

## Gyrate atrofie van choroidea en retina (GCAR, OAT-deficiëntie)

### Auteurs:

C. (Corrie) Timmer, diëtist Amsterdam UMC

A.M.J. (Annemiek) van Wegberg, diëtist Radboud UMC

Met dank aan dr. M.A.E.M. (Margreet) Wagenmakers, internist Erasmus MC en dr. M.M.M G. (Marion) Brands, kinderarts Amsterdam UMC, prof. dr. C.D. (Clara) van Karnebeek, kinderarts Amsterdam UMC en dr. S (Sacha) Ferdinandusse, klinisch biochemisch geneticus Amsterdam UMC, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

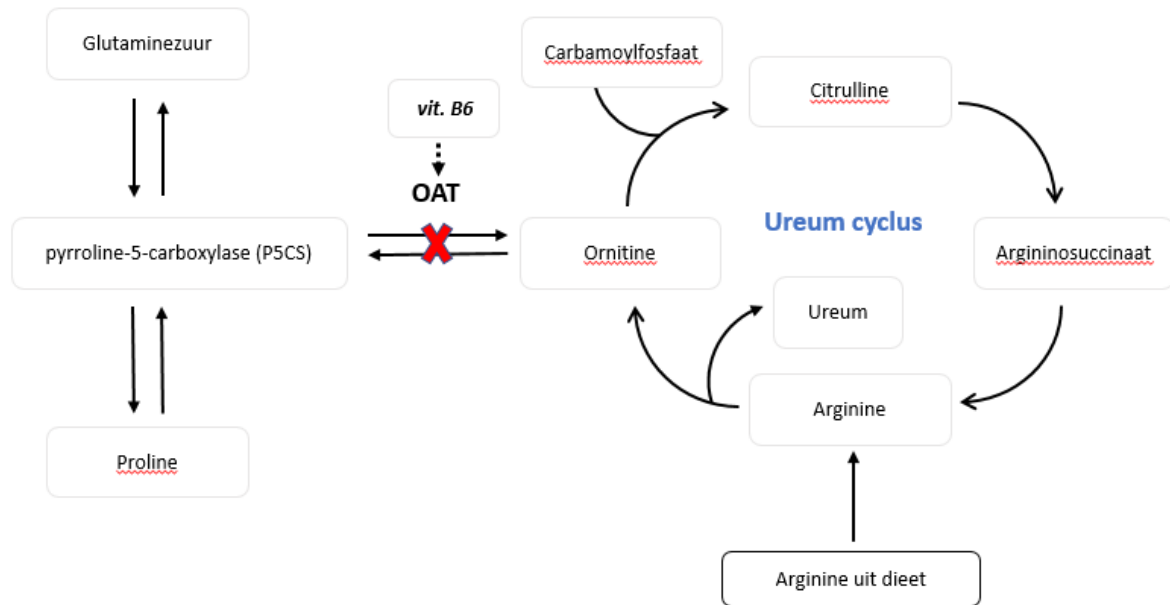
Dit hoofdstuk is deels gebaseerd op het hoofdstuk Ornithine aminotransferase (OAT-)deficiëntie in de eerste editie van Dieet bij metabole ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: E.J.T.M. (Elles) van der Louw, diëtist Erasmus MC en dr. J.B.C. (Hans) de Klerk, kinderarts Erasmus MC.

Datum: december 2022.

**Disclaimer:** de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden veelevoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

## Gyrate atrofie van choroidea en retina (GCAR, OAT-deficiëntie)



**Figuur 1.** Schematische weergave van het ornithinemetabolisme.

## Samenvatting

Ziekte	Gyrate atrofie van choroidea en retina (GACR)
Synoniemen	OAT-deficiëntie, hyperornithinemie met gyraatatrofie, HOGA
Enzym	Ornithine aminotransferase (OAT)
Werking	Omzetting van het niet-essentiële aminozuur ornithine in o.a. proline. In de neonatale periode katalyseert OAT ook de omgekeerde reactie en is essentieel bij het maken van ornithine uit proline.
Prevalentie	Wereldwijd 1: 1.500.000 geschat. Hoogste prevalentie in Finland: 1 : 50.000 (1)
Neonatale screening	Nee
Kliniek	Progressieve chorioretinale atrofie, hyperornithinemie, myopie, vroeg cataract en soms neurologische klachten en spierzwakte In neonaten heel zelden hyperammoniëmie
Dieet	Argininebeperkt dieet (sterk eiwitbeperkt dieet, zo nodig aangevuld met essentiële aminozuren) Lysinesuppletie (indien onvoldoende effect van pyridoxine en/of dieet alleen) Creatinesuppletie (bij creatinedeficiëntie)
Medicatie	Pyridoxinesuppletie in farmacologische dosering (bij bewezen pyridoxinegevoeligheid)

## Ziektebeeld

Gyraatatrofie van de choroidea en het retina (GACR) is een zeldzame, autosomaal recessief overervende stofwisselingsziekte. Het wordt veroorzaakt door mutaties in *OAT* dat codeert voor het mitochondriële enzym ornithine-delta-aminotransferase (OAT). Hierbij ontstaat hyperornithinemie, met vaak secundair een creatinedeficiëntie. Patiënten met GACR krijgen meestal op jonge leeftijd last van nachtblindheid en progressief verlies van de perifere blikvelden, veroorzaakt door retinale atrofie. Ook is er vaak sprake van myopie (bijziendheid) en vroege ontwikkeling van bilateraal cataract (staar). Uiteindelijk leidt de aandoening tot ernstige slechtziendheid of blindheid, meestal wanneer patiënten tussen de veertig en zestig jaar oud zijn (1). Naast visusproblemen kunnen neurologische klachten en spierzwakte ontstaan, mogelijk door de secundaire creatinedeficiëntie (2). In zeldzame gevallen presenteert GACR zich op de neonatale leeftijd met hyperammoniëmie (3). Het klinisch beeld is erg heterogeen zonder duidelijke relatie tussen gendefect, restactiviteit van het OAT-enzym en ernst van de klachten (1).

Er zijn aanwijzingen dat een eiwitbeperkt dieet en/of suppletie van pyridoxine en/of lysine de progressie van de aandoening kan vertragen (4). Daarnaast zou suppletie met creatine een effect kunnen hebben op eventuele klachten veroorzaakt door de secundaire creatinedeficiëntie (4). Naast een verhoogd ornithine en een verlaagd creatine wordt bij GACR ook een verlaagd lysine en een verlaagd proline gezien. Op theoretische gronden kan een verlaagd plasmalysine tot osteoporose leiden (5, 6), maar daar is geen bewijs voor bij GACR. Effecten van een verlaagd plasmaproline zijn onbekend.

## **Complicaties**

Visusstoornissen:

- nachtblindheid;
- kokerzien;
- progressieve verslechtering van het zicht (bij fundoscopie worden karakteristieke retinale afwijkingen gezien: ronde, atrofische gebieden, vanuit de periferie naar het centrum);
- vroege cataractvorming.

Overige symptomen:

- Incidenteel: neurologische klachten zoals spierzwakte, neuropathie en gedragsproblemen, mogelijk samenhangend met de secundaire creatinedeficiëntie. Hyperammoniëmie (bij neonaten).

## **Behandeling**

### **Farmacotherapie**

Pyridoxine (vitamine B6-)suppletie in farmacologische dosering (5 - 20 mg/kg/dag; maximaal 500 mg/dag). OAT is een pyridoxineafhankelijk enzym. Pyridoxine kan de OAT-activiteit bij een (klein) deel van de patiënten verbeteren. Dit is afhankelijk van o.a. de genetische mutatie. De pyridoxinegevoeligheid kan klinisch getest worden door voor en na suppletie de ornithinewaardes te meten bij een stabiele eiwitname. Daarbij wordt > 30% daling van de ornithineconcentratie als respons gezien. Onderzoek naar pyridoxinegevoeligheid is ook mogelijk in fibroblasten. Indien pyridoxinesuppletie onvoldoende effect heeft op de ornithineconcentratie wordt aanvullend dieetbehandeling geadviseerd. Bij geen effect van pyridoxine wordt de suppletie gestaakt.

## **Dieet**

### *Argininebeperkt (eiwitbeperkt) dieet*

De eiwitname wordt beperkt tot de hoeveelheid waarbij een significante verlaging van de ornithineconcentratie optreedt en het dieet ook goed vol te houden is met behoud van kwaliteit van leven (4). In aanvang kan gestart worden met 50% van de ADH natuurlijk eiwit volgens de normen van de WHO. Het dieet kan verder aangepast worden op geleide van de plasmaornithinewaarden. Bij een eiwitbeperking strikter dan de aanbevolen hoeveelheid eiwit volgens de WHO-norm is suppletie met essentiële aminozuren (tot de berekende behoefte) noodzakelijk.

### *Suppletie van lysine*

Ornithine, cysteïne, arginine en lysine delen hetzelfde transportsysteem in de nier. Een verhoogde inname van lysine kan de reabsorptie van arginine en ornithine remmen en tot een verhoogde renale uitscheiding van ornithine leiden. Hierbij werd in onderzoeksverband een verlaging van 21-34% van de plasmaornithineconcentratie gemeten (7, 8).

Lysine speelt, naast calcium en vitamine D, een belangrijke rol in het behoud van spiermassa en botdichtheid (5). Lysinesuppletie verhoogt de intestinale absorptie en vermindert de renale uitscheiding van calcium (9). Theoretisch zou hypolysinemie kunnen bijdragen aan het ontstaan van botontkalking. Er is echter slechts 1 case report waarin de combinatie van GACR en osteoporose beschreven wordt (6).

Lysinesuppletie kan overwogen worden indien de gewenste ornithinewaarde niet behaald wordt met pyridoxinesuppletie en een eiwitbeperkt dieet. Doseringen tussen de 10 en 15 g/dag (verdeeld over meerdere doses per dag) worden als meest optimaal beschreven (10). Lysinesuppletie kan wel maagdarmlachtingen geven bij doseringen boven de 6 g/dag (11).

### *Suppletie van creatine*

Hyperornithinemie remt het enzym arginine-glycine-amidino-transferase (AGAT), waardoor secundaire creatinedeficiëntie kan ontstaan. Creatinesuppletie kan de creatineratio in spieren en hersenen normaliseren. Er zijn echter nog geen overtuigende klinische effecten beschreven van creatinesuppletie bij GACR. Een verlaagd creatine, zoals we ook kennen bij creatinedeficiëntiesyndromen, kan wel neurologische klachten (een ontwikkelingsachterstand, epilepsie, spierzwakte en gedragsproblemen) veroorzaken (2). Start orale creatinesuppletie van 200 - 400 mg/kg/dag bij aangetoonde creatinedeficiëntie in de hersenen en/of de spier (MRI/MRS). Overweeg creatinesuppletie van 100 - 200 mg/kg/dag indien creatine in de hersenen en de spier normaal zijn. Dit vanwege de biochemische achtergrond van GACR en de wetenschap dat

hyperornithinemie leidt tot secundaire creatinedeficiëntie (10). Creatine kan het beste gecombineerd met koolhydraten en eventueel gecombineerd met eiwit ingenomen worden (12). Verdeel de inname van creatine bij voorkeur in 3 - 6 porties per dag (13).

### *Suppletie van proline*

OAT katalyseert de reactie van ornithine naar glutamaat-5-semialdehyde, wat een evenwicht vormt met pyrroline-5-carboxylaatzuur (P5C). P5C is een voorloper van proline. Aangenomen wordt dat OAT-deficiëntie leidt tot een verlaagd proline. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de rol van proline bij de behandeling van GACR (4). Suppletie van proline wordt daarom niet aanbevolen als onderdeel van de behandeling (10).

### **Behandeldoelen**

- verlagen van de plasma-ornithineconcentratie (verschillende bronnen benoemen streefwaarden, variërend van 200-600  $\mu\text{mol/l}$ , maar er is vooralsnog geen bewijs voor of consensus over de optimale streefwaarde);
- vertragen van de visusachteruitgang;
- voorkomen/tegengaan van neurologische verschijnselen zoals spierzwakte;
- normale groei;
- normale ontwikkeling, zowel intellectueel als psychosociaal;
- voorkomen van deficiënties bij de dieetrestricties;
- preventie van lysine- en creatinedeficiëntie;
- behoud van kwaliteit van leven.

### **Algemene dieetkenmerken**

De dieetbehandeling bij GACR bestaat uit een sterke beperking van arginine in de voeding. In de praktijk is dit een beperking van natuurlijk eiwit. Arginine is een niet-essentieel aminozuur en komt voor in alle eiwitbevattende voedingsmiddelen. Het lichaam kan arginine maken uit andere aminozuren. Arginine is een precursor van ornithine. Door de arginine-inname te beperken, wordt de vorming van ornithine ook beperkt. Bij een sterke beperking van natuurlijk eiwit is suppletie van essentiële aminozuren noodzakelijk, met aandacht voor een adequate inname van energie, vitamines, mineralen en spoorelementen. Het is van belang om katabolisme te voorkomen en optimale groei te realiseren (14).

## **Energie**

Een adequate energie-inname is essentieel om katabolisme, en daardoor verhoogde ornithineconcentraties, te voorkomen. Bij de diverse leeftijdscategorieën is de variatie in energiebehoefte groot en wordt voornamelijk bepaald door groeisnelheid, activiteitenpatroon en gezondheidsstatus. Bij GACR is de energiebehoefte niet anders dan gebruikelijk. Voorkom overvoeden en overgewicht. Beoordeel de energie-inname op basis van de dieetanamnese en de berekende of gemeten energiebehoefte, gecombineerd met regelmatige bepaling van lengte, gewicht en BMI en door (op kinderleeftijd) de groei te vervolgen in groeidiagrammen. Zie voor aanbevolen hoeveelheden de nationale voedingsnormen.

## **Eiwit**

De hoeveelheid eiwit moet veelal sterk beperkt worden om de ornithinewaarde te verlagen. Zo nodig moet de natuurlijke eiwitinname aangevuld worden met een preparaat met essentiële aminozuren (EAA). De totale eiwitbehoefte is conform de gebruikelijke eiwitaanbeveling en wordt berekend op basis van leeftijd en gewicht (of vetvrije massa). Essentiële aminozuren bevatten geen arginine en leveren gemiddeld minder stikstof dan natuurlijk eiwit. Doordat de biologische waarde van essentiële aminozuren zeer hoog is, is het een zeer efficiënte eiwitbron. Normalisatie van de ornithineconcentratie lijkt niet haalbaar; de strikte argininebeperking die hiervoor nodig is, kan leiden tot een argininedeficiëntie met hyperammoniëmie (15).

Het strikt eiwitbeperkte dieet blijkt voor veel GACR-patiënten lastig om vol te houden, met name bij een onduidelijke prognose en het ontbreken van duidelijke klachten wanneer het dieet niet strikt gehanteerd wordt (4). In dat geval is niet de plasmaornithinewaarde maar de kwaliteit van leven leidend (10). Wanneer de oogschade zo vergevorderd is dat vertragen van verdere schade niets meer toevoegt, kan het eiwitbeperkte dieet gestaakt worden (10).

## **Vet**

Een ruime hoeveelheid vet is noodzakelijk voor een adequate energie-inname bij een sterk eiwitbeperkt dieet. Streven is 35-40 En% vet, met extra aandacht voor de inname van essentiële vetzuren. Patiënten die een eiwitbeperkt dieet volgen, kunnen een essentiële vetzuurdeficiëntie ontwikkelen. Suppletie dient overwogen te worden (16).

## **Koolhydraten**

Een ruime hoeveelheid koolhydraten is noodzakelijk voor een adequate energie-inname bij een sterk eiwitbeperkt dieet. De aanbevelingen zijn conform de nationale voedingsnormen.

## **Vocht**

Er zijn geen specifieke adviezen ten aanzien van vochtinname bij GACR.

## **Vitamines, mineralen en spoorelementen**

Patiënten die een strikt eiwitbeperkt dieet volgen, lopen kans op het ontwikkelen van deficiënties van diverse vitamines, mineralen en spoorelementen. Het dieet moet daarom jaarlijks beoordeeld worden op volwaardigheid. Sommige essentiële aminozuur (EAA-)supplementen zijn ook gevitamineerd, andere niet. Bij jaarcontrole kan zo nodig ook beoordeeld worden hoe de vitaminestatus in het bloed is. Bij deficiënties (anamnestisch, klinisch of biochemisch) is suppletie aanbevolen.

## **Specifieke dieetpreparaten**

*EAA-supplementen:* In aanvulling op het eiwitbeperkte dieet wordt een EAA-supplement voorgeschreven. Eiwit bevat arginine. Arginine wordt omgezet in ornithine en moet beperkt worden bij GACR. Een EAA-supplement bevat alle essentiële aminozuren en is vrij van arginine. Voor een optimale benutting van de EAA-supplementen wordt aangeraden om deze (net als bij PKU) in minimaal 3 porties verdeeld over de dag in te nemen (17). Voorkom dat de aminozuren als brandstof worden gebruikt door deze met voldoende calorieën in te nemen.

Let op: het gebit (met name het tandglazuur) kan lijden onder de inname van aminozuursupplementen (zoals EAA), vanwege het zure aspect ervan (17, 18). Naspoelen met water en kauwen op suikervrije kauwgom na inname ervan kan helpen. Wacht minstens ½ uur na inname van het aminozuursupplement met tandenpoetsen.

*Lysinesuppletie* kan maagdarmlachten geven. Bij opbouw treedt gewenning en betere acceptatie op. Lysine kan het beste verdeeld over de dag (3-6 porties) voor of tijdens de maaltijd ingenomen worden.

*Creatine* geeft normaal gesproken geen klachten na inname (19). Verdeling over de dag in 3-6 porties wordt aanbevolen.



### **Praktische uitwerking dieet**

Aminozuurpreparaat (EAA-suppletie) moet bij gebruik verdeeld over de dag worden ingenomen voor een optimale benutting van de aminozuren. Inname samen met intacte eiwitten en energie draagt bij aan de optimale benutting. Inname bij de maaltijden is daarom aan te bevelen.

### **Specifieke aandachtspunten**

#### **Ziekte**

In geval van ziekte en katabolisme kan de ornithinewaarde stijgen. Aandacht voor voldoende energie-inname om de ernst van het katabolisme te minimaliseren is wenselijk. Na de neonatale leeftijd vindt er geen acute ontregeling meer plaats. Bovendien is de ziekte langzaam progressief en (voor zover we nu weten) blijven nadelige klinische gevolgen van een kortdurend hoger ornithinegehalte vermoedelijk uit. Een noodprotocol voor gebruik bij (dreigende) ontregeling, zoals bij sommige aminozuurstofwisselingsziekten gebruikelijk is, is daarom na de zuigelingenleeftijd bij GACR niet meer noodzakelijk.

#### **Sport**

Er zijn geen specifieke maatregelen voor recreatieve sportbeoefening. Bij (semi)professioneel sporten is het wel wenselijk dat er een persoonlijk dieetadvies opgesteld wordt waarin de dieetadviezen voor intensief sporten en voor de behandeling van GACR samengevoegd worden.

#### **Eerste levensjaar**

Tijdens de neonatale periode katalyseert OAT de synthese van ornithine uit delta-1-pyrroline-5-carboxylaat. Deficiëntie van het OAT-enzym leidt in die levensfase tot een relatief tekort aan ornithine. Omdat ornithine een intermediair is van de ureumcyclus, kan dit leiden tot een verstoring van deze cyclus. Hierbij ontstaat een verhoogd plasmaglutamine en -ammoniak. Bij een neonatale presentatie worden een slechte voedingsinname, groeiachterstand, symptomatische hyperammoniëmie en orootacidurie gezien.

#### **Ontlasting**

Er zijn geen specifieke aandachtspunten ten aanzien van de ontlasting bij GACR.

#### **Zwangerschap**

Er zijn nauwelijks zwangerschappen gepubliceerd van vrouwen met GACR. De ervaringen die we kennen in Nederland en Engeland zijn vooralsnog geruststellend: kinderen van moeders met GACR lijken gezond (ongepubliceerde data). De hoge ornithineconcentratie lijkt dus geen ernstige gevolgen te hebben op de ontwikkeling van de foetus.

### **Lactatie**

Er zijn nog geen data gepubliceerd over het geven van borstvoeding door vrouwen met GACR. Wanneer een vrouw met GACR toch borstvoeding wil geven, dan kunnen richtlijnen voor andere stofwisselingsziekten in het aminozuurmetabolisme, zoals PKU, als basis dienen (17).

### **Dieetrichtlijnen en informatiebronnen**

- [Patiëntenvereniging NL \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging BE \(BOKS\)](#)
- [VKS Zorgpad voor GACR voor patiënten](#)
- [VKS Zorgpad voor GACR voor behandelaren](#)
- Review: [A review of treatment modalities in GACR \(2021\)](#)
- OMIM: [258870](#)

## Referenties

1. Montioli R, Bellezza I, Desbats MA, Borri Voltattorni C, Salviati L, Cellini B. Deficit of human ornithine aminotransferase in gyrate atrophy: Molecular, cellular, and clinical aspects. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2021;1869(1):140555.
2. Stöckler-Ipsiroglu S, Braissant O, Schulze A. Disorders of Creatine metabolism. In: Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira CR, Vianey-Saban C, van Karnebeek CDM, editors. *Physician's guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases* 2022.
3. de Sain-van der Velden MG, Rinaldo P, Elvers B, Henderson M, Walter JH, Prinsen BH, et al. The Proline/Citrulline Ratio as a Biomarker for OAT Deficiency in Early Infancy. *JIMD Rep.* 2012;6:95-9.
4. Balfourt BM, Buijs MJN, Ten Asbroek A, Bergen AAB, Boon CJF, Ferreira EA, et al. A review of treatment modalities in gyrate atrophy of the choroid and retina (GACR). *Mol Genet Metab.* 2021;134(1-2):96-116.
5. Panahi N, Arjmand B, Ostovar A, Kouhestani E, Heshmat R, Soltani A, et al. Metabolomic biomarkers of low BMD: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2021;32(12):2407-31.
6. Ahmet I, Serdar KS. Osteoporosis associated with gyrate atrophy: a case report. *Doc Ophthalmol.* 2006;113(1):61-4.
7. Elpeleg N, Korman SH. Sustained oral lysine supplementation in ornithine delta-aminotransferase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(3):423-4.
8. Peltola K, Heinonen OJ, Nanto-Salonen K, Pulkki K, Simell O. Oral lysine feeding in gyrate atrophy with hyperornithinaemia--a pilot study. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(4):305-7.
9. Civitelli R, Villareal DT, Agnusdei D, Nardi P, Avioli LV, Gennari C. Dietary L-lysine and calcium metabolism in humans. *Nutrition.* 1992;8(6):400-5.
10. VKS. Zorgpaden voor behandelaren - Gyraatatrofie 2021.
11. Hayamizu K, Oshima I, Fukuda Z, Kuramochi Y, Nagai Y, Izumo N, et al. Safety assessment of L-lysine oral intake: a systematic review. *Amino Acids.* 2019;51(4):647-59.
12. Steenge GR, Simpson EJ, Greenhaff PL. Protein- and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89(3):1165-71.
13. S. M-A, S. SG. Creatine Deficiency Disorders. 2009 [Last updated 2022]. In: *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
14. van Hasselt P, Carbasius Weber E. Ornithine amino transferase (OAT) deficiëntie. In: Carbasius Weber E, van Veen M, Visser G, editors. *Dieet bij Metabole Ziekten* 2011.

15. McInnes RR, Arshinoff SA, Bell L, Marliss EB, McCulloch JC. Hyperornithinaemia and gyrate atrophy of the retina: improvement of vision during treatment with a low-arginine diet. *Lancet*. 1981;1(8219):513-6.
16. Fekete K, Decsi T. Long-chain polyunsaturated fatty acids in inborn errors of metabolism. *Nutrients*. 2010;2(9):965-74.
17. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
18. Ballikaya E, Yildiz Y, Sivri HS, Tokatli A, Dursun A, Olmez S, et al. Oral health status of children with phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(3):361-5.
19. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017;14:18.