

Koroid ve Retinanın Gyrate Atrofisi : İki Vaka Sunumu

Dr. Hüseyin Bayramlar¹, Dr. Hamdi Er¹, Dr. İbrahim F. Hepşen¹, Dr. Abuzer Gündüz¹

Koroid ve retinanın gyrate atrofi, çocuklukta başlayıp 30-60'lı yaşlarda körlüğe yolaçan nadir bir koryoretinal distrofidir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Primer defekt mitokondrial ornitin delta aminotransferaz eksikliği olup, ornitin birikmesine neden olur. Oküler bulgular, koryoretinal atrofi, aksiyel miyopi, katarakt ve görme alanı daralmasıdır. Hastalığın biri B₆ vitamin tedavisine cevap veren, diğeri vermeyen iki tipi vardır. Bu yazıda anne ve babası kardeş çocukları olan gyrate atrofi iki kardeş hasta sunulmaktadır. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996;3(3):226-229]

Anahtar kelimeler: Gyrate atrofi, hiperornitinemi

Gyrate atrophy of the choroid and retina : two case reports

Gyrate atrophy of the choroid and retina is a rare chorioretinal dystrophy that begins in childhood and leads to blindness in the fourth to seventh decades of life. The disease is traited in an autosomal recessive manner. The primary defect is deficiency of ornithine delta aminotransferase and causes an accumulation of ornithine. Ocular findings include chorioretinal atrophy, axial myopia, cataract and visual field loss. We report herein two cases of gyrate atrophy in one family.[Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(3):226-229]

Key Words: Gyrate atrophy, hyperornithinemia

Gyrate atrofi (GA), koroid ve retinanın nadir rastlanılan otozomal resesif geçişli bir dejenerasyonu olup, ornitin delta aminotransferaz (OAT) enzim eksikliğine bağlıdır. OAT alfa ketoglutarat ve ornitini, glutamat ve glutamat semialdehite dönüştüren bir katalizördür. OAT eksikliği hastaların plazma ve vücut sıvılarında ornitin normalden 10-15 kat fazla birikmesine yol açar. Hastalığa bugünkü ismini 1896'da Fuchs vermiş, Simell ve Takki de 1973'de hiperornitinemiyle ilgisini saptamışlardır. Hastalığın oküler bulguları, koryoretinal atrofi, aksiyel miyopi, katarakt ve görme alanı daralmasıdır. Gyrate atrofının muhtemelen aynı genin farklı allelik mutantları şeklinde izah edilebilecek, biri B₆ vitamin tedavisine cevap veren, diğeri vermeyen iki

ayrı tipi vardır. B₆ vitaminine cevap veren tipin klinik seyri ve hastalığın şiddeti daha hafiftir (1-3).

Hastalık literatürde oldukça az sayıda bildirilmiştir. 1986 yılına kadar dünya literatüründe ulaşılabilen 100 kadar olgu mevcut olup, ülkemizde yayınlanmış olgular da vardır (1,4,5). Bu yazıda anne ve babası teyze çocukları olan iki kardeş gyrate atrofi olgusunu sunuyoruz.

OLGULARIN SUNUMU

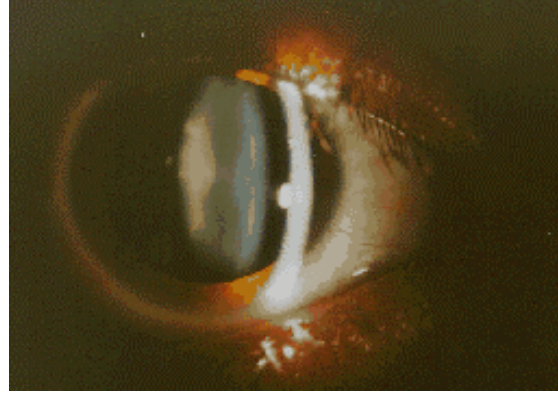
OLGU 1: Ekim 1996'da İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göz Anabilim Dalı'na gözlük kontrolü için başvuran 16 yaşında bayan hastanın göz muayenesinde görme keskinliği sağda

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya.

5/10 (-6,0 -2,0 α 20 ile), solda 5/10 (-6,0 -2,0 α 160 ile) seviyesinde bulundu. Hastanın bilateral direkt ve indirekt ışık refleksi, göziçi basınç ölçümü, renkli görmesi normal düzeylerde idi. Bilateral kaş, kırpık, kapak, bulbus primer duruş ve hareketleri normaldi. Biyomikroskopik muayenesinde her iki gözde konjonktiva, kornea, iris ve lens doğal olup, vitreusta bilateral dejenerasyon mevcuttu. Fundusta makülopapüler bölge doğal, damar arkadlarından itibaren retinada 360° olacak şekilde keskin sınırlı, yuvarlak ve birbirleriyle birleşik koryoretinal atrofi alanları görüldü. Optik diskler doğal olarak değerlendirildi. Hastaya bilateral aksiyel miyopi, astigmatizma ve tipik koryoretinal atrofi bulgularına dayanarak gyrate atrofi tanısı kondu. Yapılan biyometrik muayenede bulbus ön arka çapı sağda 25.70 mm, solda 25.65 mm bulundu. B-scan ultrasonografide her iki gözde vitreusta dejenerasyonla uyumlu yüksek amplitüdü ekolar mevcuttu. Tam kan biyokimyası, tam kan sayımı, sedimentasyon oranı, tam idrar tahlili ve akciğer grafisi tetkik sonuçları normaldi. EEG, EMG ve zeka testi sonuçları da normal olarak değerlendirildi. Plazmada ornitin ve idrarda lizin ve sistin seviyelerine bakılmadı.

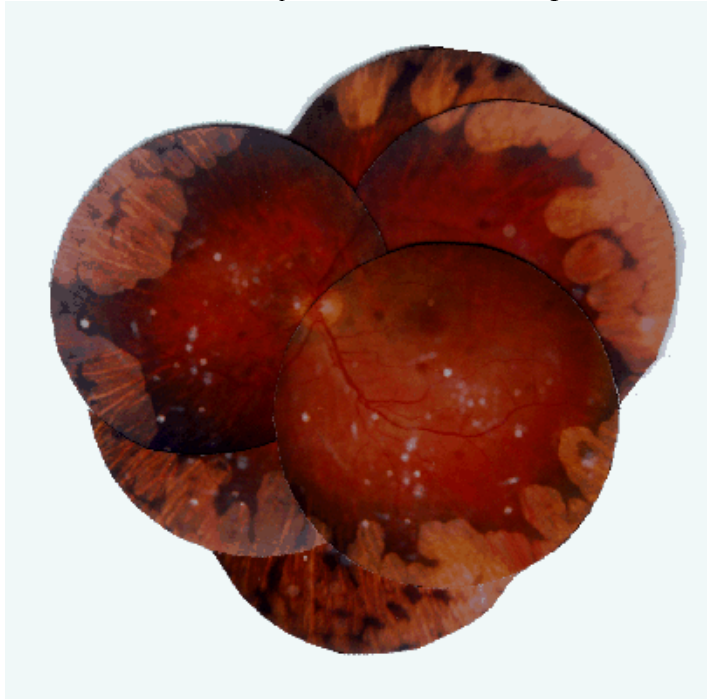
Anamnezde hastanın anne ve babasının kardeş çocukları oldukları öğrenildi. Hastanın annesi, babası, iki erkek kardeşi, birinci ve ikinci dereceden akrabalarından görme şikayeti olan 5 kişinin göz muayenesi yapıldı. Bunlardan hastanın bir erkek kardeşinde daha (olgu 2) gyrate atrofi saptandı.

OLGU 2: 20 yaşında erkek hastada, görme keskinliği sağda 1/10 (-8.0 -2.0 α 20 ile) ve solda 1/10 (-7.0 -1.5 α 30 ile) seviyesinde bulundu. Haricen kapaklar, bulbus ve globun primer duruş ve hareketleri normaldi. Bilateral direkt ve indirekt ışık refleksleri, göziçi basıncı ve renkli görmesi normal olup, biyomikroskopik muayenede bilateral konjonktiva, kornea, ön kamara ve iris doğal idi. Her iki lenste homojen olmayacak şekilde, büyüklükleri birbirinden farklı punktat opasiteler mevcuttu. Sol lenste ayrıca posterior subkapsüler kesafet mevcut olup, katarakt ekstraksiyonunu gerektirecek derecede olmadığına karar verildi (Resim 1). Her



Resim 1. Olgu 2'nin ön segment fotoğrafında ameliyat gerektirmeyecek derecede arka subkapsüler katarakt görülüyor.

iki vitreus dejenere görünümde idi. Fundus muayenesinde optik disk ve makülopapüler bölge normal, damar arkadlarından itibaren retinada 360° olacak şekilde keskin sınırlı, yuvarlak ve birbirleriyle birleşik koryoretinal atrofi alanları tespit edildi (Resim 2). Hastadaki aksiyel miyopi, astigmatizma, katarakt ve tipik koryoretinal atrofi bulgularına dayanarak gyrate atrofi tanısı kondu. Bulbus aksiyel uzunluğu sağda 26.95 mm, solda 27.20 mm saptandı. B-scan ultrasonografide her iki



Resim 2. Olgu 2'nin fundus fotoğrafında damar arkadlarının dışından başlayan yuvarlak, keskin kenarlı, birbiriyle birleşmiş koryoretinal atrofi alanları görülüyor.

gözde vitreusta dejenerasyonla uyumlu yüksek amplitüdü ekolar mevcuttu. Tam kan biyokimyası, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, tam idrar tahlili ve akciğer grafisi tetkik sonuçları normal idi. EEG, EMG ve zeka testi sonuçları da normal olarak değerlendirildi. Plazmada ornitin ve idrarda lizin ve sistin seviyelerine bakılmadı.

Her iki hastaya günde 750 mg B₆ vitamini tedavisi başlanıp, kesintisiz olarak kullanmaları salık verildi. Hastalar akraba evliliğinden sakıncaları tavsiyesiyle yıllık göz kontrollerine alındı.

TARTIŞMA

Gyrate atrofi nadir, progresif bir koryoretinal distrofi olup, mitokondrilerdeki OAT eksikliğine bağlıdır. Bu eksiklik ornitin proline dönüşmesini engeller ve plazma, BOS ve hüner aköz gibi vücut sıvılarında ornitin birikir. Sekonder olarak ornitin glisin transaminidazı inhibe etmesiyle kreatin seviyesi düşük kalır (1,6). Lizinüri ve sistinüri bildirilen olgular da vardır (7).

Gyrate atrofil hastalarda koryoretinal distrofiye sebep olan biyokimyasal mekanizmanın tek başına hiperornitinemiye bağlı olmadığı, zira diğler hiperornitinemi durumlarının hepsinde koryoretinal değışiklik gelişmediğı bildirilmiştir. Koryoretinal atrofiyi izah etmek için öne sürülen mekanizmalardan biri, artmış ornitin ekstramitokondrial arjinin glisin transaminidaz yolunu inhibe etmesi ve buna bağlı olarak kreatin fosfat üretiminin azalmasıdır. Kreatin fosfatın fotoreseptör hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan bir enerji kaynağı olduğu bilinmektedir (6). Atrofinin neden periferik fundustan başladığı bilinmemektedir.

Diğler muhtemel fizyopatolojik mekanizma, OAT defektine bağlı olarak delta pirolin 5 karboksilat üretiminin, buna bağlı olarak da pirolin sentezinin azalması, sonuçta delta pirolin 5 karboksilatın hücre içi redoks seviyesinde ve hegzoz monofosfat şant aktivitesinde düzenleyici rolünün ortadan kalkmasıdır (6).

Gyrate atrofil gözlerde yapılan bir histopatolojik çalışmada, atrofik alanlarda fotoreseptör hücre kayıpları ve yer yer retina pigment epiteli (RPE) hiperplazisi ile RPE

hücrelerinde görülmeyen ancak fotoreseptör, kornea endoteli, iris, korpus silyare düz kas ve silyare epitel hücrelerinde izlenebilen mitokondrial şişme bildirilmiştir. Sözkonusu yazıda yazarlar gyrate atrofinin pirimer olarak RPE defektinden ziyade fotoreseptör anomalisi olduğu kanaatine varmışlardır (6).

Literatürde aksiyel hipermetropili olgular da bildirilmiş olmakla birlikte (7), GA'li olguların %90'ında yüksek miyopi (-6.0 ve -10.0 D arasında) rapor edilmiştir (1). Astigmatizma da -2.0 D veya daha fazladır. Bizim olgularımızdaki değler de bunlara uymaktaydı. Görme keskinlikleri bu hastalarda 10 yaşına kadar tashihle tamdır (1). Daha sonraki yaşlarda giderek azalır ve 50-60'lı yaşlarda körlük oluşur (1).

Kataraktöz değışiklikler 15-19 yaşları arasında başlar ve 30'lu yaşlar civarında ameliyat gerektirecek ölçüde belirgin hale gelir (1). Katarakt genelde arka subkapsüler tipte olup, bir olguda posterior subkapsüler kataraktla birlikte anterior subkapsüler plak katarakt rapor edilmiştir (8). Olgularımızın birinde (olgu 2) ameliyat gerektirmeyecek ölçüde bilateral punktata katarakt ve sol posterior subkapsüler katarakt mevcuttu. Yaptığımız literatür incelemesinde GA ile punktata katarakt birlikteliğine rastlamadık.

Kaiser-Kupfer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Gyrate atrofinin aile içi fenotipik varyasyonun aileler arası varyasyondan az olduğunu, yine heterogenetik bir olayın GA'nın fenotipik varyasyonunda rol aldığını düşünmüşlerdir (9). Bizim olgularımızın anne ve babası teyze çocukları olup, klinikleri birbirine yakın görünümde idi.

Gyrate atrofil hastalar genelde normal zeka düzeyine sahip olmakla birlikte entellektüel fonksiyonlarda düşüklük ve anormal EEG kayıtları alınan vakalar bildirilmiştir (4,10). Olgularımızda zeka düzeyi ve EEG sonuçları normaldi.

Gyrate atrofide görme alanında periferik konsantrik daralma izlenir (yaklaşık 20°-60°). Elektrookülografi ve elektoretinografi (ERG)'de subnormal kayıtlar saptanır. Floressein anjiyografide oftalmoskopik olarak normal görülen alanlar burada da normaldir (1).

Tedavide B₆ vitaminine cevap veren GA'lı hastalara piridoksin verilebilir. Bu vitamin rezidüel

ornitin amino transferaz aktivitesini sitimüle ederek ornitinin plazma seviyesini azaltabilmekte ve normal ERG cevabı sağlamaktadır. Ancak B₆ vitamin tedavisine cevap veren hasta oranı %5'den azdır (1). İkinci bir tedavi yaklaşımı da arjininden kısıtlı diyet vermektir. Bu diyetle koryoretinal distrofinin progresyonunda dramatik yavaşlama sağlandığı bildirilmiştir (9). Ancak arjinin kısıtlaması proteinlerin büyük oranda kısıtlanmasını gerektirdiği için uygulanması güç ve tehlikelidir (11).

Özellikle tipik fundus bulgularına ve diğer klinik özelliklerine dayanarak tanısını koyduğumuz bu iki olguyu, oldukça nadir rastlanılan bir hastalık olması nedeni ile yayınlamayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. McCulloch JC, Arshinoff SA. Choroideremia and Gyrate atrophy. In: Duane TD, Jaeger EA (eds). *Clinical Ophthalmology*. New York: Harper and Row, 1986: 3:25:6-20.
2. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. London: Butterworths. 1989;385-6
3. Simell O, Takki K. Raised plazma ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet* 1973; 1:1031.
4. Esmerligil S, Özkaya-Çeliker Ü, Çelebi S, Şaşmaz G. Bir olgu nedeniyle gyrate atrofi. *MN Oftalmoloji* 1995; 2:177-9.
5. Şener B. İkizlerde gyrate atrofi. *Türk Oftal Gaz* 1986; 16:139-41.
6. Wilson DJ, Weleber RG, Green WR. Ocular clinicopathologic study of gyrate atrophy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:24-33.
7. Khan MY, İbraheim AS. Gyrate atrophy of choroid and retina with hyperornithinemia, cystinüria and lysinuria. *Eye* 1994; 8:284-7.
8. Steel D, Wood CM, Richardson J, McCarthy J. Anterior subcapsular plaque cataract in hyperornithinemia gyrate atrophy-a case report. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:762-3.
9. Kaiser-Kuffer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. Long-term reduction of ornithine slow retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1539-48.
10. McCulloch C, Marliss EB. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia. *Am J Ophthalmol* 1975; 80:1047.
11. Weleber RG, Kennaway NG. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia. In: Freunfelder FT, Roy FH (eds). *Current Ocular Therapy*. Philadelphia: Saunders, 1995: 780-2.

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr. Hüseyin BAYRAMLAR
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
44100 MALATYA.
Tel: (422) 3410660-70 (10 hat)
Faks: (422) 3410729, 3254132.