

(30)

Zanik girlandowaty naczyńówki i siatkówki u dzieci

Gyrate atrophy of the choroid and retina in children

Bronisława Koraszewska-Matuszewska, Małgorzata Korzekwa, Elżbieta Samochowiec-Donocik

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bronisława Koraszewska-Matuszewska

Summary: The aim: the history and clinical findings of 3.5 and 5.5-years old siblings with gyrate atrophy (GA) of the choroid and retina are presented.
Patients and method: Siblings: a girl at the age 3.5 years and her brother 5.5 years were examined. Clinical and biochemical findings were performed.
Results: The best corrected visual acuity of both girl and boy was below normal values. Myopia of middle degree and myopic astigmatism was presented in both eyes of siblings. On fundus examination sharply defined bizarre shaped atrophic areas of peripheral choroid and retina were seen in both eyes of children. Fluorescein angiography showed hyperfluorescence in the area of gyrate atrophy.
The boy's plasma ornithine level was increased to 974.950 umol/L and the girl's to 1007.188 umol/L. The concentration of ornithine, lysine and arginine in the urea of these patients was high.
Conclusion: Early clinical and biochemical diagnosis of gyrate atrophy of the choroid and retina in children is very important, because low protein diet with elimination of arginine can reduce the progression of this severe disease.

Słowa kluczowe: zanik girlandowaty naczyńówki i siatkówki, hiperornitynemia, dzieci, rodzeństwo.

Key words: gyrate atrophy of choroid, retina, hyperornithinemia, children, siblings.

Zanik girlandowaty siatkówki i naczyńówki (*atrophia gyrata*, GA, *atrophia gyrata retinae et chorioideae*) jest rzadko występującą chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, uwarunkowaną defektem genu aminotransferazy ornitynowej (OAT) (1). Niedobór aktywności tego enzymu prowadzi do znaczącego podwyższenia poziomu ornityny w osoczu krwi, a także innych płynach ustrojowych: moczu, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz cieczy wodnistej oka (2).

Objawy dostrzegalne są już w pierwszej dekadzie życia. Początkowe symptomy to krótkowzroczność, ślepotą zmierzchowa oraz ograniczenie obwodowego pola widzenia. Znamienny jest fakt wczesnego występowania zaćmy torebkowej tylnej. Zmiany patologiczne siatkówki to ograniczone muszelkowate lub okrągłe zaniki naczyńówkowo-siatkówkowe postępujące od obszaru równikowego i zajmujące w późniejszym okresie biegun tylny. Pomiedzy ogniskami zanikowymi widoczne są skupiska brunatnego barwnika (3). Dochodzić może do zwężenia naczyń siatkówki. Ograniczenie pola widzenia odpowiadające zmianom na dnie oka zaobserwować można już w 10. roku życia. Postęp choroby prowadzi ostatecznie do ślepoty w okresie między czwartą a siódmą dekadą życia (4,5).

Celem pracy jest przedstawienie brata i siostry z girlandowatym zanikiem naczyńówki i siatkówki, aby przypomnieć, że rozpoznanie tego schorzenia wymaga potwierdzenia wynikami badań laboratoryjnych i odpowiedniego leczenia.

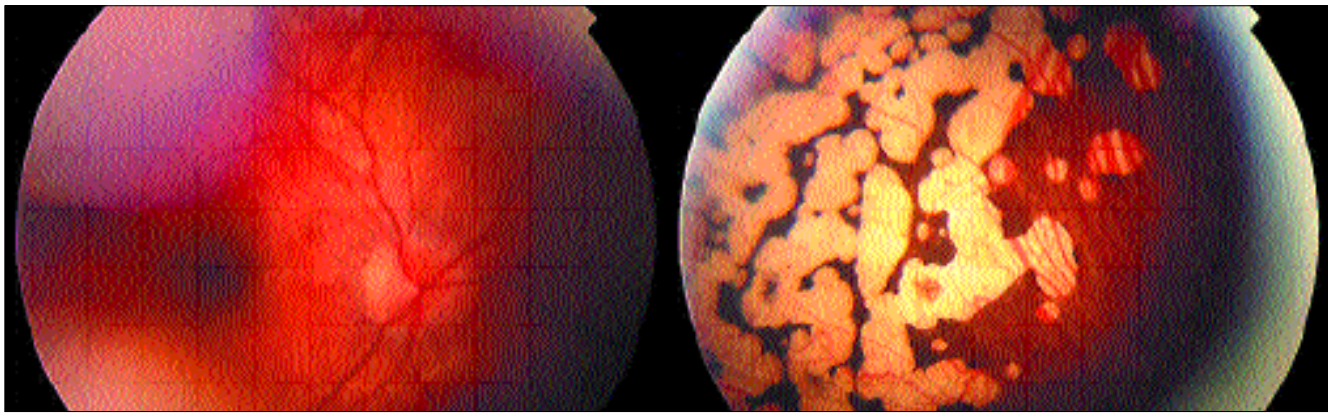
Do Kliniki Okulistyki Dziecięcej ŚAM w Katowicach przyjęte zostało rodzeństwo: chłopiec lat 5,5 i dziewczynka lat 3,5, oboje diagno-

zowani z powodu krótkowzroczności z astygmatyzmem krótkowzrocznym i obuocznym słabym widzeniem. U chłopca w dniu przyjęcia na oddział stwierdzono ostrość wzroku oka prawego i oka lewego wynoszącą odpowiednio 5/12 c. cor. -4,5 Dsph -3,5 cyl ax 180°, 5/10 c. cor. -4,5 Dsph -3,0 cyl ax 180°; ciśnienie śródgałkowe oka prawego i oka lewego wynosiło 13,3 mmHg. Pole widzenia kinetyczne było zawężone obwodowo o 10-20°. Podczas badania przedmiotowego w przednim odcinku obojga oczu nie wykazano zmian.

W badaniu dna oka stwierdzono różowe tarcze nerwu wzrokowego z rąbkami zaniku naczyńówki od strony skroniowej. Naczynia tętnicze i żyłne były nieco zwężone. W tylnym biegunie występowało bledsze zabarwienie naczyńówki, widoczne były refleksy z dołka i dołeczka środkowego. Na obwodzie dna oka występowały okrągławe, ostro ograniczone, układające się w girlandy ogniska zaniku naczyńówki i siatkówki (ryc. 1, 2). Badanie ultrasonograficzne w projekcji B wykazało w oku prawym pojedyncze ruchome echa w ciele szklistym, odpowiadające drobnym mętom, w oku lewym dodatkowo cechy odłączenia ciała szklistego.

W projekcji A uzyskano średnią długość osi gałki ocznej prawej 22,7 mm i gałki ocznej lewej 23,3 mm.

Za pomocą angiografii fluoresceinowej uwidoczniło rozlane ogniska hiperfluorescencji w obszarze skroniowym, wyraźnie zaznaczone na obwodzie. W celu potwierdzenia rozpoznania girlandowatego zaniku naczyńówki i siatkówki, opartego na badaniu klinicznym, wykonano badania biochemiczne, uzyskując istotnie podwyższony poziom ornityny (875,743 umol/mK), lizyny (295,295



Ryc. 1. Girlandowaty zanik naczyńiówki i siatkówki oka prawego u brata lat 5,5.

Fig. 1. Gyrate atrophy of the choroid and retina of the right eye of brother 5,5 years old.

umol/mK) i argininy (58,802 umol/mK) w moczu oraz prawie dziesięciokrotnie podwyższone stężenie ornityny w surowicy krwi pacjenta (norma: 20-136 umol/L, wynik: 974,950 umol/L).

U dziewczynki, lat 3,5, w dniu przyjęcia na oddział stwierdzono ostrość wzroku w oku prawym i oku lewym odpowiednio: 5/25 c. cor. -3,0 Dsph -2,5 cyl. ax. 20°, 5/16 c. cor. -2,5 Dsph -2,5 cyl. ax. 175°. Ciśnienie wewnątrzgałkowe w obojgu oczach wynosiło 17,3 mmHg.

Badanie przedmiotowe przedniego odcinka oczu nie wykazało odchyień od normy. W dniu oka prawego i oku lewego stwierdzono w biegunie tylnym delikatnie zaznaczone drobne ziarenka barwnika z widocznymi na obwodzie obszarami zaników naczyńiówki i siatkówki w postaci ograniczonych ognisk muszelkowatych tworzących girlandowaty układ. Badanie ultrasonograficzne w projekcji B wykazało regularne obrysy dna oraz zmiany o charakterze tylnego odłączenia ciała szklistego. W projekcji A długość osiowa gałek ocznych wynosiła 22,0 mm. Podobnie jak u brata wykonane badania biochemiczne ujawniły podwyższone poziomy aminokwasów: ornityny (411,246 umol/mK), lizyny (113,442 umol/mK) i argininy (24,319 umol/mK) w moczu oraz ornityny w surowicy krwi (1007,186 umol/L).

Omówienie

Zanik girlandowaty siatkówki i naczyńiówki jest następstwem defektu genu zlokalizowanego na chromosomie 10., upośledzającego aktywność pirydoksynozależnej transaminazy matrycy mitochondrialnej odpowiedzialnej za metabolizm ornityny – OAT (1,2).

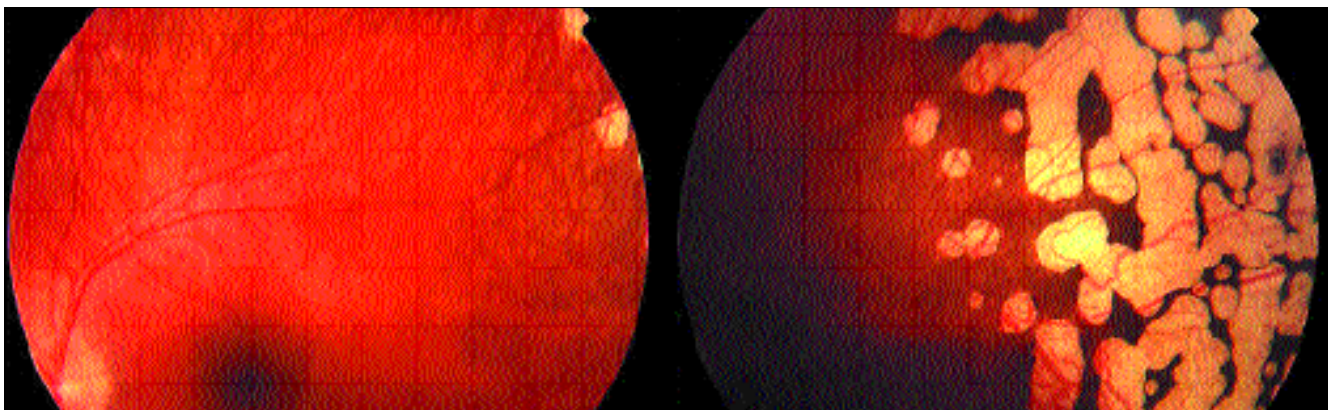
Niedobór aktywności tego enzymu prowadzi do znaczącego podwyższenia poziomu ornityny w osoczu krwi i innych płynach ustrojowych (1,6).

Zależność między GA a hiperornitynemią opisali Simmel i Takki (6) w latach siedemdziesiątych, stwierdzając, że pierwotny defekt dotyczy warstwy barwnikowej siatkówki. Bhaduri (4) podkreśla fakt istnienia pacjentów, u których mimo podwyższonego poziomu ornityny nie stwierdzono patologii siatkówki.

Patofizjologia GA pozostaje niejasna. Nie są dotychczas wyjaśnione mechanizmy powodujące zniszczenia neuronalne. Możliwe, że jest to wynik bezpośredniego działania toksycznego podwyższonego poziomu ornityny w osoczu krwi, upośledzenia metabolizmu kreatyniny, proliny lub innych mechanizmów (1,7).

Ze względu na przebieg i wyniki biochemiczne można wyróżnić kilka postaci schorzenia: 1) najbardziej klasyczną GA z hiperornitynemią, 2) GA bez hiperornitynemii, z prawidłową aktywnością OAT, związaną z iminoglicynurią, 3) GA z hiperornitynemią, hiperamoniemią i homocytrulinurią, tzw. zespół HHH (1,2).

Większość opisywanych w literaturze przypadków pochodzi z Finlandii, co tłumaczone jest układem genetycznym tego względnie izolowanego kraju. Istnieją także doniesienia o przypadkach GA z całego świata (2,8). Badania przekrojowe ponad 150 pacjentów przeprowadzone przez Petolta i wsp. (7) dowiodły, że u pacjentów z GA patologie dotyczą nie tylko oczu, lecz także ośrodkowego układu nerwowego (niespecyficzne odchylenia w zapisach EEG, niespecyficzne zmiany degeneracyjne mózgu w badaniu MRI, jak również



Ryc. 2. Girlandowaty zanik naczyńiówki i siatkówki oka lewego u brata lat 5,5.

Fig. 2. Gyrate atrophy of the choroid and retina of left eye of brother 5.5 years old.

ubytek kreatyniny w mózgu), mięśni, a także obwodowego układu nerwowego.

Nie istnieje obecnie leczenie przyczynowe GA. Jedną z metod jest zastosowanie diety niskobiałkowej z niemal całkowitym wyłączeniem podaży argininy, z uzupełnieniem diety o mieszaninę aminokwasów niezbędnych, witamin i minerałów. Długoterminowe badania sugerują hamujący wpływ diety na progresję zaniku siatkówkowo-naczyniówkowego (5). Suplementacja kreatyniny poprawiła wprawdzie histologiczne nieprawidłowości w mięśniach szkieletowych, nie wywołała jednak wpływu na postęp zmian na dnie oczu (9). Stosowanie bardzo dużych dawek witaminy B6 (600-900 mg na dobę) jako kofaktora aminotransferazy ornitynowej ma spowodować podwyższenie aktywności tego enzymu, lecz poprawę uzyskuje się u niewielkiej liczby osób, prawdopodobnie u pacjentów z zachowaną minimalną aktywnością OAT. Pacjenci, którzy reagują na ten rodzaj leczenia, zazwyczaj mają łagodniejszy i wolniejszy przebieg kliniczny choroby (1,2). Rodzeństwo opisywane przez nas prezentuje charakterystyczne zmiany atroficzne, których obraz odpowiada stadium I/II przedstawionym przez Takiego (6). Dopełnieniem i potwierdzeniem diagnozy stały się badania biochemiczne osocza krwi i moczu obojga rodzeństwa. Podobnie jak w badaniach Vallego i wsp. (10) u naszych pacjentów stwierdzono zwiększone stężenie w moczu nie tylko ornityny, lecz także lizyny i argininy.

Wnioski

Wnikliwa obserwacja pacjentów z nietypowymi zmianami atroficznymi naczyniówki i siatkówki o charakterystycznych kształtach w przebiegu krótkowzroczności powinna stanowić wskazanie do szczegółowych badań biochemicznych.

Wczesna diagnoza kliniczna i laboratoryjna zaniku girlandowego naczyniówki i siatkówki może przesądzić o zastosowaniu leczenia i zadecydować o opóźnieniu progresji zmian.

PIŚMIENNICTWO:

1. Kopiczna-Grzbienakowa E., Toborek M., Tarnawska J.: *Zwyrodnienie koliste siatkówki i naczyniówki w aspekcie biochemicznym*. Klin. Oczna, 1983, 85, 435-437.
2. Sheno A. L. N., Christopher R.: *Hyperornithinemia associated with gyrate atrophy of the choroid and retina in child with myopia*. Indian Pediatr., 2001, 38 (8), 914-918.
3. Czechowicz-Janicka K.: *Dziedziczne zwyrodnienia naczyniówki*. Klin. Oczna, 1978, 48 (50), 191-193.
4. Bhaduri G.: *Gyrate atrophy of choroid and retina*. Journal of the Indian Medical Association, 2002, 100 (3), 196-197.
5. Kaiser-Kupfer M. I., Caruso R. C., Valle D.: *Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina. Firther Experience With Long-term Reduction of Ornithine Levels in Children*. Arch. Ophthalmol., 2002, 120 (2), 146-153.
6. Takki K.: *Gyrate atrophy of the choroid and retina associated with hyperornithinaemia*. Brit. J. Ophthalmol., 1974, 58, 3-23.
7. Peltola K. E., Jaaskelainen S., Heinonen O. J., Falck B., Nanto-Salonen K., Heinanen K., Simell O.: *Peripheral nervous system in gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia*. Neurology, 2002, 10, 59 (5), 735-740.
8. Takki K. K., Milton R. C.: *The natural history of gyrate atrophy of the choroid and retina*. Ophthalmology, 1981, 88, 292-301.
9. Vannas-Sulonen K., Sipilä I., Vannas A., Simell O., Rapola J.: *Gyrate atrophy of the choroid and retina. A five-years follow-up of creatine supplementation*. Ophthalmology, 1985, 92, 1719-1727.
10. Valle D., Walser M., Brusilow S. W., Hughes H., Kaiser-Kupfer M.: *Gyrate atrophy of the choroid and retina. Amino acid metabolism and correction of hyperornithinemia with an arginine deficient diet*. J. Clin. Invest., 1980, 65, 371-378.

Praca wpłynęła do Redakcji 9.02.2005 r. (698).

Zakwalifikowano do druku 10.02.2005 r.

Sympozjon Retinologiczny, Poznań 14-16.04.20005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

prof. dr hab. n. med. Bronisława Koraszewska-Matuszewska
ul. Żwirki i Wigury 15/31
40-063 Katowice