

## **26. Gyraatatrofie (hyperornithinemie)**

### **Synoniemen:**

Hyperornithinemie

Hyperornithinemie met gyraat atrofie van de choreoidea en retina

HOGA

Ornithinemie met gyraat atrofie

Ornithine aminotransferase deficiëntie

OAT deficiëntie

Ornithine keto-zuur aminotransferase deficiëntie

OKT deficiëntie

Ornithine- $\delta$ -aminotransferase deficiëntie

Gyraatatrofie van de choreoidea en retina

Meest gebruikte naam:

Hyperornithinemie

### **Inleiding**

Hyperornithinemie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

Hyperornithinemie werd voor het eerst beschreven als stofwisselingsziekte in 1973 door Simell en Takki. De ziekte wordt gekenmerkt door afbraak van het vaatvlies in het oog, leidend tot blindheid en afbraak van type II spiervezels. De specifieke patronen van de oogproblemen bij hyperornithinemie werden aan het eind van de negentiende eeuw al beschreven.

### *Eiwitten en aminozuren*

In onze voeding kunnen we drie verschillende soorten voedingsstoffen onderscheiden: vetten, koolhydraten (suikers) en eiwitten. Er zijn een heleboel verschillende soorten eiwitten. Ze zitten bijvoorbeeld in vlees, melkproducten, brood en andere graanproducten, en peulvruchten.

Eiwitten worden op allerlei plaatsen in het lichaam gebruikt. Allereerst zijn ze een bouwstof voor spieren en geven ze stevigheid aan de huid en de botten. Veel eiwitten zijn betrokken bij de opname en verwerking van andere stoffen in het lichaam. Hormonen zijn gemaakt van eiwitten, net als antistoffen, die door het immuunsysteem worden gemaakt om virussen en bacteriën op te ruimen.

Voor al die verschillende functies zijn verschillende eiwitten nodig. Die krijgen we niet allemaal kant en klaar binnen via de voeding. In ons lichaam worden de eiwitten die we eten eerst afgebroken. Daarna maakt het lichaam er precies die eiwitten van die het nodig heeft.

Alle verschillende eiwitten zijn opgebouwd uit een beperkt aantal bouwstenen, de aminozuren. Je zou eiwitten kunnen vergelijken met kralenkettingen. Er zijn twintig verschillende soorten kralen (de aminozuren), waarmee je bijna oneindig veel verschillende kettingen kunt rijgen. Alle eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de voeding, worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

Aminozuren die 'over' zijn, worden door de cellen afgebroken tot kleinere onderdelen, waarna ze als bouwstof dienen of als afvalstoffen het lichaam verlaten. Naast de twintig aminozuren waaruit eiwitten worden opgebouwd, zijn er ook aminozuren die geen deel uitmaken van eiwitten. Deze aminozuren spelen een rol in andere processen in de cel.

### *Ornithine*

Ornithine is een aminozuur dat niet wordt gebruikt om eiwitten van te maken. Het speelt een rol in de vorming van creatine, een stof die helpt energie naar de spieren te vervoeren, en in de ureumcyclus, de vorming van ureum uit het voor het lichaam giftige ammoniak. Ornithine wordt gevormd uit het aminozuur arginine.

Het defecte of ontbrekende enzym

Hyperornithinemie wordt veroorzaakt door een mutatie in het OAT gen. Hierdoor wordt het enzym ornithine aminotransferase (OAT) niet of onvoldoende gemaakt. Dit enzym is verantwoordelijk voor de omzetting van ornithine en  $\alpha$ -ketoglutaraat in pyrroline-5-carboxylaate (P5C) en het aminozuur glutamaat. Een tekort aan ornithine aminotransferase leidt tot stapeling van het aminozuur ornithine.

### *Zeldzaamheid*

Wereldwijd zijn 200 gevallen van hyperornithinemie geconstateerd. Het is nog niet bekend hoe vaak de ziekte precies voorkomt. In Finland komt de ziekte het meest voor, namelijk bij 1 op de 50.000 levendgeborenen.

### **Symptomen**

Hyperornithinemie begint meestal met bijziendheid en nachtblindheid in de kindertijd. Het buitenste deel van het gezichtsveld, daar waar je "vanuit de ooghoeken" ziet, wordt steeds slechter. Dit gaat gepaard met specifieke patronen van afbraak van het vaatvlies, het deel van het oog waar de bloedvaten langslopen. Tijdens de tiener en twintiger jaren worden deze gebieden groter. Aan het eind van de tienerjaren ontwikkelen de meeste patiënten staar (cataract), ofwel vertroebeling van de ooglenzen. De progressie van de ziekte leidt tot verkleining van het blikveld, tunnelvisie, en uiteindelijk tot blindheid. Patiënten worden volledig blind tussen hun 40e en 50e levensjaar. Bij de meeste patiënten gebeurt dit echter al voor hun veertigste levensjaar.

De meeste patiënten hebben een normale intelligentie, hoewel sommigen een lichte achterstand vertonen. Wel kunnen er op MRI-scans van het brein afwijkingen worden gezien. Hyperornithinemie kan de zenuwen beschadigen die de organen en weefsels verbinden met het ruggenmerg en de hersenen (perifere zenuwstelsel). Hierdoor ervaren sommige patiënten tintelingen, een doof gevoel of pijn in de handen of voeten.

De type II vezels in de spieren worden afgebroken. Type II spiervezels zijn verantwoordelijk voor korte, snelle aanspanning van de spieren, zoals bij sprinten. Ondanks de atrofie van type II spiervezels, zijn er bij de meeste patiënten geen

spiersymptomen. Sommige patiënten presteren wel minder goed op een kracht- en snelheidstest. De progressie van de ziekte leidt tot compleet verlies van type II spiervezels, maar deze progressie is langzamer dan die van de oogproblemen. In zeldzame gevallen presenteert een patiënt zich met een verhoogd ammoniak.

### **Diagnose**

De eerste symptomen van hyperornithinemie zijn oogproblemen. De specifieke patronen van afbraak van het vaatvlies zijn zichtbaar voor een oogarts. De diagnose hyperornithinemie wordt gemaakt aan de hand van sterk verhoogde ornithine niveaus in bloedplasma en urine in vergelijking met andere aminozuren. Ook in het hersenvocht en het kamervocht van het oog is het ornithine niveau verhoogd. Een verlaagde enzymactiviteit van OAT in het bloed of een stukje huid bevestigt de diagnose. Ook kan de diagnose gesteld worden met genetisch onderzoek. De leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt, varieert heel sterk en loopt uiteen van 1 maand oud tot na het 40e levensjaar.

Cystine, lysine en polyamines (de metaboliëten van ornithine en lysine) kunnen verhoogd zijn in de urine van hyperornithinemie-patiënten.

### **Behandeling**

Hyperornithinemie is niet te genezen. De behandeling is gericht op het verlichten van de symptomen en het vertragen van de progressie van de ziekte.

Een deel van de patiënten reageert goed op een supplement van vitamine B6. Vitamine B6 werkt als cofactor (hulpstof) voor het enzym OAT bij de omzetting van ornithine in de stof P5C. P5C is de voorloper van de aminozuren proline en glutamaat. Wanneer er nog enige restactiviteit is van OAT helpt vitamine B6 bij de werking van het enzym en verlaagt het de ornithine concentratie in het bloedplasma.

Ornithine wordt door het lichaam gemaakt uit het aminozuur arginine. Een dieet beperkt in eiwit, en daarmee in arginine, in combinatie met een aminozuursupplement zonder arginine, kan helpen de ornithine concentratie in het bloedplasma te verlagen en zo mogelijk de achteruitgang van de ogen te vertragen. De streefwaarde van ornithine in plasma, gemeten 3-4 uur na de maaltijd, is lager dan 400-500 mmol/L (5,29-6,61 mg/dl). Er zijn patiëntenbeschrijvingen in de literatuur te vinden waar de ornithine-waarde in het bloed daalde nadat suppletie met lysine was gestart. In de nier gebruiken ornithine en lysine dezelfde transporters die deze aminozuren heropnemen. Verhogen van lysine, leidt zo tot verminderde heropname van ornithine.

Een creatine supplement vertraagt de spierafbraak, maar heeft geen effect op de oogproblemen.

De mogelijkheden van genterapie en stamceltherapie worden onderzocht, maar deze therapieën zijn momenteel nog niet toepasbaar.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).