

Cistoidni edem makule kod giratne atrofije žilnice i mrežnice u sklopu hiperornitinemije – prikaz slučaja

Cystoid macular edema in gyrate atrophy of choroid and retina associated with hyperornithinemia – case report

Martina Galiot Delić*, Jelena Juri Mandić, Tomislav Jukić, Sanja Perić, Zlatko Juratovac, Petra Kristina Ivkić

KBC Zagreb, Sveučilište u Zagrebu,
Medicinski fakultet u Zagrebu, Zagreb

Sažetak: Cilj: Cilj rada je prikazati klinički tijek, dijagnostiku i liječenje šestgodišnje djevojčice s giratnom atrofijom i obostranim cistoidnim edemom makule. **Prikaz slučaja:** U četverogodišnje djevojčice tijekom sistematskog pregleda nađeni su slabija vidna oštrina i konvergentni strabizam. Nakon dvogodišnjeg liječenja slabovidnosti primjećuje se obostrani makularni edem te se dijete upućuje na daljnju obradu na Kliniku za oftalmologiju. Djevojčica je tada imala vidnu oštrinu 0.15 na oba oka, obostrani edem makule i ovalne zone korioretinalne atrofije na periferiji mrežnice. Uvedena je antiedematозна terapija. Učinjena je cjelovita klinička i laboratorijska obrada i u plazmi nađena visoka koncentracija ornitina, te je postavljena dijagnoza giratne atrofije (GA) korioretine. U terapiju je uveden piridoksin (vitamin B₆). Po terapiji je došlo do neznatnog smanjenja koncentracije ornitina u plazmi te je uvedena i prehrana s ograničenim unosom proteina kojom se također nije postigao željeni učinak. Naposljetku je uz navedeno započeto liječenje aminokiselinom L-lizinom. Kombinacija navedenih terapijskih mjera dovela je do značajnog smanjenja koncentracije ornitina u plazmi, koja je smanjena na oko trećinu u odnosu na koncentracije prije početka liječenja. Uz laboratorijske pokazatelje bolje kontrole bolesti zamiječeno je prolazno kliničko poboljšanje, smanjenje makularnog edema, ali se progresija perifernih atrofičnih lezija nije zaustavila. **Zaključak:** Cistoidni edem makule u pacijenata s giratnom atrofijom praćen je oslabljenom vidnom oštrinom. Unatoč intenzivnom liječenju edem makule perzistira te je vidljiva daljnja progresija atrofičnih žarišta na periferiji fundusa. Smanjenje koncentracija ornitina u plazmi bitan je preduvjet za usporenje progresije bolesti i odgađanje trajnog gubitka vidne funkcije.

Ključne riječi: cistoidni edem makule; giratna atrofija; ornitin aminotransferaza

Abstract: Aim: The aim is to present the clinical course, diagnostics and treatment of six-year-old girl with gyrate atrophy and bilateral cystoid macular edema. **Case report:** Four-year old girl was found with low vision and convergent strabismus in a systematic medical examination. After two years of the amblyopia treatment bilateral macular edema was detected and the child was referred to The Department of Ophthalmology. She presented with the both eyes best corrected visual acuity 0.15, bilateral cystoid macular edema and peripheral, oval zones of chorioretinal atrophy. Antiedematous therapy was administered. Clinical work-up revealed extremely high plasma concentrations of ornithine and the diagnosis of gyrate atrophy (GA) of the chorioretina due to the lack of mitochondrial enzyme ornithine aminotransferase was established. The therapy with pyridoxine (vitamin B₆) was started. This treatment led to slight reduction of serum ornithine concentrations; hence, low-protein diet was introduced, but decrease of ornithine concentrations was still insufficient. Therefore, the treatment with amino acid L-lysine was introduced in the therapy. Plasma ornithine concentrations successfully decreased to almost one third of the initial concentration. There was a transient decrease of cystoid macular edema, but atrophic lesions of the peripheral fundus progressed. **Conclusion:** Cystoid macular edema in patients with gyrate atrophy was followed by impaired visual acuity. Despite the intensive treatment macular edema persisted and further progression of atrophic lesion on the fundus periphery was detected. The maintenance of low plasma ornithine levels is an essential prerequisite for slowing the development of the disease and postponing the permanent loss of visual function.

Key words: cystoid macular edema; gyrate atrophy; ornithine aminotransferase

***Dopisni autor:**

Martina Galiot Delić, dr. med.
KBC Zagreb, Sveučilište u Zagrebu,
Medicinski fakultet u Zagrebu
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: martinagaliot@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Giratna atrofija (engl. *gyrate atrophy*; GA) je autosomno recesivno nasljedna distrofija korioretine uzrokovana nedostatnom aktivnošću enzima ornitin aminotransferaze, koji je kodiran genom OAT (ornitin aminotransferaza) smještenim na kromosomu 10^{1,2}. Ranije je smatrano da je podtip koroidermije, ali je danas poznato da distrofija nastaje zbog toksičnog učinka visoke koncentracije ornitina u plazmi na žilnicu i retinalni pigmen-

Giratna atrofija nasljedna je distrofija korioretine uzrokovana nedostatnom aktivnošću enzima ornitin aminotransferaze. U opisanim pacijenata na periferiji mrežnice vidljive su hiperpigmentirane i atrofične zone retinalnog pigmentnog epitela i žilnice. U većine pacijenata već se tijekom prvog desetljeća života razvije noćna sljepoća, a daljnjom progresijom bolesti javlja se pad vidne oštine.

tni epitel (RPE)^{3,4}. Najviša prevalencija giratne atrofije je 1/50 000 u Finskoj, a u ostatku svijeta je oko 1/1,000.000. Zabilježena je nešto veća pojavnost bolesti u muškaraca nego u žena (15 : 11). Prema dosadašnjoj literaturi poznato je više od 150 pacijenata u svijetu od kojih je 1/3 iz područja Finske⁵. U opisanim pacijenata na periferiji mrežnice vidljive su hiperpigmentirane zone s fokalnim zonama atrofije RPE-a i žilnice. Nalaz hiperpigmentacije preostalog RPE-a pomaže u razlikovanju giratne atrofije od koroidermije. U ranoj fazi bolesti na fundusu se nalaze veće geografske zone atrofije žilnice i RPE-a. U većine se pacijenata već tijekom prvog desetljeća života razvije noćna sljepoća (engl. *nyctalopia*), a daljnjom progresijom bolesti javlja se gubitak perifernog vidnog polja te pad vidne oštine. Često je prisutna miopija, stražnja subkapsularna katarakta, cistoidni edem makule, ruptura makule i epiretinalna membrana. Pacijenti primijete postupno opadanje vidne funkcije oko desete godine života. Potpuna sljepoća obično nastupa oko četvrtog do sedmog desetljeća života.

Enzim ornitin aminotransferaza prisutan je u većini tkiva uključujući bubrege, tanko crijevo, jetru i retinu. Nađena je visoka aktivnost enzima u zoni RPE-a bliže fotoreceptorskom sloju retine. Većina

pacijenata, izuzevši gubitak vida, nema drugih simptoma, no neki mogu imati i ekstraokularne simptome i znakove bolesti. Tako novorođenčad s giratnom atrofijom može imati hiperamonijemiju s progresivnim neurološkim simptomima, uključujući konvulzije i poremećaj svijesti do kome⁶. Neonatalna hiperamonijemija povezana s giratnom atrofijom dobro i brzo reagira na liječenje ako se ono pravodobno započne te je ponovna pojava hiperamonijemijske krize nakon novorođenačke dobi rijetka. Giratna atrofija obično ne utječe na kognitivne sposobnosti, ali se u nekih opisuju neuroradiološke abnormalnosti. Pacijenti mogu imati i znakove zahvaćenosti perifernog živčanog sustava⁷. U nekih pacijenata javljaju se smetnje poput trnaca i bola u rukama i nogama, dok se u dijela pacijenata elektrofiziološkim postupcima mogu detektirati odstupanja, premda nemaju navedene simptome. Ornitin aminotransferaza je mitohondrijski enzim koji reverzibilno katalizira pretvorbu arginina i ornitina u glutamat. Ornitin je aminokiselina koja nastaje u ciklusu ureje, ključnom procesu za razgradnju suviška dušičnih spojeva (u obliku amonijaka) nastalih prilikom razgradnje proteina u tijelu. Ornitin također sudjeluje u nekoliko reakcija poticanja ravnoteže esencijalnih aminokiselina. Ornitin aminotransferaza katalizira pretvorbu ornitina u pirolin-5-karboksilat (P5C) koja se dalje pretvara u aminokiseline glutamat i prolin. Mutacije gena OAT dovode do smanjenja funkcionalne ornitin aminotransferaze. Nedostatak tog enzima usporava pretvorbu ornitina u P5C, a višak ornitina nakuplja se u krvi i tkivima. Nije potpuno jasno kako ove promjene utječu na razvoj giratne atrofije. Jedan od mogućih mehanizama je smanjeno stvaranje kreatina zbog suviška ornitina. Kreatin je spoj ključan za energetske metabolizam mišićnih i živčanih stanica jer njegov fosforilirani oblik služi kao brzo dostupni izvor fosfata za sintezu molekule adenozin trifosfata.

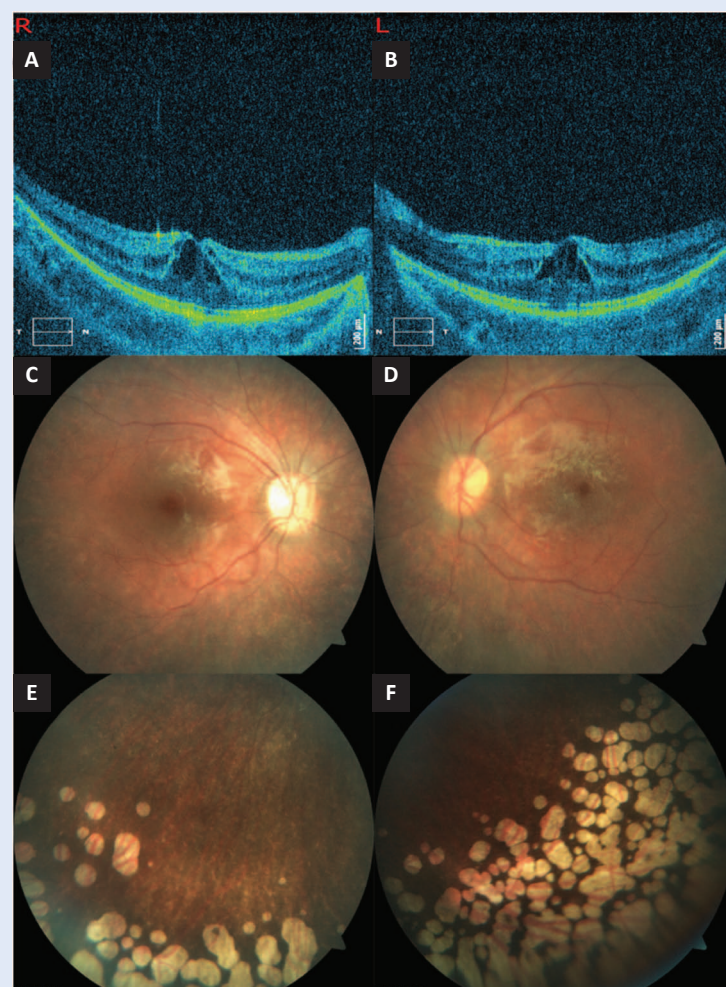
In vivo studije na mišjem modelu pokazale su rane patološke promjene u sloju RPE-a⁸. Navedene promjene uključuju edem i gubitak bazalnih nabora i apikalnih nastavaka RPE-a, edem stanica i, zahvaljujući fagocitozi, povećanje vanjskih membrana fotoreceptora. Gen OAT eksprimiran je u vanjskom sloju RPE-a i unutarnjem sloju fotoreceptora⁹. Tijek bolesti može se pokušati uspori-

ti ograničenjem unosa arginina, a time i proteina hranom, zbog čega pacijenti trebaju biti u skrbi pedijataru specijaliziranih za liječenje nasljednih metaboličkih bolesti^{10,11}. Terapija vitaminom B₆ (piridoksin) dovodi do sniženja koncentracije ornitina u plazmi u malog broja pacijenata s giratnom atrofijom. Za razliku od prehrane siromašne argininom, liječenje vitaminom B₆ dostupnije je i jednostavnije. Dugotrajno liječenje vitaminom B₆ trebalo bi se provoditi samo u pacijenata koji su pokazali zadovoljavajući odgovor na terapiju.

Cilj rada je prikazati klinički tijek, dijagnostiku i liječenje djevojčice s giratnom atrofijom i obostranim cistoidnim edemom makule.

PRIKAZ SLUČAJA

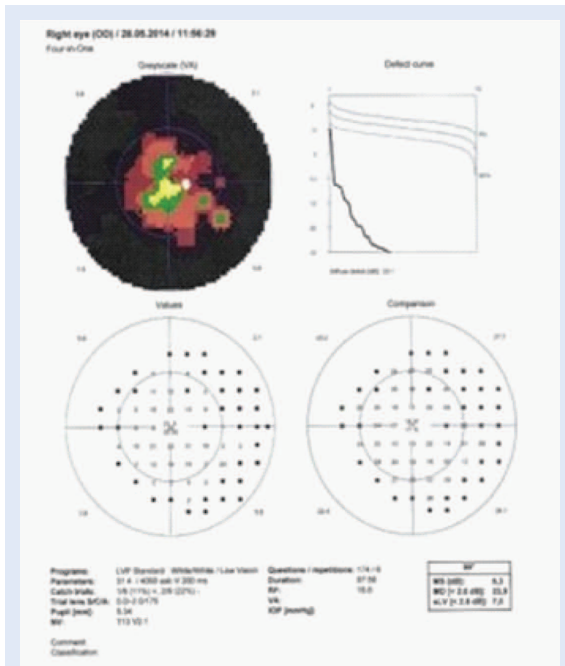
Pacijentica je od četvrte godine života bila pod kontrolom oftalmologa zbog slabovidnosti i strabizma. Vidna oštrina na oba oka bila je 0,15 te je pregledom očne pozadine uz optičku koherentnu tomografiju (engl. *optical coherent tomography*; OCT) makule primijećen obostrani cistoidni makularni edem. Na periferiji mrežnice nađene su multiple, ovalne, oštro ograničene atrofične zone (slika 1). Učinjena je kompletna oftalmološka dijagnostika koja je uključivala kliničke i laboratorijske testove. Na vidnom polju Octopus LVP (engl. *Octopus low vision periphery*) nađeno je potpuno koncentrično smanjenje retinalne osjetljivosti uz skotome te otočić vida centralno desno te skotome u donjem temporalnom i gornjem nazalnom dijelu mrežnice uz djelomično sačuvan centralni vid lijevo (slika 2 i slika 3). Nalaz multifokalne elektroretinografije (engl. *multifocal electroretinography*; mfERG) ukazao je na redukciju odgovora čunjića (slika 4). Učinjeni su serološki testovi te rendgen pluća koji su bili urednih nalaza. Pacijentica je liječena antiedematoznom terapijom koja je uključivala sistemske kortikosteroide i lokalnu terapiju inhibitorima karboanhidraze. Na navedeno liječenje postignuto je minimalno poboljšanje. Detektirana vidna oštrina bila je 0,20/0,15. Učinjena je i metabolička obrada te je nađena izrazito povišena koncentracija ornitina u serumu (1039 μmol/L; referentne vrijednosti: 20 – 155 μmol/L), zbog čega se posumnjalo na nedostatak mitohondrijskog enzima ornitin amino-transferaze, a dijagnoza je potvrđena nalazom



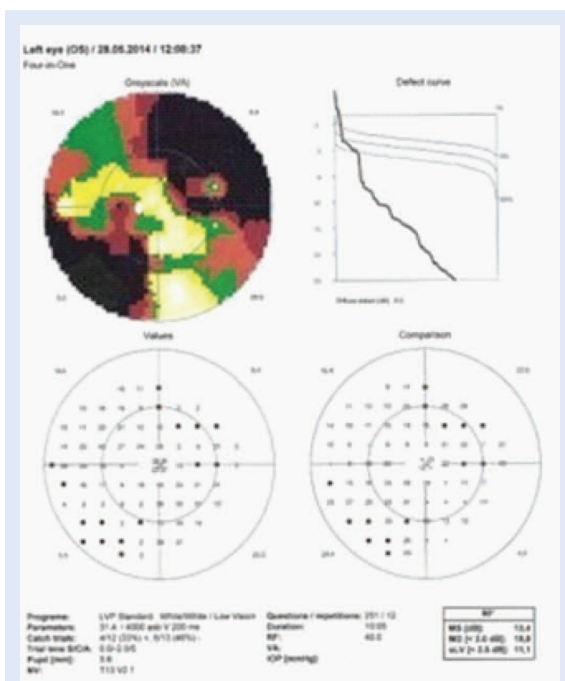
Slika 1. Optička koherentna tomografija: makularni edem desnog (A) i lijevog oka (B). Fotografija u boji makule desnog oka (C) i lijevog oka (D). Promjene giratne atrofije po periferiji fundusa oba oka (E i F)

homozigotne mutacije OAT gena. Po potvrdi dijagnoze započeta je terapija piridoksinom, kofaktorom OAT u dnevnoj dozi od 200 mg. Na ordiniranu terapiju vitaminom B₆ primijećeno je sniženje koncentracije ornitina (968 μmol/L). Daljnjom redukcijom unosa proteina prehranom (1 g/kg dnevno) koncentracija ornitina smanjuje se na 608 μmol/L. Najbolje korigirana vidna oštrina iznosila je 0,2/0,3, a nalazi OCT-a makule upućivali su na redukciju cistoidnog edema makule (slika 5). Nakon određenog vremena, unatoč smanjenju serumske koncentracije ornitina, dolazi do pogoršanja subjektivnih simptoma, vidna oštrina iznosi 0,2/0,15, a na OCT-u se nađu nova cistična proširenja u makuli. Stoga je u svrhu bolje kontrole bolesti i dodatnog sniženja koncentracije ornitina u plazmi, oko dvije i pol godine po

uvođenju niskoproteinske dijeta, u terapiju uveden L-lizin s ciljem da se smanji tubularna reapsorpcija ornitina i arginina. Navedenim terapijskim mjerama postiglo se dodatno smanjenje koncentracije ornitina u plazmi, no unatoč tomu prati se



Slika 2. Vidno polje Octopus 900 LVP (engl. *Octopus low vision periphery*) desnog oka



Slika 3. Vidno polje Octopus 900 LVP (engl. *Octopus low vision periphery*) lijevog oka

daljnja progresija perifernih lezija fundusa te varijabilno izražen cistoidni edem makule. Djevojčica je sada u dobi od nepunih 11 godina, uredno se razvija i nema nikakvih pridruženih neuroloških simptoma ni znakova bolesti. Pri posljednjem oftalmološkom pregledu makularni edem i dalje perzistira uz najbolje korigiranu vidnu oštrinu desno 0.3 a lijevo 0.4, te je koncentracija ornitina u plazmi reducirana na oko trećinu početne vrijednosti.

RASPRAVA

U svakodnevnom radu s djecom s poremećenom vidnom funkcijom često zaboravljamo na rijetke bolesti koji su mogući uzrok takvih stanja. Tako je naša pacijentica dvije godine liječena zbog slabovidnosti, bez primijećenih lezija na periferiji fundusa i edema makule. Refrakcijska anomalija (kratkovidnost i astigmatizam) i ortoptički pregled nisu objašnjavali razlog slabovidnosti i to je bio dodatni razlog da se napravi adekvatna obrada. Iako je četverogodišnje dijete ponekad nesuradljivo, ipak većina djece u toj dobi uredno komunicira i surađuje te se indirektnom oftalmoskopijom mogu zamijetiti promjene na fundusu. Optička koherentna tomografija je neinvazivna dijagnostička pretraga, koja je djeci često zabavna te se kod četverogodišnjaka može bez poteškoća napraviti. Tako su edem makule i promjene giratne atrofije kod naše pacijentice trebali biti ranije primijećeni, što bi pomoglo ranijem otkrivanju osnovne bolesti. Redukcija cistoidnog makularnog edema zamijećena je nakon uvođenja terapije vitaminom B₆ i redukcijom unosa proteina prehranom, ali je vidna oštrina bila tek neznatno bolja. Stanje vidne funkcije naše pacijentice koje se nije popravilo unatoč sniženju koncentracije ornitina u plazmi i smanjenju makularnog edema govori u prilog činjenici da biokemijski poremećaj onemogućava normalnu funkciju fotoreceptora. Ovu tvrdnju potvrđuje i mfERG. Tijekom daljnjeg praćenja, unatoč dodatnom sniženju koncentracije ornitina u plazmi, cistoidni makularni edem varira s pojavom cistoidnih prostora, debljina makule je varirala te stanje makule nije pratilo serumske koncentracije ornitina. U pacijenata koji su ranije opisivani u literaturi promjene u mfERG najčešće su prisutne već u ranoj fazi bolesti, uz slabi odgovor fotoreceptora, a kasnije se detektira potpuno ugašeni odgovor štapi-

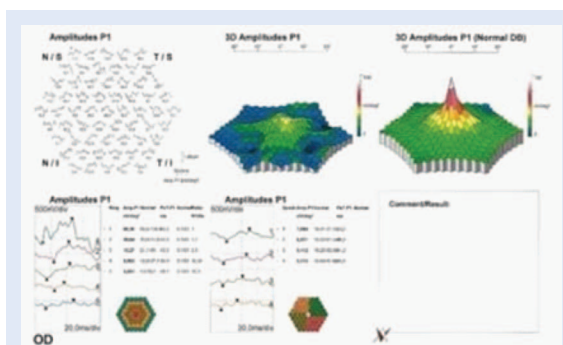
ća i čunjića. U literaturi se spominju i abnormalnosti u elektroencefalogramu (EEG), morfologiji mišića i kose i mitohondrijskoj strukturi stanica jetre. U nekih pacijenata prisutna je blaga mentalna retardacija i odgođen razvoj govora¹².

Kratkovidnost i smanjenje noćnog vida javlja se među prvim simptomima, najčešće do kraja prvog desetljeća života, što je zamijećeno i u naše pacijentice. Većina pacijenata s giratnom atrofijom inicijalno razvije kratkovidnost i smanjenje noćnog vida uz postepeno suženje vidnog polja sve do tunelskog vida, te na koncu potpunog gubitka vida oko četvrtog ili petog desetljeća života. Iako se suženje vidnog polja uglavnom opisuje oko drugog desetljeća života, našoj pacijentici smo već u dobi od 6 godina dijagnosticirali suženje vidnog polja.

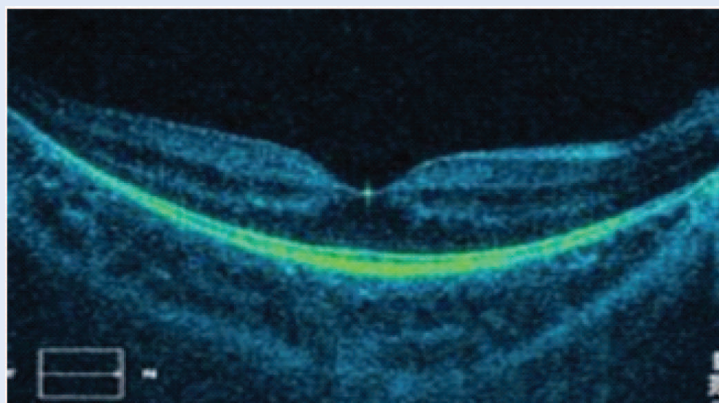
Oštro ograničene atrofične zone na retini jedan je od najranijih dijagnostičkih znakova. Naša pacijentica je u dobi od 6 godina imala promjene po periferiji retine koje su bile manjeg promjera i većina lezija nije konfluirala. Starenjem djeteta zamijećeno je da promjene postaju veće, više konfluiraju i šire se više prema centralnom području fundusa. Gotovo svi pacijenti iz nepoznatog razloga razviju subkapsularnu kataraktu do kraja drugog desetljeća života¹³. Do sada u naše pacijentice nismo primijetili zamućenja u leći.

Točan mehanizam korioretinalne degeneracije i gubitka vidne funkcije je i dalje nepoznat, ali se pretpostavlja da je najvjerojatnije posljedica toksičnog efekta ornitina ili jednog od njegovih metabolita.

Diferencijalno dijagnostički važno je razlikovati giratnu atrofiju od pigmentozne retinopatije (engl. *retinopathia pigmentosa*; RP), jer se liječenje uvelike razlikuje. RP spada u grupu nasljednih poremećaja zbog kojih abnormalnosti u fotoreceptorskom sloju mrežnice vode do progresivnog gubitka vida. Simptomi, kao i kod GA-a, uključuju noćnu sljepoću. Glavni način razlikovanja ove dvije bolesti su nalaz na fundusu i povišene koncentracije ornitina u plazmi. Kod RP-a RPE hiperpigmentacije su u obliku „nakupina košćica“, naglašen je refleks arteriola i bljedilo glave vidnog živca. GA pak ima oštro ograničene zone korioretinalne atrofije na periferiji. Drugi prirodni poremećaj u ciklusu ureje u kojem se također nađu visoke koncentracije ornitina u plazmi je hiperornitinemija-hiperamoniemija-homocitrullin-



Slika 4. Multifokalni elektroretinogram pokazuje reducirani odgovor čunjića



Slika 5. Optička koherentna tomografija: redukcija edema makule nakon terapije vitaminom B6 i dijetetskim mjerama

nemija (engl. *hyperornithinemia-hyperammone-mia-homocitrullinuria syndrome*; HHH syndrome)¹⁴. Uzrokovan je patogenim mutacijama gena SL-C25A15 koji kodira transporter ornitina preko mitohondrijske membrane. Do sada je opisano preko 100 pacijenata, a bolest se može očitovati akutno hiperamonijemijom u novorođenačko doba i/ili kroničnim neurološkim problemima i znakovima hepatopatije u kasnijim životnim razdobljima. Premda se u pacijenata sa sindromom HHH-a rijetko opisuju korioretinalne promjene, oni također mogu razviti korioretinalnu atrofiju.

Kako je patogeneza nastanka korioretinalne degeneracije u GA-a još uvijek nejasna, liječenje je usmjereno na smanjenje koncentracije ornitina u tkivima. Oko 5 % pacijenata odgovori na terapiju farmakološkim dozama vitaminom B₆ te se u svih pacijenata preporučuje inicijalno provesti liječenje vitaminom B₆, a potom se pacijenti grupiraju u skupinu onih s dobrim ili lošim odgovorom na

terapiju. U pacijenata koji ne odgovore dobro na liječenje može se provoditi niskoproteinska dijeta s ciljem smanjenja unosa arginina hranom i/ili dodatak L-lizina koji smanjuje reapsorpciju ornitina i arginina u bubrezima.

Cistoidni edem makule može se naći u pacijenata s giratnom atrofijom, nasljednim poremećajem u metabolizmu ornitina. Rano postavljanje dijagnoze i pravovremeno liječenje piridoksinom, prehranom siromašnom proteinima, uz dodatak L-lizina te lokalnu antiedematoznu terapiju, može dovesti do privremene redukcije edema i djelomičnog poboljšanja vidne funkcije.

Prema podacima objavljenim u literaturi u liječenih pacijenata je odgođena progresija simptoma i dulje očuvana vidna funkcija¹⁵. S obzirom na to da je bolest nasljedna, nužno je provesti genetsko savjetovanje u obitelji i obradu braće i sestara s obzirom na to da su koncentracije ornitina povišene u predsimptomatskoj fazi bolesti. Danas još nemamo mogućnost efikasnog liječenja bolesti koja bi mogla sačuvati i obnoviti izgublenu vidnu funkciju, ali razvojem genske terapije otvara se mogućnost uzročnog liječenja GA-a¹⁶.

ZAKLJUČAK

Cistoidni edem makule može se naći u pacijenata s giratnom atrofijom, nasljednim poremećajem u metabolizmu ornitina. Rano postavljanje dijagnoze i pravovremeno liječenje piridoksinom, prehranom s ograničenim unosom proteina, dodatkom L-lizina te lokalnom antiedematoznom terapijom može dovesti do privremene redukcije edema i djelomičnog poboljšanja vidne funkcije. U naše pacijentice se unatoč liječenju i smanjenju koncentracije ornitina u plazmi zamjećuje daljnja progresija atrofičnih žarišta na periferiji retine te varijabilnost ekspresije makularnog edema, no za stvarnu procjenu učinka liječenja bit će potrebno dugotrajnije praćenje. Ovim prikazom htjeli smo upoznati stručnu javnost s ovim rijetkim oblikom nasljedne distrofije korioretine, jer je pravovremeno postavljanje dijagnoze i liječenje bolesti nužno za snižavanje koncentracije ornitina u plazmi koje može utjecati na usporavanje bolesti te tako odgoditi trajni gubitak vidne funkcije.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Mitchell GA, Brody C, Looney J, Steel G, Suchanek M, Dowling C et al. An initiator codon mutation in ornithine-delta-aminotransferase causing gyrate atrophy of the choroid and retina. *J Clin Invest* 1988;81:630-3.
- Ramesh V, Benoit LA, Crawford P, Harvey PT, Shows TB, Shih VE et al. The ornithine aminotransferase (OAT) locus: analysis of RFLPs in gyrate atrophy. *Am J Hum Genet* 1988;42:365-72.
- Takki KK, Milton RC. The natural history of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology* 1981;88:292-301.
- Rinaldi E, Stoppoloni GP, Savastano S, Russo S, Cotticelli L. Gyrate atrophy of choroid associated with hyperornithinemia: report of the first case in Italy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979;16:133-5.
- Valle D, Simell O. The hyperornithinemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th edition. New York: McGraw-Hill, 2001;1857-95. Cleary MA, Dorland L, de Koning TJ, Poll-The BT, Duran M, Mandell R et al. Ornithine aminotransferase deficiency: Diagnostic difficulties in neonatal presentation. *J Inher Metab Dis* 2005;28:673.
- Peltola KE, Jääskeläinen S, Heinonen OJ, Falck B, Näntö-Salonen K, Heinänen K et al. Peripheral nervous system in gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia. *Neurology* 2002;59:735-40.
- Wang T, Milam AH, Steel G, Valle D. A mouse model of gyrate atrophy of the choroid and retina. Early retinal pigment epithelium damage and progressive retinal degeneration. *J Clin Invest* 1996;97:2753-62.
- Hayasaka S, Shiono T, Takaku Y, Mizuno K. Ornithine ketoacid aminotransferase in the bovine eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:1457-60.
- Santinelli R, Costagliola C, Tolone C, D'Aloia A, D'Avanzo A, Prisco F et al. Low-protein diet and progression of retinal degeneration in gyrate atrophy of the choroid and retina: A twenty-six-year follow-up. *J Inher Metab Dis* 2004;27:187-96.
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, 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.
- Stoppoloni G, Prisco F, Santinelli R, Tolone C. Hyperornithinemia and gyrate atrophy of choroid and retina: report of a case. *Helv Paediatr Acta* 1978;33:429-33.
- Kaiser-Kupfer M, Kuwabara T, Uga S, Takki K, Valle D. Cataracts in gyrate atrophy: clinical and morphologic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:432-6.
- Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:29.
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. Long-term reduction of ornithine slows retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1539-48.
- Caruso RC, Nussenblatt RB, Csaky KG, Valle D, Kaiser-Kupfer MI. Assessment of visual function in patients with gyrate atrophy who are considered candidates for gene replacement. *Arch Ophthalmol* 2001;119:667-9.