

DERLEME REVIEW**Girat Atrofi****Gyrate Atrophy**

Silay Cantürk Uğurbaş* / ORCID No: 0000-0002-6288-0467

*Prof. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.

Geliş Tarihi/Received: 02.08.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Silay Cantürk Uğurbaş, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. İbni Sina Kampüsü PK:67600 Esenköy-Kozlu / ZONGULDAK **Tel./Phone:** +90 372 2612001-3185, **E-posta/E-mail:** silaycanturk@gmail.com

ÖZ

Koroid ve retinanın girat atrofi, otozomal resesif geçişli, nadir görülen koroid ve retina hastalığıdır. Ornitin aminotransferaz (OAT) enzimi eksikliği nedeniyle plazmada 10-20 kat artan ornitin düzeyinin göz bulgularına sebep olduğu düşünülmektedir. Onuncu kromozom üzerinde yer alan OAT geni mutasyona uğradığında OAT enzim aktivitesi azalır. Birinci dekatta, koryoretinal coğrafi atrofi alanları orta perifer retinal alanlarda görülmeye başlar. İlerleyen yıllarda coğrafi atrofi alanı makülaya doğru ilerler, miyopi eşlik eder. Makülada kistik dejeneresans ve arka subkapsüler katarakt izlenir. Başlangıçta gece körlüğü tarif eden hastada zamanla görme alanı iyice daralır, son olarak santral görme kaybı ve körlük gelişir. Plazmada artmış ornitin düzeyi, OAT enzim eksikliği ve tipik klinik bulgular ile tanı konulur [7]. Tedavi diyet değişikliği ve oluşan komplikasyonları düzeltmeye çalışarak olur. Çeşitli etnik gruplar ve coğrafyalarda bildirilmiştir. Finlandiya en çok görüldüğü ülkelerden biridir (1/ 50,000). Ülkemizde çok nadir görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Girat atrofi, herediter retina hastalıkları, koryoretinal atrofi, ornitin aminotransferaz.

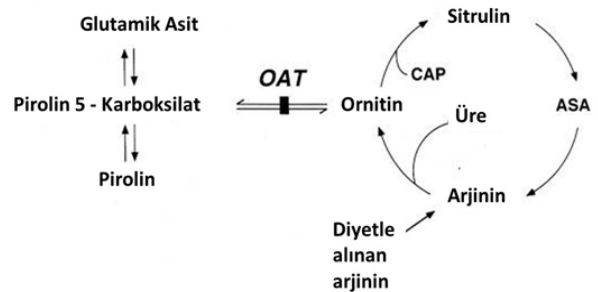
ABSTRACT

Gyrate Atrophy is an autosomal recessively inherited rare disease of the choroid and retina. Deficiency of ornithine aminotransferase enzyme (OAT) leads to 10 to 20 times ornithine levels in plasma which is thought to be the cause for the ocular findings. OAT gene is located on the tenth chromosome and when a mutation occurs OAT enzyme activity is decreased in the body. In the first decade, areas of chorioretinal atrophy are seen in the mid peripheral retinal areas. In the progressing years macula may be involved and myopia is an accompanying feature. Patients initially describe night vision problems and progressive visual field defects leading to central vision loss and blindness later on in the disease. Diagnosis is evident with clinical findings and elevated ornithine levels in plasma and is confirmed with OAT enzyme immune assay. Treatment is dietary modification and treatment of complications that may develop in the retina. GA is reported in diverse ethnic populations and in many sites around the World. Finland is the most reported country (1/50,000). It is very rare in Turkey.

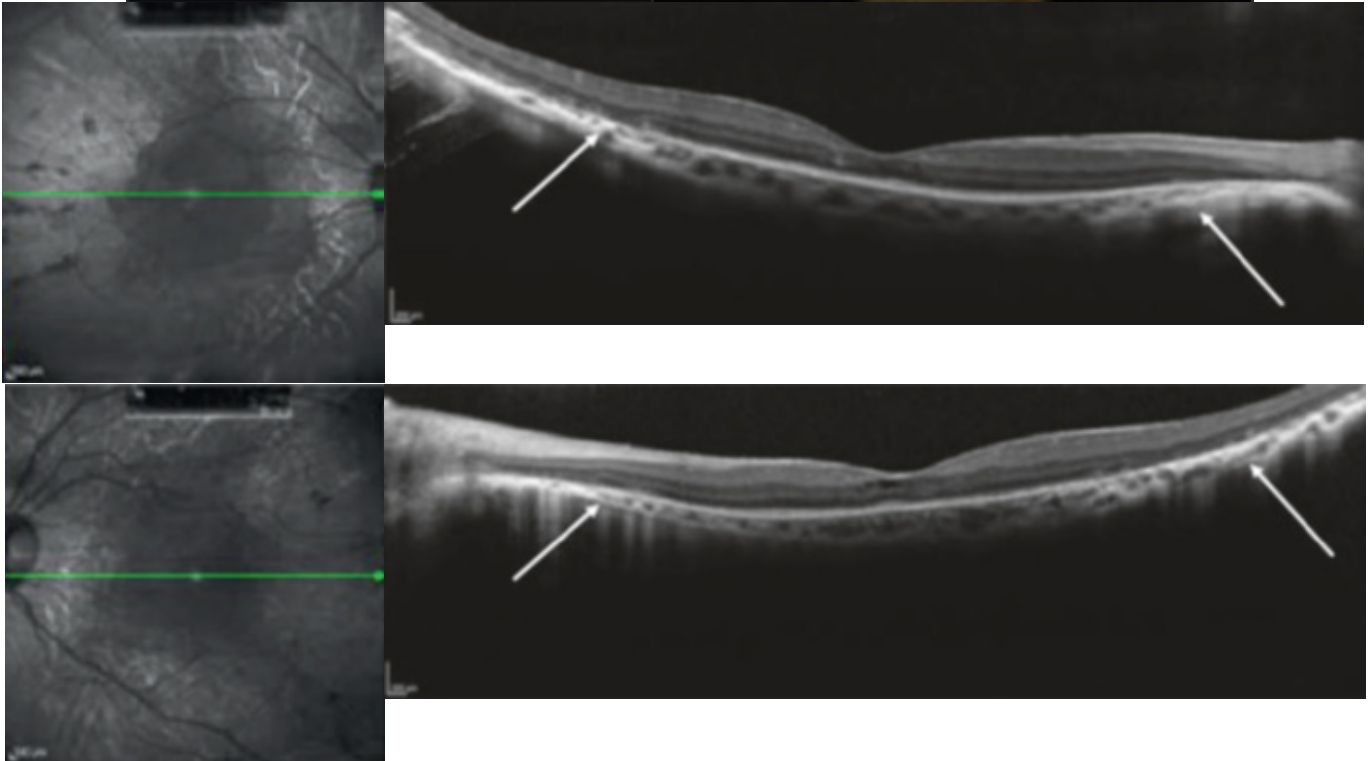
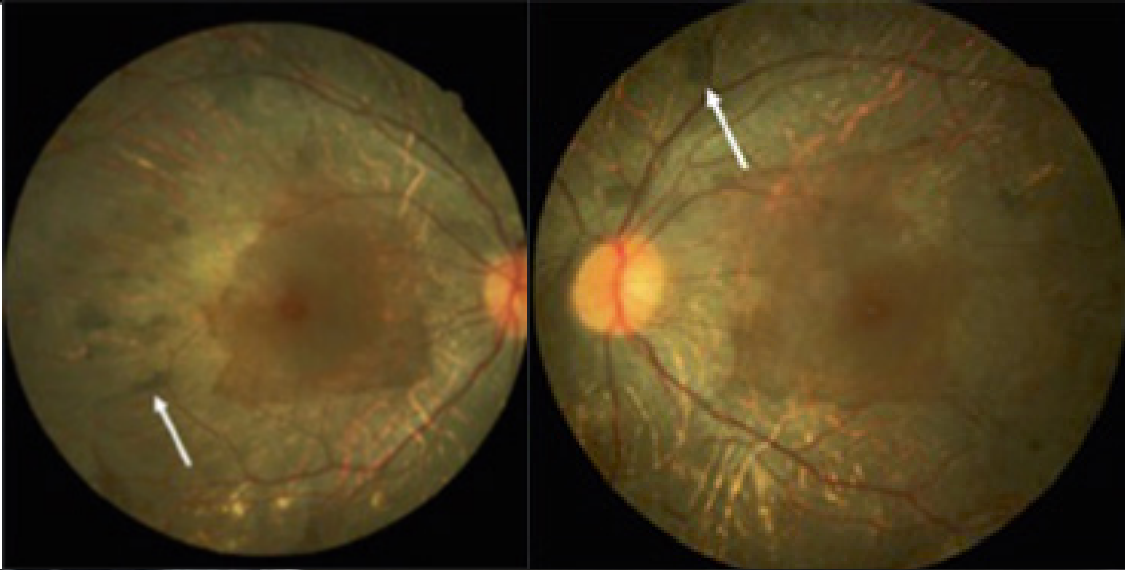
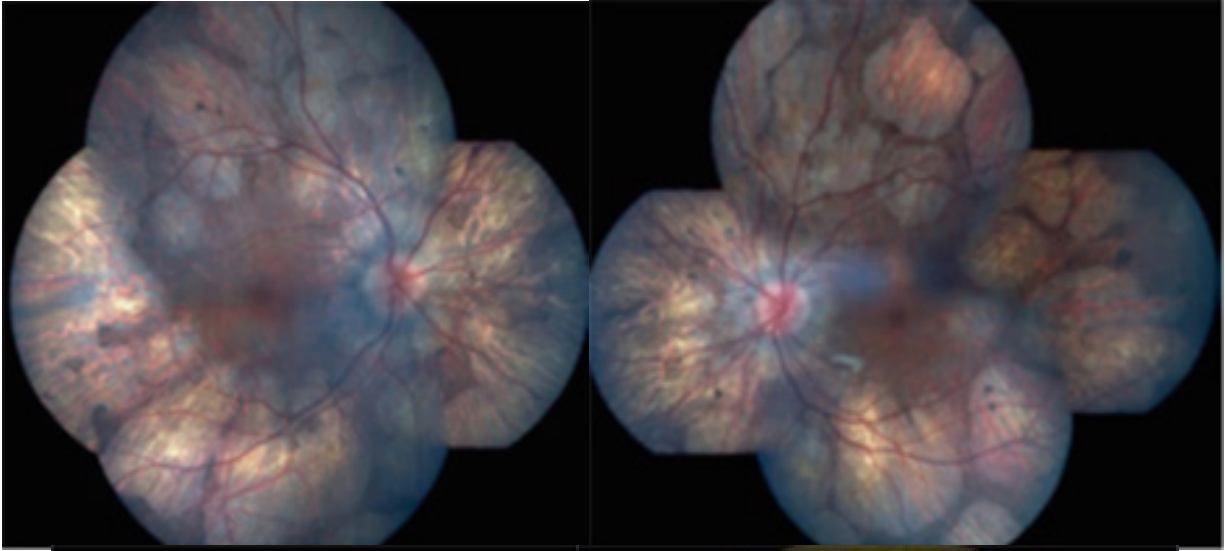
Keywords: Chorioretinal atrophy, gyrate atrophy, hereditary retinal degenerations, ornithine aminotransferase.

Giriş

Koroid ve retinanın girat atrofi, otozomal resesif geçişli, nadir görülen koroid ve retina hastalığıdır. Ornitin aminotransferaz (OAT) enzimi eksikliği nedeniyle plazmada 10-20 kat artan ornitin düzeyinin göz bulgularına sebep olduğu düşünülmektedir. [1,2] Onuncu kromozom üzerinde yer alan OAT geni mutasyona uğradığında OAT enzim aktivitesi azalır. [3,4] Birinci dekatta, koryoretinal coğrafi atrofi alanları orta perifer retinal alanlarda görülmeye başlar. İlerleyen yıllarda coğrafi atrofi alanı makülaya doğru ilerler, miyopi eşlik eder. Makülada kistik dejeneresans ve arka subkapsüler katarakt izlenir. [5,6] Başlangıçta gece körlüğü tarif eden hastada zamanla görme alanı iyice daralır, son olarak santral görme kaybı ve körlük gelişir. [6] Plazmada artmış ornitin düzeyi, OAT enzim eksikliği ve tipik klinik bulgular ile tanı konulur. [7] Tedavi diyet değişikliği ve oluşan komplikasyonları düzeltmeye çalışarak olur. [8, 9,10] Çeşitli etnik gruplar ve coğrafyalarda bildiril-



Şekil 1. Ornitin aminotransferaz (OAT) enzim eksikliği. Ornitin, pirolin-5 karboksilata (P 5C) dönüşmez. Kanda ornitin birikimi ve P5C eksikliği olur. P5C glutamat ve pirolin gibi amino asitlerin yapımı için gereklidir. Ornitin üre döngüsünde yer alan bir moleküldür. Hiperornitemi kreatinin sentezini engelleyebilir. Kreatinin eksikliği sinir sisteminde ve kas fonksiyonlarında bozukluğa yol açabilir. Retinada oluşan hasarın P5C eksikliği veya ornitin fazlalığından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Resim 1. (Üstte) Renkli fundus fotoğrafı. Konflüen tarzda, sadece ada şeklinde makülanın korunduğu koryoretinal atrofi. (Ortada) Renli fundus fotoğrafı. Oklar hiperpigmentasyon alanlarını göstermektedir. (Altta) OCT’de koryopakillaris ve retina pigment epitelinde incelmeye görülmektedir. Oklar RPE ve koryopakillarisin ince olduğunu göstermektedir. (Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Inborn Errors of Metabolism: Gyrate Atrophy. Adv Exp Med Biol. 2018;1085:183-185)

miştir. Finlandiya en çok görüldüğü ülkelerden biridir (1/ 50,000). Ülkemizde çok nadir görülmektedir.

Patofizyoloji

Altta yatan metabolik bozukluk ornitin aninotransferaz (OAT) eksikliğidir. OAT enziminin fonksiyonu, bir aminoasit olan ornitini, glutamat ve pirolin sentezinde gerekli olan pirolin 5-karboksilat (P5C)'a dönüştürmesidir (Şekil 1). Ornitin plazmada, üre ve beyin omurilik sıvısında ve aköz hümorede birikir. Ornitin retina pigment epitel hücreleri ve koryopakaris üzerinde toksik etki yaratarak koryoretinal atrofiye neden olduğu düşünülmektedir. OAT enziminin retina pigment epitel hücrelerinde ekspresivitesinin fazla olması, RPE 'nin, ornitin birikimine hassas olabileceğini düşündürmektedir.^[11-13] Ornitin, üre döngüsü ve poliamin, prolin ve glutamate sentezinin ara metabolitlerinden biridir (Resim 1). Retina hasarına ayrıca P5C eksikliği de neden olabilmektedir. OAT eksikliğinin fare modeli de ornitin toksisitesine doğrudan kanıt oluşturur.^[14] RPE hasarı koryopakiler atrofiye neden olur ve GA'de tipik yama tarzında dejeneresans alanları izlenir. İlerleyen görme alanı kayıplarını santral görme kaybı takip eder. GA'de görülen sistemik bulgular, nadiren rastlanan santral sinir sistemi bozuklukları örneğin mental retardasyon ve epilepsi veya eşlik eden kas güçsüzlüğüdür. Proksimal kas güçsüzlüğünün hiperornitemi nedeniyle kreatinin döngüsünde oluşan sekonder bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir.^[15]

Göz Bulguları ve Semptomlar

Girat atrofi olan hastalar ilk dekada başlayan gece körlüğü ve ilerleyen görme alanı daralması şikâyetleri ile başvurabilirler. Bazen aile öyküsü nedeniyle daha küçük yaşta tanı alabilirler. Görme alanı kayıplarını makülanın etkilenmesi ve subkapsüler katarakt gelişimine bağlı olarak santral görme keskinliğinde azalma izler. GA'de makülada kistler, kistik maküla ödemi, foveoskizis, epiretinal membran veya atrofi görülebilir.^[5, 10, 16-18] Miyopi sıklıkla bulgulara eşlik eder. Maküla deliği veya subfoveal koroid neovaskülarizasyonu gibi komplikasyonlar oluşursa görmede ani azalma olur.^[17,19] Çoğu hastada körlük 40 ile 55 yaş arasında (görme keskinliği <1/10) maküla patolojisine ya da koryoretinal atrofiye bağlı gelişir.^[6]

Fundusda sınırları keskin, atrofik, deniztarağı tarzında retina pigment atrofi alanları giderek birleşerek geniş coğrafi atrofi alanları oluştururlar. Lezyonların sınırları pigmentli ve lezyon içindeki koroid damarları belirgindir. Coğrafi atrofi alanları yama tarzında orta perifer alanda başlar, takiben maküla ve ora serrata'yı tutar. İlerleyen retina lezyonlarına, görme alanında yüzük skotomu şeklinde kayıplar eşlik eder. Peripapiler atrofi, retinada kristaller görülebilir (Resim 1). Fovea refleksi retina içi kistik değişiklikler nedeniyle belirgin olmayabilir. 20 yaşından önce katarakt cerrahisini gerektiren subkapsüler katarakt biomikroskop veya direkt oftalmoskopi ile görülebilir. Skotopik elektroretinogram, elektrokülogram ve karanlık adaptasyonu testlerinde bozulma izlenir. Subretinal gri-sarı renkli lezyon etrafında hemoraji veya eksuda varlığı koroid neovaskülarizasyon olabileceği anlamına gelir. Görme kaybı başlıca klinik bulgudur. Santral sinir sistemi bozuklukları, saldırgan davranış, mental retardasyon ve epilepsiye de neden olur. Periferik sinir bozuklukları proksimal kas zayıflığı şeklinde bildirilmiştir. Prenatal tanı konulabilir. Hastalığın son evresi koroideremiye benzer. Retina atrofisinin görünümü, girat atrofiyi, retinitis pigmentozadan ayırır.

Floresin anjiyografide atrofi alanlarında pencere defekti, atrofi alanları ile sağlam retina arasında hiperfloresans görülür. Koro-

id damarları belirgindir. Kistoid maküla ödemi, foveoskizis veya varsa koroid neovasküler membranı görülebilir. GA'nin periferik lezyonlarının takibinde ultra geniş açılı görüntüleme yöntemleri faydalıdır. ERG'de a ve b dalgaları subnormal ölçülür. Görme alanı gittikçe ilerleyen lezyonları veya tedavi altındaki hastada ilerleyen skotomları göstermek için gereklidir. Sürücü ehliyeti ve maluliyet için de istenir. Mikroperimetri makülanın durumunu değerlendirmede yardımcı olur.

Optik koherens tomografi intraretinal kistik lezyonları, kistik maküla ödemi, foveoskizis, maküla deliği, koroid neovaskülarizasyonu, epiretinal membran, retinal tubulasyonlar, ve koroidin ince olduğunu göstermede yardımcıdır (Resim 1).

Optik koherens tomografi anjiyografi, yüzeysel ve derin vasküler ağda kayıplar, perifoveal derin vasküler ağda kayıplar, foveal avasküler zon genişlemesi, maküler vasküler ağda kayıpları gösterir.^[19]

Tanı

Girat atrofide tanı koroid ve retinada karakteristik klinik bulgular ve plazmada normalin 10-20 kat üzerinde ornitin ölçülmesi ile konur. Plazmada lizin, glutamin, kreatin normalin altında ölçülür. Lizinüri ve sistinüri bildirilen olgular vardır. OAT eksikliği deri fibroblast kültüründe enzim immun assay ile ölçülür

OAT eksikliğine 60 bilinen mutasyon yol açmaktadır. Bu mutasyonların taranması ile tanı konulabilir. OAT eksikliği otozomal resesif geçiş gösterdiği için başvuran hastanın aile bireylerin taranması erken tanı konulmasını ve erken tedavi başlanmasını olanak verir.^[20]

Literatürde GA veya GA benzeri lezyonlar ile normal ornitin seviyesi olan olgular bildirilmiştir. Bu olgularda altta yatan başka bir metabolik bozukluğun girat atrofi benzeri dejenerasyona neden olduğu düşünülmektedir.^[21]

Tedavi

OAT enzimi kofaktör olarak piridoksini kullanır (vitamin B6). Bazı hastalarda yüksek ornitin seviyesi vitamin B6 besin takviyesi ile %50 oranında düşmektedir. Plazma ornitin seviyesi 300-500mg/gün oral vitamin B6 takviyesi sonrası ölçülüp hastanın cevabına bakılabilir. Sadece düşüş görülenlere vitamin B6 kullanılmalıdır. Takviye olarak kreatinin ve glutamin verilebilir. Arjininden yoksun diyet (günde < 15 mg) plazma ornitin seviyesini düşürüp retina lezyonlarının ilerlemesini durdurabilir. Düşük protein diyetiyle takip edilen çocuklar esansiyel amino asit eksikliği veya negatif azot dengesi yönünden takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Takki K. Gyrate atrophy of the choroid and retina associated with hyperornithinaemia. Br J Ophthalmol. 1974; 58(1):3-23
2. Simell O, Takki K. Raised plasma-ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. Lancet. 1973; 1(7811):1031-3.
3. Kaiser-Kupfer MI, Valle D, Del Valle LA. A specific enzyme defect in gyrate atrophy. Am. J. Ophthalmol. 1978; 85(2):200-4.
4. Michaud J, Brody LC, Steel G, Fontaine G, Martin LS, Valle D, Mitchell G. Strand-separating conformational polymorphism analysis: efficacy of detection of point mutations in the human ornithine delta-aminotransferase gene. Genomics. 1992; 13(2):389-94.
5. Elnahry AG, Hassan FK, Abdel-Kader AA. Bevacizumab for the treatment of intraretinal cystic spaces in a patient with gyrate atrophy of the choroid and retina. Ophthalmic Genet. 2018; 39(6):759-762.
6. Takki KK, Milton RC. The natural history of gyrate atrophy of the choroid

- and retina. *Ophthalmology*. 1981; 88(4):292-301.
7. Bargum R. Differential diagnosis of normoornithinaemic gyrate atrophy of the choroid and retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1986; 64(4):369-73.
 8. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. Long-term reduction of ornithine slows retinal degeneration. *Arch. Ophthalmol*. 1991; 109(11):1539-48.
 9. Weleber RG, Kennaway NG. Clinical trial of vitamin B6 for gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology*. 1981; 88(4):316-24.
 10. Çavdarlı C, Şahlı E, Çavdarlı B, Alp MN. Regression of macular edema with topical brinzolamide and nepafenac alone and identification of a novel gyrate atrophy mutation. *Arq Bras Oftalmol*. 2020;83(2):149-152.
 11. Wang T, Milam AH, Steel G, Valle D. A mouse model of gyrate atrophy of the choroid and retina. Early retinal pigment epithelium damage and progressive retinal degeneration. *J. Clin. Invest*. 1999; 97(12):2753-62.
 12. Ratzlaff K, Baich A. Comparison of ornithine aminotransferase activities in the pigment epithelium and retina of vertebrates. *Comp. Biochem. Physiol., B*. 1987; 88(1):35-7.
 13. Rao GN, Cotlier E. Ornithine delta-aminotransferase activity in retina and other tissues. *Neurochem. Res*. 1984; 9(4):555-62.
 14. Wang T, Steel G, Milam AH, Valle D. Correction of ornithine accumulation prevents retinal degeneration in a mouse model of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(3):1224-1229.
 15. Peltola KE, Jääskeläinen S, Heinonen OJ, Falck B, Nääntö-Salonen K, Heinänen K, Simell O. Peripheral nervous system in gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia. *Neurology*. 2002; 59(5):735-40.
 16. Parameswarappa DC, Agarwal K. Bilateral macular hole in gyrate atrophy: A rare association. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68(4):652.
 17. Inanc M, Tekin K, Teke MY. Bilateral choroidal neovascularization associated with gyrate atrophy managed with intravitreal bevacizumab. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(3):1351-1355.
 18. Oliveira TL, Andrade RE, Muccioli C, Sallum J, Belfort R. Cystoid macular edema in gyrate atrophy of the choroid and retina: a fluorescein angiography and optical coherence tomography evaluation. *Am. J. Ophthalmol*. 2005; 140(1):147-9.
 19. Zhioua Braham I, Ammous I, Maalej R, Boukari M, Mili Boussen I, Errais K, Zhioua R. Multimodal imaging of foveoschisis and macular pseudohole associated with gyrate atrophy: a family report. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18(1):89.
 20. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina: further experience with long-term reduction of ornithine levels in children. *Arch. Ophthalmol*. 2002 ; (2):146-53.
 21. Kellner U, Weleber RG, Kennaway NG, Fishman GA, Foerster MH. Gyrate atrophy-like phenotype with normal plasma ornithine. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1997;17(5):403-13.



Prof. Dr. Silay Cantürk Uğurbaşı

1995 Yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)'nden mezun oldum. 1999 Yılında Haydarpaşa Numune Hastanesi Göz Kliniği'nde Göz Hastalıkları Uzmanı unvanını aldım. 1999 yılında Wayne State Üniversitesi Kresge Göz Kliniği'ne bağlı Michigan Çocuk Hastanesi'nde Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık, 2000 -2002 yıllarında Tulane Üniversitesi'nde Kornea ve Ön Segment Hastalıkları alanında fellowship yaptım. 2004 yılında başladığım Başkent Üniversitesi Adana Hastanesinde, 5 yıl görev yaptım. 2009 yılından itibaren Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi'nde görev yapmaktayım. 2012 Yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi'nde Doçent Doktor, 2019 yılında Profesör unvanını aldım. Pediatrik Oftalmoloji, Retina, Şaşılık ve Kornea ve yüzey hastalıkları konusunda çalışmalarına devam etmekteyim.