

LES ATTEINTES OCULAIRES ASSOCIEES A L'HYPERELASTICITE CUTANEE ET L'HYPERLAXITE LIGAMENTAIRE. A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS

SKIKER H*, IBRAHIMY W*, BOUTIMZINE N*,
LAGHMARI M*, BENHARBIT M*,
TNACHERI OUAZANI B*, DAOUDI R*.

SUMMARY

Connective tissues disorders are various and characterized by skin hyperelasticity, joint hypermobility and easy bruising. Ocular abnormalities predominate in type VI Ehlers-Danlos syndrome, Marfan disease, brittle cornea, Lobstein syndrome. We report three cases of patients with presumed Ehlers-Danlos syndrome. The diagnosis was clinical and could be confirmed by histological findings in two cases. We expose various ocular involvements in this syndrome and insist that biochemical tests are helpful to make the diagnosis.

KEY-WORDS

Skin hyperelasticity, joint hypermobility, Ehlers-Danlos syndrome, ocular abnormalities, Brittle cornea.

MOTS-CLES

Hyperélasticité cutanée, hyperlaxité ligamentaire, syndrome d'Ehlers-Danlos, anomalies oculaires, syndrome des cornées fragiles.

RÉSUMÉ

Les maladies du tissu conjonctif associant une hyperélasticité cutanée et une hyperlaxité ligamentaire sont nombreuses et sont représentées principalement par le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI, le syndrome des cornées fragiles, la maladie de Marfan et la maladie de Lobstein. Nous rapportons l'observation de trois enfants chez lesquels le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques et a pu être confirmé par l'histologie chez deux d'entre eux. A partir de ces trois cas cliniques, nous développerons les atteintes oculaires variées rencontrées au cours du syndrome d'Ehlers-Danlos et mettrons l'accent sur l'intérêt des tests biochimiques.

.....

* Service D'Ophtalmologie A. Hopital des Spécialités
RABAT (MAROC)

soumis: 2-10-07
accepte: 19-03-08

INTRODUCTION

Les maladies du tissu conjonctif associant une hyperélasticité cutanée et une hyperlaxité ligamentaire sont nombreuses et sont représentées principalement par le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI, le syndrome des cornées fragiles, la maladie de Marfan et la maladie de Lobstein. Les études génétiques et les tests biochimiques permettent de différencier ces affections les unes des autres. Nous rapportons l'observation de trois enfants chez lesquels le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques et a pu être confirmé par l'histologie chez deux d'entre eux.

CAS CLINIQUES

CAS CLINIQUE N°1

Le jeune K.S, âgé de trois ans, issu d'un mariage consanguin du 1^{er} degré, est admis en urgence en août 2003 dans un tableau de perforation cornéenne spontanée de l'œil droit. L'examen clinique révèle une large perte de substance cornéenne avec hernie de l'iris. L'affrontement des berges de la plaie se révélant impossible, l'enfant bénéficie d'une kératoplastie transfixiante avec plastie irienne à cet oeil et est placé sous traitement corticoïde pendant six mois. Six mois plus tard, il développe une cataracte compliquée pour laquelle une phacoexérèse en extracapsulaire et mise en place d'un implant dans le sac capsulaire est réalisée.

L'examen de l'œil gauche objective un kératocône de degré IV et un aspect de sclérotiques bleues (Figure1).

Malgré le traitement orthoptique basé sur une occlusion alternée bien conduite, l'acuité visuelle finale est restée limitée à 1/10 aux deux yeux avec une correction optimale de -8 x -3.25 axe 100° œil droit et de -16 x -7 axe 5° œil gauche. L'examen général a permis de mettre en évidence une hyperextensibilité cutanée de la paupière supérieure, ainsi qu'une hyperlaxité ligamentaire. Une biopsie cutanée est réalisée et permet de confirmer l'existence d'une élastopathie.

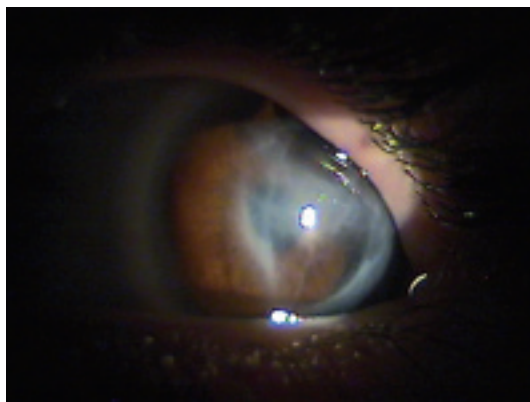


Figure 1: kératocône de degré IV: avec opacité cornéenne.

CAS CLINIQUE N°2

Agé de sept ans, le jeune K.S est le frère aîné du cas clinique décrit précédemment. Convoqué dans le cadre de l'enquête familiale, il présente à l'examen clinique un nystagmus pendulaire et un kératocône bilatéral de degré III confirmé par la topographie cornéenne (Figures 2 et 3). Son acuité visuelle est réduite à 2/10 à chaque œil avec une correction de -20,50 x -2,75 à 10° œil droit et de -18 x -6.75 à 175° œil gauche.

L'examen général de cet enfant objective par ailleurs une arachnodactylie associée à une hyperlaxité ligamentaire.

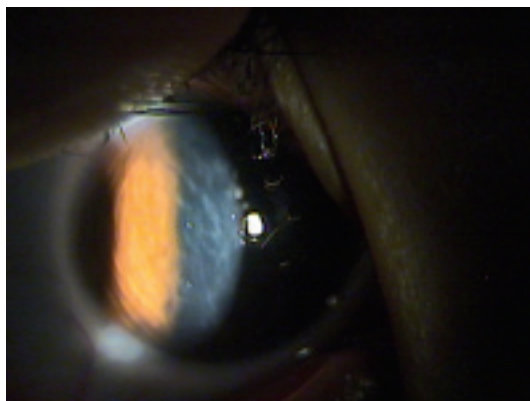


Figure 2: kératocône de degré III: amincissement cornéen et stries de Vogt.

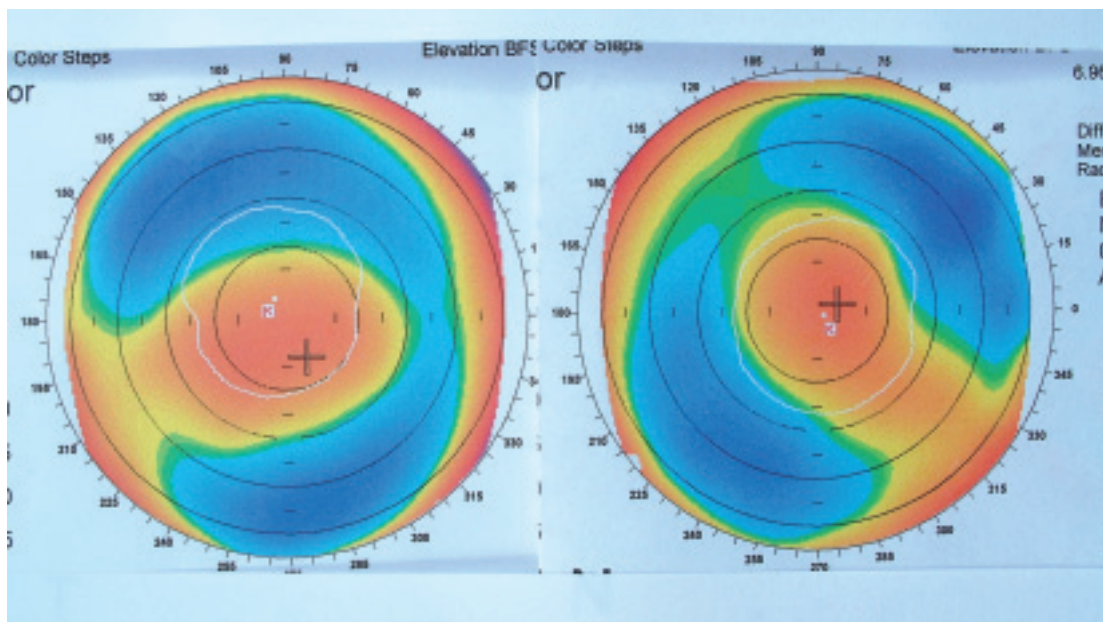


Figure 3: aspect du kératocône à la topographie cornéenne au niveau de l'œil droit et gauche.

CAS CLINIQUE N°3

Agé de 13 ans, N.O est un adolescent issu d'un mariage non consanguin qui nous est référé dans le cadre d'une chirurgie de cataracte aux deux yeux, totale à l'œil droit et principalement sous-capsulaire postérieure à l'œil gauche. L'examen ophtalmologique objective par ailleurs l'existence de sclérotiques bleues et d'un kératocône bilatéral de grade I. A partir de la coexistence d'une arachnodactylie, d'une hypotonie musculaire et d'une hyperlaxité ligamentaire, le diagnostic retenu fut celui d'un syndrome d'Ehlers-Danlos. Ce diagnostic n'a pu être confirmé par l'étude biochimique.

DISCUSSION

Le syndrome d'Ehlers-Danlos, encore appelé cutis elastica, constitue un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif. Il fut décrit pour la première fois en 1883 par Duhring qui rapporta l'observation d'un patient présentant les trois signes cardinaux de l'affection, à savoir une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité ligamentaire et une fragilité cutanée. Seize années plus tard, Ehlers décrivit, en plus de cette triade symptomatique, une nette

tendance à développer des hémorragies apparaissant au décours de traumatismes minimes. Plusieurs auteurs ont par la suite rapporté de nouvelles données sur ce syndrome dont la fréquence est estimée à 1 pour 5000 naissances (8, 10). Six types distincts ont pu être individualisés en fonction de la fréquence des signes cliniques cutanés, vasculaires, squelettiques ou oculaires (10).

L'atteinte mésenchymateuse du tissu élastique se manifeste sur le plan systémique par une hyperlaxité cutanée, pouvant donner dans les cas sévères, une souplesse de caoutchouc, une fragilité de la peau associée à une tendance aux hématomes apparaissant au moindre traumatisme et une mauvaise cicatrisation cutanée conduisant à la formation de cicatrices chéloïdes. L'hyperlaxité ligamentaire est variable. Parfois très importante, elle peut être responsable de luxations articulaires sévères.

L'atteinte oculaire réalise le type VI ou oculaire qui est très rare. De transmission autosomique récessive, ce type VI est secondaire à un déficit portant sur la lysyl-hydroxylase qui est une enzyme responsable des modifications post-traductionnelles s'effectuant sur les résidus lysine des pro-chaînes alpha du collagène, ainsi que de la cohésion et de la solidité des fibres

collagènes dans l'organisme (9). Le gène PLOD codant pour cette enzyme a été localisé sur le bras court du chromosome 1p36 sur lequel des mutations homozygotes ou hétérozygotes ont été mises en évidence (3,9).

Dans les trois observations que nous avons décrites, le syndrome d'Ehlers Danlos a été diagnostiqué principalement sur un faisceau d'arguments cliniques. Divers tests diagnostiques biochimiques basés sur l'absence ou la diminution de l'activité de la lysyl-hydroxylase dans les cultures de fibroblastes ont été mis au point, mais ils sont en pratique très coûteux et nécessitent des laboratoires spécialisés. L'étude moléculaire du gène PLOD réalisée à partir des villosités chorioniques est en outre exceptionnellement utilisée dans le diagnostic prénatal.

L'atteinte oculaire du syndrome d'Ehlers-Danlos est multiple. Au niveau de la sclère, elle se traduit par un amincissement scléral laissant apparaître le tissu uvéal sous-jacent et donnant un aspect de halo dans la région du limbe, d'où le terme de sclérotique bleue (1). Les altérations cornéennes font toute la gravité de cette affection et sont dominées par le kératocône responsable d'un astigmatisme myopique irrégulier et compliqué le cas échéant d'un hydrops cornéen laissant après résolution, des taies cornéennes invalidantes (3,1). L'amincissement cornéen important prédispose ces patients à un risque accru de perforation cornéenne qu'elle soit spontanée ou soit provoquée par un traumatisme minime (5,7). Sur le plan histopathologique, l'amincissement cornéen correspond de manière caractéristique, à une agénésie de la membrane de Bowman, à un amincissement du stroma cornéen associé à une désorganisation des lamelles de collagène et à une interruption de la membrane de Descemet (3).

Parmi les autres atteintes cornéennes rapportées dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, JA. Cameron et coll ont décrit chez deux d'une série de 11 patients porteurs d'un syndrome d'Ehlers-Danlos, une cornea plana avec sclérocornée périphérique chez l'un d'entre eux et une microcornée bilatérale chez le second (3). Dans le cas clinique décrit par M.A. May et coll, la patiente présentait à la fois un embryotoxon antérieur et un kératocône postérieur associé à une augmentation des rayons de courbure cornéens (7).

Une cataracte, qui était présente dans notre troisième observation, a été décrite dans la littérature en association avec le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV vasculaire. Il s'agissait pour Kostich et coll d'une cataracte pyramidale antérieure chez deux patients présentant un Ehlers-Danlos de ce type IV (6). Plusieurs cas de cataracte totale associée à une kératite ont été également décrits chez l'animal (2).

D'autres anomalies oculaires peuvent encore se rencontrer dans le syndrome d'Ehlers-Danlos. Parmi celles-ci, une ectopie cristallinienne secondaire à une dégénérescence des fibres zonulaires, un strabisme associé à un épicanthus secondaire à l'hypotonie musculaire, une dégénérescence du vitré, de la choroïde se manifestant sous la forme de stries angéoides, et un décollement de rétine associé à une dégénérescence maculaire (8).

Le diagnostic différentiel du syndrome d'Ehlers-Danlos se pose essentiellement avec le syndrome des cornées fragiles ou "Brittle cornea" qui est également une maladie du tissu conjonctif. Décrite par Al-Hussain et coll, cette entité associe une perforation cornéenne spontanée ou induite par un traumatisme minime, un kératocône, un kératoglobule, des sclérotiques bleues, une hyperélasticité cutanée isolée, (c'est-à-dire non associée à une fragilité excessive) et une hyperlaxité ligamentaire (1). Le gène responsable n'en a pas encore été identifié, la maladie étant considérée comme autosomique récessive. En raison de la grande similitude des signes cliniques observés dans la "Brittle cornea" et le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI, les deux pathologies sont souvent confondues et ne peuvent être différenciées que par les tests biochimiques (1,9). Dans le syndrome des cornées fragiles, l'activité de la lysyl-hydroxylase, le taux de pyridinoline urinaire et la migration électrophorétique des chaînes de collagène produites par les fibroblastes cutanés sont normaux (1).

Le traitement des atteintes cornéennes rencontrées au cours du syndrome d'Ehlers-Danlos a beaucoup évolué. Dans le courant des années '70, on se limitait encore à proposer une éviscération ou une énucléation en cas de perforation cornéenne (3). Une épikératoplastie est actuellement recommandée mais ses résultats à long terme sont compromis par l'extrême amin-

cissement cornéen (4). Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie. Jusqu'à plus ample confirmation, seul l'acide ascorbique qui intervient dans la régulation de la biosynthèse du collagène serait indiqué dans cette affection (7).

CONCLUSION

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est une maladie héréditaire du tissu conjonctif. L'atteinte oculaire associée à ce syndrome est en général de pronostic réservé en raison du risque, comme c'est également le cas dans le syndrome des cornées fragiles, de perforation cornéenne spontanée ou apparaissant après un traumatisme minime. En l'absence de traitement spécifique, une étroite surveillance de ces enfants est impérative.

REFERENCES

- (1) AL-HUSSEIN H., ZEISBERGER M.S., HUBER R.P. – Brittle cornea syndrome and its delineation from the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome : report of 23 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A*, 2004; 124: 28-34.
- (2) BARNET K.C., COTTRELL B.D. – Ehlers-Danlos syndrome in a dog. Ocular, cutaneous and articular abnormalities. *J Small Anim Pract*, 1987, 28: 941-946.
- (3) CAMERON JA. – Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Cornea*, 1993, 12: 54-9.
- (4) CAMERON J.A., COTTER J.B., RISCO J.M., ALVAREZ H. – Epikeratoplasty for keratoglobus associated with blue sclera. *Ophthalmology*, 1991; 98: 446-52.
- (5) COSAR B.C., CEYHAN N., SEVIN S., SAKAOG-LU N. – Corneal perforation with minor trauma: Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Ophthalmic surgery lasers and imaging*, 2005, 36: 350-351.
- (6) KOSTICK A., ROMANCHUK K., BEEB D. – Anterior pyramidal cataracts in Ehlers-Danlos syndrome. *Can J Ophthalmol*, 1996, 31: 133-136.
- (7) MAY M.A., BEAUCHAMP G.R. – Collagen maturation defects in Ehlers-Danlos keratopathy. *J of Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1987, 24: 78-82.
- (8) THOMAS C.H., CORDIER J., ALGAN B. – Les altérations oculaires de la maladie d'Ehlers-Danlos. *Arch. Ophthalmol*, 1954, 14 (7): 691-697.
- (9) HA V.T., MARSHALL K., ELSAS L.J., PINNELL S.R., YEOWELL H.N. – A patient with Ehlers-Danlos syndrome type VI is a compound heterozygote for mutations in the lysyl hydroxylase gene, 1994, 93: 1716-1721.
- (10) WOODWARD E.G., MORRIS M.T. – Joint hypermobility in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt*, 1990, 10: 360-2.

.....

Correspondance et tirés-à-part
 Skiker Hasnae
 Immeuble Aries, appartement 30, boulevard Amir
 Abdelkader, AGDAL
 RABAT
 MAROC
 E- Mail: h.skiker@yahoo.fr