

---

# LA TYROSINEMIE TYPE II. A PROPOS D'UN CAS

BENATIYA A.I.\* , BOUAYED M.A.\* ,  
TOUIZA E.\* , DAOUDI K.\* , BHALIL S.\* ,  
ELMESBAHI I.\* , TAHRI H.\*

---

## SUMMARY

Tyrosinemia type II or Richner-Hanhart syndrome is a rare hereditary disease characterized by the association of pseudoherpetic corneal ulcerations and palmoplantar hyperkeratosis. We report the case of a 12 year-old young man presenting a superficial punctate keratitis and a corneal dystrophy in both eyes, associated with a palmoplantar hyperkeratosis. The dosage of the serum level of tyrosine is meaningfully raised to 1236  $\mu\text{mol/l}$ . A dietary treatment restraining tyrosine and phenylalanine is started with favorable results after an evolution of 6 months. Tyrosinemia type II is an autosomal recessive disease, due to an enzymatic deficit in tyrosine aminotransferase. The diagnosis is based on the clinic and high level of serum and urinary tyrosine as well as of its urinary metabolites. This disease must be suspected in all cases of dendritic keratitis not reacting on the antiviral treatment, and more especially if it is associated with cutaneous lesions such as palmoplantar keratosis.

## RÉSUMÉ

La tyrosinémie de type II ou le syndrome de Richner-Hanhart est une affection héréditaire rare, caractérisée par des ulcérations cornéennes pseudoherpétiformes associées à une kératodermie palmo-plantaire. Nous rapportons le cas d'un jeune garçon âgé de 12 ans, qui présente une kératite ponctuée superficielle et une dystrophie cornéenne bilatérale, associées à une hyperkératose palmo-plantaire. Le dosage du taux sérique de tyrosine est significativement élevé à 1236  $\mu\text{mol/l}$ . Le traitement diététique restrictif en tyrosine et en phénylalanine est instau-

ré avec des résultats favorables après une évolution de 6 mois. La tyrosinémie type II est une affection autosomique récessive, due à un déficit enzymatique en tyrosine aminotransférase. Le diagnostic repose sur la clinique ainsi que sur le taux élevé de la tyrosinémie, la tyrosinurie et la présence de ses métabolites dans les urines. Cette affection doit être suspectée devant toute kératite dendritique ne répondant pas au traitement antiviral, à fortiori si elle s'accompagne d'une atteinte cutanée de type kératodermie palmo-plantaire.

## KEY WORDS

Cornea, keratitis, tyrosinemia.

## MOTS-CLÉS

cornée, kératite, tyrosinémie.

.....

\* Service d'Ophthalmologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc.

received: 16.02.05

accepted: 27.04.05

## INTRODUCTION

La tyrosinémie de type II ou le syndrome de Richner-Hanhart est une affection héréditaire rare, caractérisée par des ulcérations cornéennes pseudo-herpétiformes associées à une kératodermie palmo-plantaire. Elle est le résultat d'une hypertyrosinémie due à un déficit génétique en un enzyme hépatique nécessaire pour le catabolisme de la tyrosine: la tyrosine aminotransférase.

## DESCRIPTION DE NOTRE CAS

Nous rapportons le cas de l'enfant K.M, de sexe masculin, âgé de 12 ans, issu d'un mariage consanguin, qui présente depuis l'âge d'un an une baisse de l'acuité visuelle associée à des épisodes répétitifs, mais spontanément résolutifs, d'œil rouge douloureux avec larmoiement et photophobie. L'examen clinique montre au deux yeux une acuité visuelle réduite à "compter les doigts" à un mètre, une kératite ponctuée superficielle et une dystrophie cornéenne gênant l'examen du fond d'œil (figure 1).

Par ailleurs l'examen dermatologique montre une hyperkératose palmo-plantaire (fig. 2 et 3). Les tests neuro-psychologiques montrent un quotient intellectuel normal. Le dosage du taux plasmatique de tyrosine est significativement élevé à 1236  $\mu\text{mol/l}$  (normal: 23 - 69  $\mu\text{mol/l}$ ) Le diagnostic de tyrosinémie type II étant ainsi posé, un traitement diététique restrictif en tyrosine et en phénylalanine est instauré avec des résultats favorables après une évolution de 6 mois: acuité visuelle à 2/10 non améliorée après correction, éclaircissement de la cornée et diminution de la tyrosinémie à 453  $\mu\text{mol/l}$ .

## DISCUSSION

La tyrosinémie type II est une affection autosomique récessive associée - comme dans notre cas - à la consanguinité [3], et caractérisée par un désordre du métabolisme de la tyrosine suite à un déficit enzymatique en tyrosine aminotransférase. Sa fréquence est estimée à moins de 1/250.000 [8]. Richner [13] et Hanhart [5] ont été les premiers à identifier en un syndrome clinique distinct l'association d'une hyper-

kératose palmo-plantaire à une kératite, et Goldsmith [4] a associé ce syndrome oculo-cutané avec la tyrosinémie sous-jacente.

Le déficit enzymatique est dû à des mutations ponctuelles ou étendues du gène 10.9-kb détecté sur le chromosome 16 q 22 [6,9]. Une absence ou une diminution considérable de l'activité de la tyrosine aminotransférase entraîne une élévation du taux plasmatique et urinaire de la tyrosine ainsi que de ses métabolites urinaires: acide p-hydroxyphénylacétique, tyrosine N-acétyl et p-tyramine. Le dépôt intracellulaire de cristaux de tyrosine est responsable de la majorité des symptômes [12].

Il s'agit donc d'un syndrome oculo-cutané qui associe:

- des ulcérations cornéennes pseudo-dentritiques (75 % des cas) [8].
- une hyperkératose palmo-plantaire (80 % des cas) qui peut apparaître d'une façon concomitante ou non à l'atteinte oculaire [10, 11, 12].
- une participation du système nerveux central (absente chez notre patient) qui est très variable et peut inclure retard mental, nystagmus, tremblement, ataxie, et convulsions [7].

L'atteinte oculaire peut être inaugurale et se manifester, comme dans notre observation, par un épiphora, photophobie et blépharospasme. A l'examen clinique on retrouve des lésions cornéennes pseudo-dentritiques, habituellement bilatérales et fixant peu la fluorescéine et, plus rarement, des plaques cornéennes ou conjonctivales [8]. Chez notre malade on a retrouvé une kératite ponctuée superficielle associée à une dystrophie cornéenne. Les cultures bactériennes, virales et fongiques sont négatives.

Une élévation du taux sérique ou urinaire de la tyrosine accompagnant les signes cliniques typiques est généralement suffisante pour le diagnostic [2, 10]. Une biopsie hépatique est rarement indiquée.

Le diagnostic différentiel se fait avec les autres causes de kératites, plus particulièrement les kératites virales à herpès simplex. En effet celles-ci sont initialement traitées à tort dans 78% des cas présentant une tyrosinémie type II [8], d'autant plus que l'évolution du syndrome est marquée habituellement par des poussées et des rémissions spontanées, donnant l'illusion



*Fig 1.* Dystrophie de cornée bilatérale.



*Fig 2.* Hyperkératose palmaire.



Fig. 3 Hyperkératose plantaire.

d'une réponse clinique à la thérapie antivirale. La kératite du syndrome de Richner-Hanhart se différencie de la kératite virale herpétique par sa bilatéralité (< 5% des cas dans l'atteinte virale), le siège inféro-central des pseudo-dendrites avec absence d'ampoules terminales, l'exacerbation des symptômes avec un régime riche en protéines, et la persistance des lésions plus de 6 semaines en dépit d'une thérapie antivirale [8].

Le traitement repose sur une restriction alimentaire en tyrosine et en phénylalanine, qui permet, comme dans notre observation, une résolution rapide des lésions oculaires et cutanées, et une prévention à long terme du retard mental. Un suivi rigoureux est indispensable pour inciter le patient à suivre le régime diététique strict, ce qui évite les récurrences et prévient les troubles visuels et psychiques à long terme [1].

## CONCLUSION :

La tyrosinémie type II doit être suspectée devant toute kératite dendritique ne répondant pas au traitement antiviral, a fortiori si elle s'ac-

compagne d'une atteinte cutanée type kératodermie palmo-plantaire. Le diagnostic peut être confirmé par un taux élevé de tyrosine au niveau du sérum et des urines. Le dépistage chez les frères et soeurs est indiqué même en absence de signes cliniques. Le diagnostic précoce permet l'instauration d'une alimentation pauvre en tyrosine et en phénylalanine dès l'enfance, seule thérapie actuellement efficace permettant un développement intellectuel normal.

## RÉFÉRENCES :

- (1) BARR D.G., KIRK J.M., LAING S.C. – Outcome in tyrosinaemia type II. Arch Dis Child, 1991, 66: 1249-50.
- (2) BENOLDI D., ORSONI J.B., ALLEGRA F. – Tyrosinemia type II: a challenge for ophthalmologists and dermatologists. Pediatr Dermatol, 1997,14: 110-2.
- (3) CHITAYAT D., BALBUL A., HANI V., MAMER O.A., CLOW C., SCRIVER C.R. – Hereditary tyrosinaemia type II in a consanguineous Ashkenazi Jewish family. J Inher Metab Dis, 1992, 15: 198-203.
- (4) GOLDSMITH L.A., KANG E., BIENFANG D.C., JIMBOW K., GERALD P., BADEN H.P. – Tyro-

- sinemia with plantar and palmar keratosis and keratitis. *J. Pediatr.* 1973;83:798-805.
- (5) HANHART E. – Neue Sonderformer von Keratosis palmo-plantaris, u.a. eine regelmässig dominante mit systematisierten Lipomen, ferner 2 einfachrezessive mit Schwachsinn und z. T. mit Hornhaut Veränderungen des Auges (Ektodermalsyndrom). *Dermatologica.* 1947; 94: 286.
- (6) HUHN R., STOERMER H., KLINGELE B., BAUSCH E., FOIS A., FARNETANI M., DI ROCCO M., BOUE J., KIRK J.M., COLEMAN R., SCHERER G. – Novel and recurrent tyrosine aminotransferase gene mutations in tyrosinemia type II. *Hum Genet.* 1998;102: 305-313.
- (7) KATO M., SUZUKI N., KOEDA T. – A case of tyrosinemia type II with convulsion and EEG abnormality. *No To Hattatsu.* 1993; 25: 558-562.
- (8) MACSAI M.S., SCHWARTZ T.L., HINKLE D., HUMMEL M.B., MULHERN M.G., ROOTMAN D. – Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol;* 2001, 132: 522-7.
- (9) NATT E., KIDA K., ODIEVRE M., DI ROCCO M., SCHERER G. – Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene in tyrosinemia type II. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1992, 89: 9297-301.
- (10) PAIGE D.G., CLAYTON P, BOWRON A., HARPER J.I. – Richner-Hanhart syndrome oculocutaneous tyrosinaemia, tyrosinaemia type II. *J R Soc Med,* Dec 1992, 85: 759-60.
- (11) PODGLAJEN-WECXSTEEN O., DELAPORTE E., PIETTE F., LE FLOHIC X., BERGOEND H. – Oculocutaneous type II tyrosinosis. *Ann Dermatol Venereol,* 1993, 12:139-42.
- (12) RABINOWITZ L.G., WILLIAMS L.R., ANDERSON C.E., MAZUR A., KAPLAN P. – Painful keratoderma and photophobia: hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr,* 1995, 12: 266-9.
- (13) RICHNER H. – Hornhautaffektion bei Keratoma palmare et plantare hereditarium. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1938;100:580.
- .....
- Correspondance et tirés à part:*  
 Idriss Benatiya Andaloussi,  
 N° 3, rue Al Yamam, Avenue Nouakchoutt, Zohor I, Fès,  
 Maroc.  
 E-mail: cherdoc@hotmail.com