w stronę lewą, następnie obserwowano prężenia i drgawki całego ciała.

Chłopiec po raz pierwszy trafił do Kliniki Neurologii Rozwojowej w styczniu 2016 r., w wieku 4 lat 2 miesięcy, z powodu gromadnych napadów padaczkowych – w dniu przyjęcia było ich 14, w przeddzień 8. W trakcie hospitalizacji badaniem neurologicznym u pacjenta stwierdzono opóźnienie rozwoju umysłowego ze szczególnym opóźnieniem rozwoju mowy, bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN, bez objawów oponowych. W badaniu pediatrycznym bez cech infekcji. Wykonano badanie EEG, w którym stwierdzono asymetryczny zapis ze zmianami dominującymi nad prawych okolic czołowo-skroniowo-ciemieniowych. Badanie MR nie wykazało zmian w obrębie mózgowia. Poziom kwasu walproinowego w surowicy wynosił 29.0 mg/l (przy normach: 50–100 mg/l). W związku z brakiem skuteczności kwasu walproinowego oraz zmianami w EEG zdecydowano o modyfikacji leczenia przeciwpadaczkowego – odstawiono kwas walproinowy, włączono preparat karbamazepiny w dawce docelowej 300 mg/dobę (15 mg/kg) oraz clobazam w dawce 5 mg/dobę (0,25 mg/kg), uzyskując całkowite ustąpienie napadów padaczkowych. Chłopca wypisano w stanie ogólnym stacjonarnym, bez napadów, z poprawą zapisu EEG, z zaleceniem dalszej kontroli w poradni neurologicznej.

W maju 2016r. z powodu nawrotu napadów, do leczenia dołączono lewetyracetam.

Chłopca ponownie hospitalizowano w Klinice w listopadzie 2017 r. z powodu utrzymujących się pomimo leczenia napadów padaczkowych, występujących od 1 do 4 razy na dobę. W EEG stwierdzono zapis z utrzymującą się uogólnioną czynnością napadową (ryc. 1). Poziom leków w surowicy: karbamazepina 5.0 mg/l (przy normie: 4–12 mg/l). Zmodyfikowano leczenie przeciwpadaczkowe – odstawiono lewetyracetam, zwiększono dawkę karbamazepiny do 600 mg/dobę (30 mg/kg) a clobazamu do 20 mg/dobę (1mg/kg) oraz włączono lamotryginę w dawce docelowej 100 mg/dobę (5 mg/kg), uzyskując ustąpienie

napadów. Wobec braku etiologii i obciążonego wywiadu rodzinnego wykonano badanie genetyczne – panel w kierunku najczęstszych chorób związanych z padaczką – wykryto mutację w genie *SLC6A8* (homozygota).

W związku z rozpoznaniem poszerzono diagnostykę o wykonanie spektroskopii MR. W badaniu potwierdzono deficyt kreatyny, w mózgowiu nie stwierdzono zmian ogniskowych, wady rozwojowej, sygnał istoty białej w normie (ryc. 2). Pacjenta konsultowano okulistycznie – dno oczu było odpowiednie do wieku. W USG jamy brzusznej – stwierdzono nieznacznie powiększoną wątrobę, położoną prawidłowo, prawidłowego kształtu, mięsz w normie – bez znaczenia klinicznego, poza tym bez istotnych patologii. W ECHO serca bez cech wady serca ani kardiomiopatii. Chłopca konsultowano psychologicznie stwierdzając opóźnienie rozwoju we wszystkich sferach, w czasie konsultacji chłopiec w stałym ruchu, ciągłej ekspansji przestrzennej, rozwój mowy znacząco opóźniony częste pokrzykiwania, naśladuje wyrażenia dźwiękonaśladowcze, umie powtórzyć kilka prostych wyrazów. Do oceny neuropsychologicznej zastosowano profil psychoedukacyjny PEP-R.

U pacjenta włączono suplementację kreatyną, arginina i glicyną, w następujących dawkach: monohydrat kreatyny 100–200 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych; arginina – 400 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych; glicyna – 150 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych. Jednocześnie prowadzono terapię lekami przeciwpadaczkowymi.

Pomimo prawidłowo prowadzonej suplementacji nie uzyskano zadowalających wyników. Po 6 miesięcznym leczeniu napady padaczkowe nadal występują – średnio 2–3 w miesiącu, ich morfologia nie uległa zmianie. W ocenie mamy chłopiec jest spokojniejszy, jednak rozwój psychoruchowy, w tym rozwój mowy nie postępuje. W związku z wprowadzoną suplementacją nie odnotowano objawów niepożądanych.

Po postawieniu rozpoznania wykonano badanie spektroskopii MR również u brata probanda. W badaniu stwierdzono wyraźne obniżenie piku kreatyny. Matce zaproponowano wprowadzenie suplementacji u starszego brata, do czasu ukazania się artykułu nie podjęła decyzji co do zaproponowanej terapii.

OMÓWIENIE

Rozpowszechnienie niepełnosprawności intelektualnej w populacji ogólnej szacuje się na około 1%. Według niektórych autorów CRTR może być drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności intelektualnej związanej z chromosomem X [1, 10]. Rozpowszechnienie CRTR ocenia się na 0,4–1,4% wśród mężczyzn z niepełnosprawnością intelektualną oraz na około 2,1% wśród mężczyzn z niepełnosprawnością intelektualną sprzężoną z chromosomem X [11, 12].

Fenotyp przedstawianego pacjenta jest typowy dla niedoboru transportera kreatyny. Do objawów CRTR należą niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym lub znacznym, opóźnienie rozwoju mowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu oraz padaczka. Najczęściej występu-

jącymi napadami padaczkowymi są napady toniczno-kloniczne. Rzadko występują napady miokloniczne i napady nieświadomości. Innym częstym objawem są zaburzenia zachowania, najczęściej pod postacią trudności w skupieniu uwagi, hiperaktywności i cech autystycznych. Opóźnienie rozwoju jest często obserwowane już przed osiągnięciem 1 r.ż. [11, 13, 14]. Umiejętności językowe pacjentów są bardzo ograniczone. W badaniu van de Kampa wśród chłopców z CRTR w wieku od 0 do 4 lat tylko 11% mówiło zdaniami, 47% wypowiadało pojedyncze słowa i aż 42% nie rozwinęło mowy. W grupie badanych w wieku 10 lat i powyżej: 31% mówiło zdaniami, 55% wymawiało tylko pojedyncze słowa zaś 14% nie posługiwało się mową [14].

U około 1/3 pacjentów stwierdza się zaburzenia ruchowe pod postacią dystonii i ataksji. Objawom nierazko towarzyszy hipotonia, zdecydowanie rzadziej spastyczność. U 45% chorych z deficytem transportera kreatyny stwierdza się cechy dysmorficzne w postaci mikrocefalii, szerokiego czoła, wysoko sklepionego podniebienia, krótkiego nosa, głęboko osadzonych gałek ocznych, smukłej budowa ciała. Obserwowano również objawy ze strony innych narządów m.in.: układu pokarmowego (wymioty, zaparcia), zapalenia wątroby, układu sercowo-naczyniowego (kardiomiopatię) [1, 2, 13].

Rozpoznanie choroby u opisywanego probanda postawiono na podstawie wykrytej za pomocą panelu NGS mutacji w genie *SLC6A8* oraz charakterystycznych zmian w spektroskopii rezonansu magnetycznego. MRS jest metodą bardzo czułą i specyficzną dla niedoboru kreatyny. Brak lub znaczne obniżenie poziomu kreatyny w badaniu MRS jest cechą charakterystyczną dla wszystkich trzech typów niedoboru kreatyny i występuje wyłącznie w tej jednostce chorobowej [10, 11].

Niedobór transportera kreatyny jest związany z mutacją w genie zlokalizowanym na chromosomie X (gen *SLC6A8* zmapowany w prążku Xq28). Choroba jest dziedziczona w sposób sprzężony z chromosomem X, mutacja może też powstać de novo. W badaniu van de Kampa przeprowadzonym wśród 101 mężczyzn z CRTR mutację de novo stwierdzono u 30% pacjentów. Autorzy zwracają jednak uwagę, że matki chorych synów, u których stwierdzono mutację de novo, należy również poinformować o ryzyku dziedziczenia. Istnieje bowiem możliwość występowania u matek mozaiki somatycznej lub germinalnej niskiego stopnia. Według badaczy mutacje missense z resztkową aktywnością mogą być związane z łagodniejszym fenotypem zaś mutacje z dużymi delecjami rozciągającymi się poza koniec 3 genu *SLC6A8* z ciężkim przebiegiem [14].

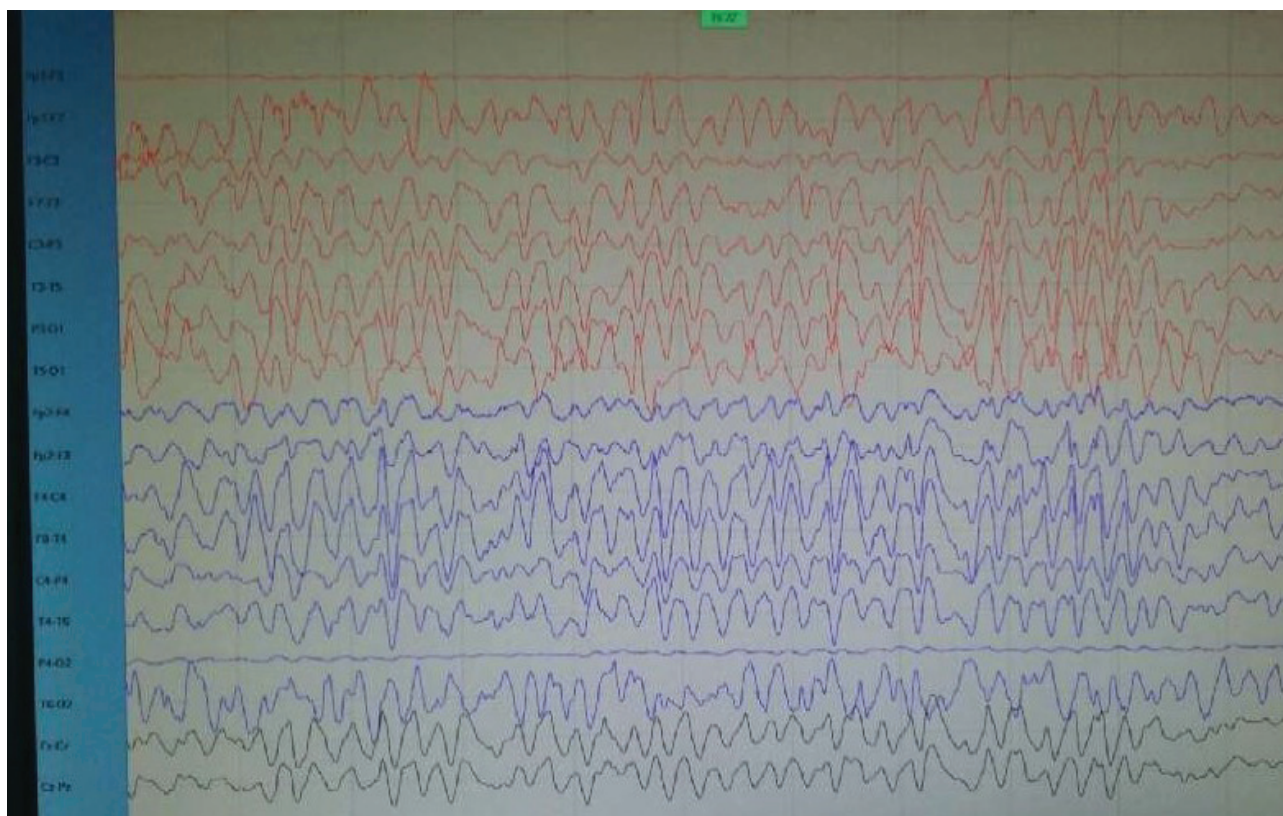
U przedstawianego pacjenta nie stwierdzono poprawy po włączeniu do leczenia monohydratu kreatyny, glicyny i argininy. W przeciwieństwie do pacjentów z niedoborem *GAMT* i *AGAT*, brak spektakularnej odpowiedzi na leczenie kreatyną, w przypadku niedoboru transportera kreatyny nie jest zaskoczeniem. W dostępnej literaturze nie odnotowano do tej pory zadowalających wyników w/w terapii u pacjentów z CRTR.

Prekursorami kreatyny są aminokwasy glicyna (Gly) i arginina (Arg). Aminokwasy te posiadają swoje własne

transportery przez barierę krew-mózg, wydaje się, że ich suplementacja mogłaby stanowić atrakcyjną formę terapii u pacjentów z niedoborem transportera kreatyny (synteza kreatyny z dostarczonych aminokwasów). Niestety do tej pory jednoznacznie nie wykazano wpływu suplementacji w/w aminokwasów na poziom kreatyny w mózgu oraz na stan kliniczny pacjentów. Niepowodzenie leczenia prekursorami kreatyny według niektórych autorów związany jest z niewystarczającą syntezą kreatyny w mózgu [10]. Z kolei van de Kamp i wsp. stwierdzili wysokie poziomy kreatyny w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z CRTR, co może sugerować, że mózg jest zdolny do syntezy kreatyny i że mózgowy niedobór kreatyny jest spowodowany przez defekt wychwytu zwrotnego kreatyny w neuronach [14].

W chwili obecnej leczenie pacjentów z CRTR jest ograniczone do leczenia objawowego. Należy jednak dodać, że próba leczenia kreatyną jest zalecana u każdego nowego pacjenta z tym rozpoznaniem. Potencjalna skuteczność takiego leczenia mogłaby występować, przy obecności szczytkowej aktywności transportera [10].

W każdym przypadku dziecka z niewyjaśnionym opóźnieniem rozwoju psychicznego, znacznym opóźnieniem rozwoju mowy, cechami autystycznymi oraz padaczką należy rozważyć diagnostykę w kierunku niedoboru kreatyny. Złotym standardem rozpoznania jest wykazanie obniżonego (lub braku) piku kreatyny w badaniu spektroskopii – MR. W przypadku AGAT i GAMT z powodzeniem stosuje się suplementację kreatyną. Wyniki leczenia CRTR nie są satysfakcjonujące.



Ryc. 1. Zapis EEG z czynnością napadową występującą w sposób prawie ciągle, dominującą z nad prawych okolic skroniowych, synchronizującą się i uogólniającą. Badanie wykonano podczas snu.

Fig. 1. EEG recording with seizure activity occurring almost continuously, dominating from the right temporal region, synchronizing and generalizing. The study was done while sleeping.



Ryc. 2. Badanie spektroskopii MR. Widoczny obniżony pik kreatyny.

Fig. 2. MR spectroscopy. Visible reduced creatine peak

PIŚMIENICTWO

- [1] Anselm I.M., Alkuraya F.S., Salomons G.S. et al: X-linked creatine transporter defect: A report on two unrelated boys with a severe clinical phenotype, *J Inher Metab Dis.* 2006 Feb; 29(1): 214–219. doi: 10.1007/s10545-006-0123-4.
- [2] O. Ardon O., Procter M., Mao R.: Creatine transporter deficiency: Novel mutations and functional studiem. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Sep; 8: 20–23. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.06.005.
- [3] Mercinek-Mahmutoglu S., Stockler-Ipsiroglu S., Adami A.: GAMT deficiency: features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. *Neurology.* 2006; 67: 480–484.
- [4] El-Gharbawy A.H., Goldstein J.L., Millington D.S.: Elevation of guanidinoacetate in newborn dried blood spots and impact of early treatment in GAMT deficiency. *Mol Genet Metab.* 2013; 109: 215–217.
- [5] Battini R., Leuzzi V., Carducci C.: Creatine depletion in a new case with AGAT deficiency: clinical and genetic study in a large pedigree. *Mol Genet Metab.* 2002; 77: 326–331.
- [6] Stockler-Ipsiroglu S., Stromberger C., Item C.B.: Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Springer, Heidelberg Berlin New York; 2003: 467–480.
- [7] Battini R., Alessandri M.G., Leuzzi V.: Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency in a newborn: early treatment can prevent phenotypic expression of the disease. *J Pediatr.* 2006; 148: 828–830.
- [8] Edvardson S., Korman S.H., Livne A.: L-arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: clinical presentation and response to treatment in two patients with a novel mutation. *Mol Genet Metab.* 2010; 101: 228–232.
- [9] Stockler-Ipsiroglu S., Mercinek-Mahmutoglu S., Salomons G.: Creatine deficiency syndromes. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment.* 5 ed. Springer-Verlag; 2012: 239–247.
- [10] Clark J.F., Cecil K.M.: Diagnostic methods and recommendations for the cerebral creatine deficiency syndromes. *Pediatr Res.* 2015 Mar; 77(3): 398–405. doi: 10.1038/pr.2014.203.
- [11] van de Kamp J.M., Mancini G.M., Salomons G.S.: X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. *J Inher Metab Dis.* 2014 Sep; 37(5): 715–733. doi: 10.1007/s10545-014-9713-8.
- [12] Rosenberg E.H., Almeida L.S., Kleefstra T.: High Prevalence of SLC6A8 Deficiency in X-Linked Mental Retardation. *Am J Hum Genet* 2004 Jul; 75(1): 97–105. doi: 10.1086/422102/
- [13] Stockler-Ipsiroglu S., van Karnebeek C.D.: Cerebral creatine deficiencies: a group of treatable intellectual developmental disorders. *Semin Neurol.* 2014, Jul; 34(3): 350–356. doi: 10.1055/s-0034-1386772.
- [14] van de Kamp J.M., Betsalel O.T., Mercinek-Mahmutoglu S.: Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet.* 2013 Jul; 50(7): 463–472. doi: 10.1136/jmed-genet-2013-101658.

Adres do korespondencji:

Anna Lemska, Klinika Neurologii Rozwojowej GUMed, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, adres email: annalemska@gmail.com