

ATROPHIE GYRÉE CHORIORÉTINIENNE. A PROPOS D'UNE FAMILLE

ELKETTANI A., LALHOU G., ZAKI M.,
LAZRAC Z., LAHBIL D., ALLALI B.,
FARAJ N., AMRAOUI A., ZAGHLOUL K.

ABSTRACT

L'atrophie gyrée est une hérédodégénérescence chorio-rétinienne rare.

Nous rapportons le cas d'un adolescent âgé de 14 ans qui a présenté une baisse progressive de l'acuité visuelle réduite à la perception de la lumière, avec cataracte blanche bilatérale. L'examen post-opératoire du FO a objectivé des zones d'atrophie chorio-rétinienne occupant la moyenne périphérie rétinienne des deux yeux. Le dosage de l'ornithinémie a montré un taux élevé. L'enquête familiale a retrouvé un aspect similaire du FO chez deux jeunes frères.

L'atrophie gyrée chorio-rétinienne est une maladie métabolique systémique à manifestation essentiellement oculaire. L'hyperornithinémie est pathognomonique. Les traitements d'avenir reposeraient sur la thérapie génique.

MOT-CLÉS

Atrophie gyrée, rétine, choroïde

.....

Submitted: 06-04-09

Accepted: 10-09-09

INTRODUCTION

L'atrophie gyrée est une dystrophie chorio-rétinienne de transmission autosomique récessive (1). Elle est une des rares dégénérescences chorio-rétiniennes associées à une anomalie métabolique générale déterminée, consistant en un déficit congénital en ornithine amino-transférase (OAT), une enzyme mitochondriale. Son mécanisme pathogénique reste mal élucidé (2). Ses manifestations oculaires, d'évolution lente, progressive et de découverte souvent tardive, dominent le tableau clinique et sont souvent révélatrices. A travers le cas d'une famille de trois frères atteints, suivis au service d'Ophthalmologie pédiatrique de l'hôpital 20 Août de Casablanca, nous discutons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques et évolutives de cette affection.

OBSERVATIONS

Nous rapportons le cas d'une famille de quatre enfants issus d'un mariage consanguin au premier degré. Notre premier patient K.A âgé de 14 ans s'est présenté à la consultation d'Ophthalmologie pour une héméralopie associée à une baisse de l'acuité visuelle apparue progressivement depuis plusieurs années, d'aggravation brutale au dernier trimestre. L'examen initial a retrouvé une acuité visuelle limitée à la perception lumineuse aux deux yeux, avec une cataracte blanche bilatérale rendant l'examen du fond d'œil impossible. L'examen échographique du segment postérieur s'étant révélé normal, une cure bilatérale de cataracte avec implantation d'un cristallin artificiel a été réalisée. L'examen postopératoire du fond d'œil a objectivé des zones arrondies d'atrophie cho-

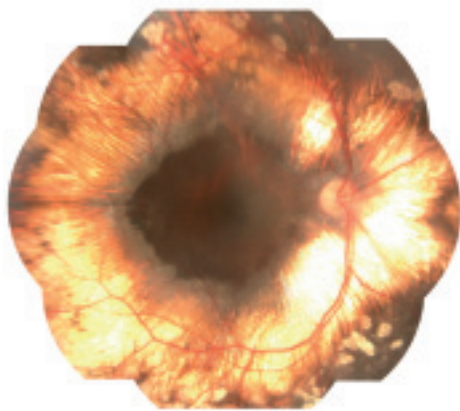
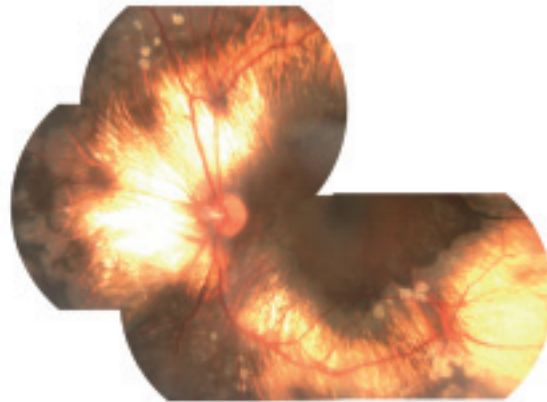


Fig. 1: FO du premier patient (âgé de 14 ans).

riorétinienne, confluentes, occupant la moyenne périphérie rétinienne ODG (fig.1). L'acuité visuelle corrigée a été chiffrée à 3/10 ODG. L'ERG s'est révélé fortement pathologique aux deux yeux. L'ERG photopique n'enregistrait qu'une faible réponse bilatérale au blanc, de faible amplitude. Les composantes scotopiques étaient abolies quelque soit le mode de stimulation aux deux yeux. L'angiographie à la fluorescéine a retrouvé des plages diffuses d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire. Le dosage de l'ornithine plasmatique a révélé un taux élevé à $170 \mu\text{mol/l}$ pour des valeurs normales de $75 \pm 15 \mu\text{mol/l}$. Une enquête familiale a retrouvé une notion d'héméralopie avec une baisse progressive de l'acuité visuelle chez les deux jeunes frères de 12 et de 6 ans. L'examen des ces deux derniers a retrouvé une acuité visuelle pour le plus âgé de 5/10 ODG et de 7/10 OD et 10/10 OG pour le plus jeune, avec un aspect caractéristique du fond d'œil à savoir une atrophie chorio-rétinienne à l'emporte pièce épargnant la macula (fig. 2 et 3). L'ERG et le dosage de l'ornithinémie n'ont pu être réalisés dans ces deux derniers cas faute de moyens financiers. L'examen des parents et de la sœur aînée s'est révélé sans particularité.

Une diète protéique pauvre en arginine a été prescrite en collaboration avec le nutritionniste ainsi qu'un supplément journalier de vitamine B6 à raison de 300 mg/j.

Après un recul de six mois, l'examen a retrouvé une stabilisation de l'acuité visuelle et des



lésions du fond d'œil chez les trois jeunes patients.

DISCUSSION

L'AG a été décrite pour la première fois par Cutler en 1895 (3). Fuchs (4) en 1896 lui a donné le nom d'atrophie gyrée, mais la première description ophtalmologique détaillée n'a été publiée qu'en 1974 (5). Une année plus tôt, Simell et Takki rapportaient l'association de l'atrophie gyrée chorio-rétinienne à une hyperornithinémie (6).

L'affection a été d'abord décrite dans la population finlandaise où une fréquence maximale de la maladie a été rapportée (1/50 000) (7), pour être ensuite rapportée dans d'autres pays du monde. Une revue réalisée en 2001 par Valle et Simell a noté plus de 150 cas biochimiquement documentés, dont le tiers était d'origine finlandaise (8).

L'AG est transmise sur un mode autosomique récessif, comme le suggère l'existence d'une consanguinité des parents dans 50 % des cas dans une étude réalisée par Hayasaka et coll (9).

Deux régions susceptibles de coder pour la synthèse de l'ornithine aminotransférase (OAT), dont le déficit a pour conséquence une hyperornithémie, ont été identifiées, d'une part sur le chromosome 10 (10q26) (10) et d'autre part sur le chromosome X (10,11). La reconnaissance de multiples mutations (plus de 60) a pu être corrélée à l'activité enzymatique résiduel-

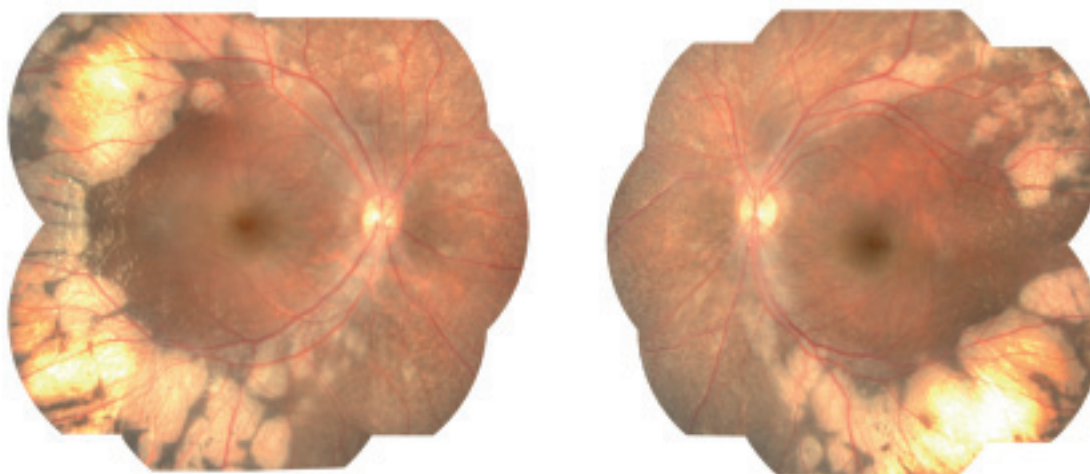


Fig. 2: FO du second patient (âgé de 12 ans).

le et à l'hétérogénéité évolutive de la maladie (12). En effet, un génotype déterminé s'associe à un phénotype particulier, ce qui explique l'existence de niveaux de réponse différents à certaines thérapeutiques (13,14).

Les manifestations systémiques de cette pathologie incluent des cheveux rares et fins, un retard mental associé à une atrophie cérébrale diffuse et des anomalies électroencéphalographiques (15), une atteinte musculaire avec anomalies électromyographiques représentées par une atrophie de type II des fibres musculaires et des agrégats tubulaires en microscopie électronique (15, 16,17). Cliniquement, ces anomalies sont le plus souvent minimales ou absentes. Des anomalies thyroïdiennes à type d'hypo ou d'hyperthyroïdie ont été rapportées comme étant plus fréquentes, en cas d'atrophie gyrée, que dans la population générale (18).

L'atteinte oculaire est constante. Les premiers symptômes sont aspécifiques et se déclarent au cours de la deuxième ou de la troisième décennie (17). Une baisse de l'acuité visuelle avec héméralopie, myopie et limitation du champ visuel en constituent les principaux motifs de consultation (19). L'examen du fond d'œil révèle généralement des lésions bilatérales et typiques sous formes de plages festonnées d'atrophie chorioretinienne, initialement situées en moyenne périphérie rétinienne et entourées de mottes pigmentées (17,20). Ces plages confluent progressivement sous la forme d'une "guirlande circonférentielle" qui gagne progressivement

la périphérie rétinienne et le pôle postérieur (7,21). Une classification en quatre stades évolutifs a été proposée (22):

- Stade I : zones atrophiques rondes séparées au niveau de la moyenne périphérie rétinienne,
- Stade II : zones d'atrophie fusionnées s'approchant du pôle postérieur,
- Stade III : large zone de dégénérescence autour de la papille,
- Stade IV: atrophie de tout le pôle postérieur à l'exception de la macula.

Myopie, cataracte sous capsulaire postérieure et opacités vitréennes peuvent également être présentes (7,20). A un stade avancé, l'atrophie gyrée peut se compliquer d'une atteinte maculaire à type d'atrophie ou d'œdème maculaire cystoïde (23). Une néovascularisation choroïdienne avec hémorragie intravitréenne a également été rapportée (8).

Un diagnostic précoce n'est possible que par un examen systématique du fond d'œil chez les patients à risque de développer l'affection. Ailleurs, l'anomalie est le plus souvent découverte tardivement lors de la réalisation d'un examen ophtalmologique pour une anomalie oculaire associée aux lésions dégénératives chorioretiniennes (24).

L'association d'un tableau clinique caractéristique et d'une hyperornithinémie permet de poser le diagnostic d'atrophie gyrée (24). Les taux plasmatiques et urinaires d'ornithine, mesurés par chromatographie, sont constamment éle-

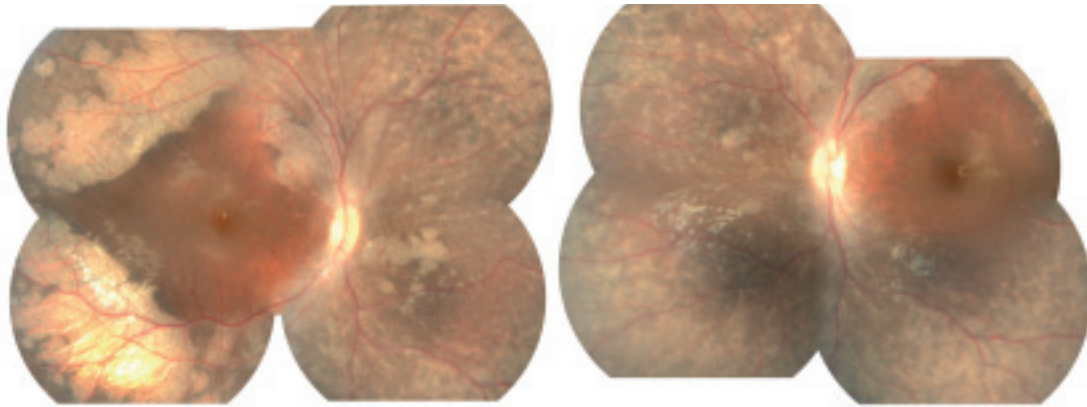


Fig. 3: FO du troisième patient (âgé de 6 ans).

vés. L'hyperornithinémie est pathognomonique (17).

Les examens du champ visuel révèlent un rétrécissement progressif. L'ERG est sévèrement affecté et peut devenir précocement indétectable (13,22). Il existe des anomalies de l'EOG et de l'adaptation scotopique (20). L'examen angiographique retrouve une hyperfluorescence linéaire aux bords des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire.

Le principal diagnostic différentiel est représenté par la choroidérémie qui est aisément écartée après dosage de l'ornithine. La myopie forte et certaines rétinites pigmentaires peuvent également prêter à confusion.

L'évolution se fait habituellement lentement vers une baisse invalidante de l'acuité visuelle et la cécité vers la quatrième-cinquième décennie (6,7).

De nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été avancées. Parmi celles-ci, la possibilité d'une toxicité rétinienne directe de l'ornithine, qui serait responsable d'altérations métaboliques au niveau de l'épithélium pigmentaire (22). Un déficit en créatine et en énergie stockée pourrait également être incriminé, de même qu'une anomalie du métabolisme de la proline (25).

La majorité des essais thérapeutiques à ce jour reposent sur deux principes. En premier lieu, la stimulation de l'activité résiduelle de l'OAT par l'administration de doses quotidiennes de pyridoxine ou vitamine B6 (13, 14, 19). En effet, la pyridoxine phosphate est un cofacteur de l'OAT et théoriquement son adjonction devrait aboutir à la réduction du taux d'ornithine plas-

matique. La dose quotidienne est encore discutée (entre 20 et 600 mg) (18). Même si elle n'arrête pas la progression des lésions, l'administration de vitamine B6 peut entraîner une amélioration de la fonction visuelle chez certains patients allant de pair avec une régression des altérations électrorétinographiques (26). D'autres essais thérapeutiques ont pour objectif la correction de l'hyperornithinémie par un régime pauvre en arginine (26,27) et riche en créatine (28). Un arrêt de progression des lésions chorioretiniennes peut survenir si le régime est initié à un âge précoce (29). Toutefois, ces régimes sont extrêmement astreignants et leurs résultats sur la fonction visuelle sont le plus souvent décevants (3,21).

Un supplément en proline éventuellement en association avec de la vitamine B6 pourrait également induire un arrêt de progression des lésions chorioretiniennes (5). Giordano et coll. (29) ont proposé un supplément en lysine, sans qu'une amélioration de l'acuité visuelle n'ait été cependant décrite.

L'avenir thérapeutique repose certainement sur la thérapie génique susceptible d'induire la production de l'enzyme déficiente au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire (30,31).

CONCLUSION

L'AG chorioretinienne est une affection métabolique héréditaire rare. L'atteinte oculaire est constante. Elle constitue le motif de consultation le plus fréquent et met en jeu le pronostic visuel. La prise en charge ophtalmologique est

primordiale pour ce qui concerne les différentes complications, ainsi que l'utilisation des thérapeutiques disponibles, bien qu'elles soient limitées, pour tenter de stabiliser les lésions ou du moins de ralentir leur évolution. Un conseil génétique s'impose, prenant en compte l'hétérogénéité clinique, génétique et moléculaire de la maladie, dans l'attente d'une thérapie génique.

REFERENCES

- (1) HEINÄNEN K., NÄNTÖ-SALONEN K., LEINO L., PULKKI K., HEINONEN O., VALLE D., SIMELL O. – Gyrate atrophy of the choroid and retina: lymphocyte ornithine-delta aminotransferase activity in different mutations and carriers. *Pediatr Res*, 1998; 44:381-5.
- (2) HAYASAKA S., SAITO T., NAKAJIMA H., TAKAHASHI O., MIZUNO K., TADA K. – Clinical trials of vitamin B6 and proline supplementation for gyrate atrophy of the choroid and retina. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69; 283-290.
- (3) CUTLER C. W. – Drei ungewöhnliche Fälle von Retinochoroideal degeneration. *Arch Augenheilkd*, 1895; 30: 117-122.
- (4) FUCHS E. – Ueber zwei der retinitis pigmentosa verwandte krankheiten (retinitis punctata albescens und atrophia gyrata choroideae und retinae). *Arch Augenheilkd*, 1896; 32: 111-6.
- (5) TAKKI K. – Gyrate atrophy of the choroid and retina associated with hyperornithinaemia. *Br J Ophthalmol*, 1974; 58: 3-23.
- (6) SIMELL O., TAKKI K. – Raised plasma-ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet*, 1973; 1: 1031-3.
- (7) TAKKI K.K., MILTON RC. – The natural history of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology*, 1981; 88:292-301.
- (8) VALLE D., SIMELL O. – The hyperornithinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS., editor. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 1875-95.
- (9) HAYASAKA S., SHIONO T., MIZUNO K., SASAYAMA C., AKIYA S., TANAKA Y., HAYAKAWA M., MIYAKE Y., OHBA N. – Gyrate atrophy of the choroid and retina: 15 Japanese patients. *Br.J.Ophthalmol* 1986; 70; 612-614.
- (10) BARETT D.J., BATEMAN J.B., SPARKES R.S., MOHANDAS T., KLISAK I., INANA G. – Chromosomal localisation of human ornithine aminotransferase gene sequences to 10q26 and Xp11.2. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 1987; 28:1037-42.
- (11) ZINTZ C.B., INANA G. – Analysis of the human ornithine aminotransferase gene family. *Exp Eye Res*, 1990; 50:759-70.
- (12) RAMESH V., GUSELLA J.F., SHIH VE. – Molecular pathology of gyrate atrophy of the choroid and retina due to ornithine aminotransferase deficiency. *Mol Biol Med*, 1991; 8:81-93.
- (13) HAYASAKA S., SAITO T., NAKAJIMA H., TAKAKU Y., SHIONO T., MIZUNO K., OHMURA K., TADA K. – Gyrate atrophy with hyperornithinemia: different types of responsiveness to vitamin B6. *Br J Ophthalmol*, 1981; 65: 478-83.
- (14) KAISER-KUPFER M.I., VALLE D., BRON AJ. – Clinical and biochemical heterogeneity in gyrate atrophy. *Am J Ophthalmol*, 1980; 89: 219-22.
- (15) KAISER-KUPFER M.I., KUWABARA T., ASKANAS V., BRODY L., TAKKI K., DVORETZKY I., ENGEL WK. – Systemic manifestations of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology*, 1981; 88: 302-6.
- (16) SIPILA I., SIMELL O., RAPOLA J., SAINIO K., TUUTERI L. – Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinaemia, tubular aggregates and type 2 fibre atrophy in muscle. *Neurology*, 1979; 29: 996-1005.
- (17) FLEURY M., BARBIER R., ZIEGLER F., MOHR M., CARON O., DOLLFUS H., TRANCHANT C., WARTER JM. – Myopathy with tubular aggregates and gyrate atrophy of the choroid and retina due to hyperornithinaemia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2007; 78: 656-657.
- (18) WHITCUP S.M., IWATA F., PODGOR M.J., VALLE D., SRAN P.K., KAISER-KUPFER MI. – Association of thyroid disease with retinitis pigmentosa and gyrate atrophy. *Am J Ophthalmol*, 1996; 122:903-5.
- (19) JAVADZADEH A., GHARABAGHI D. – Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia responsive to vitamin B6: a case report. *J Med Case Reports*, 2007; 1: 27.
- (20) DOUGLAS E.P. – Hyperprolinaemia and gyrate atrophy of the choroid and retina in members of the same family. *Br.J.Ophthalmol*, 1985 69; 588-592.
- (21) KAISER-KUPFER M.I., CARUSO R.C., VALLE D. – Gyrate atrophy of the choroid and retina: further experience with long-term reduction of ornithine levels in children. *Arch Ophthalmol*, 2002; 120:146-53.
- (22) RAITTA C., CARLSON S., VANNAS-SULONEN K. – Gyrate atrophy of the choroid and retina: ERG of the neural retina and the pigment epithelium. *Br.J.Ophthalmol*, 1990; 74; 363-367.

- (23) OLIVEIRA T.L., ANDRADE R.E., MUCCIOLI C., SALLUM J., BELFORT R JR. – Cystoid macular edema in gyrate atrophy of the choroid and retina: a fluorescein angiography and optical coherence tomography evaluation. *Am J Ophthalmol*, 2005 Jul; 140:147-9.
- (24) FRANCOIS J. – Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina. *Ophthalmologica*, 1979; 178: 311-20.
- (25) TADA K., SAITO T., HAYASAKA S., MIZUNO K. – Hyperornithinaemia with gyrate atrophy: pathophysiology and treatment. *Inher Metab Dis*, 1983; 6 (suppl 2): 105-6.
- (26) KAISER-KUPFER M.I., DE MONASTERIO F., VALLE D., WALSER M., BRUSILOV SW. – Visual results of a long-term trial of a low-arginine diet in gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology*, 1981; 88: 307-10.
- (27) KAISER-KUPFER M.I., CARUSO R.C., VALLE D., REED GF. – Use of an arginine-restricted diet to slow progression of visual loss in patients with gyrate atrophy. *Arch Ophthalmol*, 2004; 122: 982-4.
- (28) SIPILÄ I., RAPOLA J., SIMELL O., VANNAS. – Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. *N Engl J Med*, 1981; 304: 867-70.
- (29) GIORDANO C., DE SANTO N.G., PLUVIO M., SANTINELLI R., STOPPOLONI G. – Lysine in treatment of hyperornithinemia. *Nephron*, 1978; 22: 97-106.
- (30) SULLIVAN D.M., CHUNG D.C., ANGLADE E., NUSSENBLATT RB. – Adenovirus mediated gene transfer of ornithine aminotransferase in cultured human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 1996;37: 766-74.
- (31) SHARMA R.K., ETHINGER B. – Management of hereditary retinal degenerations: Present status and future directions. *Surv Ophthalmol*, 1999; 43:427-44.

.....

Correspondance et tirés-à-part:
Dr G. Lahlou
Hôpital 20 Août
Ophtalmologie pédiatrique
Rue Iahcen Arjoun
Casablanca
MAROCCO
E-mail adress: ghizlahlou@gmail.com