ASTIGMATISME CORNEEN IMPORTANT BILATERAL EN CAS D'OCHRONOSE OCULAIRE

EHONGO A., SCHROOYEN M.*, PERELEUX A.**

RÉSUMÉ

L'ochronose ou alcaptonurie est une maladie autosomique récessive rare, résultant d'un blocage dans la chaîne du métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine. Ce blocage est dû au manque de l'enzyme acide homogentisique 1,2-dioxygénase.

Il en résulte une accumulation sérique de l'acide homogentisique, intermédiaire non métabolisé. Celui-ci est majoritairement éliminé dans les urines où il subit progressivement une réaction d'oxydation lui conférant une coloration noire, d'où le terme d'alcaptonurie. Cette réaction est accélérée par alcalinisation.Une moindre quantité d'acide homogentisique s'accumule dans les tissus conjonctifs ou cartilagineux, donnant après polymérisation et oxydation un pigment noir qui se lie chimiquement à ces tissus. Le terme ochronose réfère à la coloration ocre noire des tissus dûe à ce pigment.

Au long cours, les dépôts tissulaires de pigment sont responsables de complications, notamment articulaires.

Au niveau oculaire, ces dépôts à localisation conjonctivale, sclérale et limbique sont connus comme sans conséquence fonctionnelle.

Nous décrivons le cas d'un patient de 73 ans, présentant une ochronose connue et qui a développé un astigmatisme cornéen important bilatéral, d'apparition tardive, en corrélation avec les dépôts sclérolimbiques ochronotiques. L'évolution clinique du patient, l'examen histologique, et la physiopathologie de cet astigmatisme sont discutés.

* *Service d'Ophtalmologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles*

received: 31.12.04
accepted: 18.01.05

SUMMARY

Ochronosis or alkaptonuria is a rare, autosomal recessive metabolic disease where the enzyme homogentisic acid 1,2-dioxygenase is missing.This enzyme is necessary in the oxidation of phenylalanine and tyrosine.

As a result of this defect homogentisic acid, which is normally produced during the metabolism of the two amino-acids, cannot be further metabolized and therefore accumulates in the serum. It is massively excreted in the urine and as it is oxidized, the urine turns dark, a feature termed alkaptonuria.Tissue pigmentation called ochronosis is due to the presence and the chemical binding in the connective tissue of oxidized and polymerised products of homogentisic acid.

The most important complications of alkaptonuric ochronosis as arthropathy are related to deposition of ochronotic pigment in the affected organs.

In ocular ochronosis, the pigment is found in the sclera, conjunctiva, and limbic cornea. Vision is usually not impaired.

We report the case of a man aged 73 years, with ochronosis, who developped a marked, late-onset bilateral astigmatism, related to this sclero-limbic ochronotic pigment.The clinical evolution, the result of histological examination and the physiopathology of this astigmatism are discussed.

MOTS-CLÉS

Alcaptonurie, ochronose oculaire, astigmatisme cornéen.

KEY WORDS

Alkaptonuria, ocular ochronosis, corneal astigmatism

INTRODUCTION

L'ochronose oculaire se manifeste essentiellement par l'accumulation de dépôts pigmentés dans la sclère antérieure, la conjonctive et le limbe (1-4,7,10). Elle a lieu dans 70 à 79% d'alcaptonurie congénitale (5,7,8,11).

Jusqu'alors connue comme sans conséquence visuelle (7,11), cette accumulation scléro-limbique de pigment ochronotique a été décrite récemment comme responsable d'un cas d'astigmatisme indirect important chez une patiente âgée (4). Nous décrivons un deuxième cas d'atteinte visuelle bilatérale, résultant d'un astigmatisme cornéen indirect, irrégulier, important et d'apparition tardive, induit par ces dépôts.

CAS CLINIQUE

Un homme de 73 ans, se présente en novembre 1997 pour une baisse d'acuité visuelle bilatérale. Dans ses antécédents généraux, on note une hypertension artérielle, une ochronose alcaptonurique congénitale. Celle-ci a déjà provoqué comme complications une arthropathie dégénérative avec deux luxations spontanées de la hanche et des lithiases rénales.

La réfractométrie automatique est impossible du fait d'un cylindre important bilatéralement. Au kératomètre de Javal, on note un astigmatisme irrégulier de +11 à 0° à droite et +9 à 10° à gauche. La kératométrie topographique montre un astigmatisme important, irrégulier, plus marqué en temporal bilatéralement (figure).

L'analyse de ses valeurs de réfraction antérieures est résumée dans le tableau 1: en moins d'un an, on notera une majoration de son astigmatisme cornéen horizontal de 4 dioptries.

Tableau 1: *Evolution des valeurs réfractives (retrouvées dans les lunettes du patient) avant la greffe cornéenne transfixiante.*

Période	Correction oeil droit	Correction oeil gauche
A l'age de 35 ans	0 (+0,25) 90°	0 (+0,25) 90°
Jusqu'en 1996	0 (+1,5) 175°	-0,25 (+2) 170°
Début 1997	-3 (+6) 150°	-4 (+6) 25°
Novembre 1997	-3 (+8) 0°	-4 (+8) 0°

La meilleure acuité visuelle est à 1/10 avec -3 (+8) 0° P8 add +3 à droite et 2/10 avec -2 (+8) 0° P6 add +3 à gauche.

L'examen biomicroscopique montre des dépôts scléro-conjonctivo-limbiques en temporal à chaque oeil. La cornée est amincie au niveau du limbe, en regard des zones de dépôts. Les cristallins présentent une sclérose nucléaire. La tension oculaire est évaluée à 15 mm Hg à chaque oeil. Le reste de son examen ophtalmologique est banal.

Un essai de lentilles de contact est mal supporté et sans bénéfice visuel.

Une greffe de cornée transfixiante est réalisée d'abord à droite en 03/1998, suivie peu après d'une phaco-émulsification, l'acuité visuelle étant limitée par sa cataracte nucléaire. Du côté gauche, une intervention combinée, de greffe cornéenne transfixiante et de cataracte est d'emblée réalisée en 03/1999. L'examen histologique de la pièce opératoire est normal dans chaque cas.

L'évolution postopératoire se traduit par une hypertonie oculaire bien contrôlée par du timolol 0,5% et le latanoprost 0,005%. L'évolution réfractive et visuelle est résumée dans le tableau 2: Elle se traduit par une récupération visuelle, la meilleure acuité visuelle étant chiffrée un an après l'opération à 8/10 avec -2 (+3) 165° P2 à droite et 9/10 avec -4 P2. Un an plus tard, une baisse d'acuité visuelle bilatérale, causée par un astigmatisme d'axe horizontal est notée. Le positionnement bilatéralement de fils cornéens de compression centrés sur les méridiens de 6 et 12 heures permet un bénéfice transitoire, l'astigmatisme réapparaissant au fur et à mesure que les dépôts ochronotiques deviennent de plus en plus denses. En regard des dépôts d'ochronose, l'épithélium cornéen mon-

Tableau 2: *Evolution réfractive et visuelle après greffe de cornée transfixiante.*

Date	œil droit	œil gauche
04/99	0,4 -2 (+6) 170°	0,5 -4 (+6) 10°
06/99	0,8 -2 (+5) 130°	0,7 -4,5 (+4,5) 0°
01/00	0,8 -2 (+3) 165°	0,9 -4
01/01	0,2 -3 (+9) 0° Positionnement de fils	0,3 -5 (+5) 0° cornéens bilatéralement
08/01	0,5 -3 (+2) 170°	0,4 -3,5 (+3) 30°
09/02	0,5 -6 (+4) 0°	0,7 -6 (+3) 0°
08/03	0,3 -6 (+4) 0°	0,7 -8 (+5) 0°

tre des altérations. Le patient est suivi jusqu'à son décès, survenu six ans après la première visite.

DISCUSSION

L'ochronose alcaptonurique est une maladie métabolique autosomique récessive rare: 1/1000000 (1,7). Sa prévalence est de 1/250000 (6). Elle résulte d'un manque de l'acide homogentisique 1,2-dioxygénase, enzyme intervenant dans le métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine. Au moins 18 mutations responsables de l'anomalie sont actuellement répertoriées (6).

L'acide homogentisique, produit intermédiaire de ce métabolisme s'accumule dans le sang et est ainsi éliminé en majorité dans les urines, leur conférant du fait de son oxydation une coloration noire, d'où le terme alcaptonurie. Cette réaction est accélérée par alcalinisation et sert au diagnostic de l'affection.

Une quantité moindre d'acide homogentisique se retrouve dans le tissu conjonctif ou le cartilage. Par polymérisation et oxydation, réaction catalysée par l'acide homogentisique polyphénol oxydase, il en résulte un pigment noir qui se lie chimiquement aux tissus, leur conférant avec le temps cette coloration ocre noire, d'où le terme d'ochronose.

L'élimination urinaire de la majorité de l'acide homogentisique produit explique la latence nécessaire à la pigmentation des tissus. Cette pigmentation n'est cliniquement visible que vers la 3ème ou la 4ème décade (2,7,10,11).

Ces dépôts de pigment ochronotique augmentent au cours du temps et sont responsables, comme chez notre patient, de complications systémiques, dont une arthropathie (2,4,10,11) ou des lithiases rénales et des voies urinaires (7,11).

L'atteinte oculaire a lieu dans 70-79 % (5,7,8,11) des cas d'ochronose, le pigment se retrouvant essentiellement dans la sclère, la conjonctive et le limbe (1-4), posant parfois un problème de diagnostic différentiel avec un mélanome quand l'alcaptonurie n'est pas connue (6). Un cas d'énucléation d'un œil unique résultant d'un diagnostic erroné de mélanosarcome est connu (9).

Classiquement, il n'y a pas d'altération visuelle (7,11). Mais un cas d'astigmatisme cornéen régulier d'axe horizontal, induit par ces dépôts a déjà été rapporté (4); Il s'est manifesté, comme chez notre patient à la 7ème décade. Cet astigmatisme a augmenté de 7 dioptries sur une période de 10 ans à l'œil gauche qui était le plus touché. Chez notre patient, les données du tableau 1 montrent une augmentation de l'astigmatisme d'environ 6 dioptries sur moins de 2 ans, ce qui est une évolution nettement plus rapide. Un amincissement cornéen périphérique, visible au biomicroscope en regard des dépôts est noté dans les deux cas. Il est possible que l'astigmatime irrégulier chez notre patient soit le fait d'une localisation essentiellement temporale des dépôts scléro-limbiques, tandis que dans l'autre cas, ils se situent en temporal et en nasal du limbe, conférant une relative symétrie des forces.

Au début, la localisation de ces plaques pigmentées, en avant des muscles droits horizontaux est classique (1-4,6,8,10), les dépôts s'étendant jusqu'au limbe quand ils deviennent plus importants (7,8). Il semble que cette localisation résulte du fait qu'une dégénérescence préalable est nécessaire au dépôt de ces granules pigmentés (7,8). L'existence à ce même endroit chez les sujets normaux âgés, d'un aspect translucide dégénératif corrobore cette hypothèse (7,8).

Au niveau ultrastructurel, au fur et à mesure que les granules de pigment qui sont essentiellement extracellulaires (8) s'étendent et confluent en plaques, ils remplacent progressivement les fibres de collagène, tandis que les fibrocytes se raréfient par nécrose (8); Ces modifications ultrastructurelles expliquent bien que les propriétés mécaniques des tissus, en l'occurrence la sclère et la cornée soient modifiées (1,4). Chez notre patient, l'augmentation de l'astigmatisme postopératoire allait de pair avec celle des dépôts pigmentés scléro-limbiques.

L'examen histologique normal de la cornée de notre patient n'est pas surprenant, car la pièce opératoire ne concerne que la cornée centrale, tandis que les dépôts cornéens comme dans les autres cas se trouvent au niveau du limbe (4,6,7,10), de même que l'amincissement cornéen est périphérique. Seul un cas d'atteinte cornéenne centrale est décrit: il s'agissait d'un œil ayant présenté un traumatisme antérieur (8). Dans ce cas, les dépôts de pigment dans la cornée centrale n'ont été retrouvés que sur

la cicatrice, ce qui constitue un argument supplémentaire sur le rôle d'une lésion préexistante, dégénérative ou traumatique dans la localisation de ces dépôts. Selon cet auteur, il y aurait inactivation d'un inhibiteur de l'acide homogentisique polyphénol oxydase dans la zone dégénérée (8).

CONCLUSION

Nous décrivons un cas d'astigmatisme cornéen irrégulier, important, bilatéral comme manifestation tardive de l'ochronose oculaire. L'amélioration visuelle après greffe de cornée est transitoire, un astigmatisme majeur réapparaissant progressivement dans l'axe des dépôts sclérolimbiques, et ce malgré le positionnement de fils cornéens compressifs centrés sur les méridiens de 6 et 12 heures. La pathogénie de cet astigmatisme horizontal est attribuée à l'amincissement cornéen périphérique et aux modifications des propriétés mécaniques de la sclère et de la cornée résultant des dépôts d'ochronose.

RÉFÉRENCES:

(1) BABEL J. – Rheumatism and the eye. Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol. 1973; 33:341-54.

(2) CARLSON M.D., HELGESON M.K., HIETT J.A. – Ocular ochronosis from alkaptonuria. J. Am. Optom Assoc. 1991; 62:854-6.

(3) CASANOVAS J., CASANOVAS R. – Ocular manifestations in rheumatic diseases. Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol. 1970; 30:841-54.

(4) CHESKES J., BUETTNER H. – Ocular manifestations of alkaptonuric ochronosis. Arch Ophthalmol. 2000; 118:724-5.

(5) DAICKER B., RIEDE U.N. – Histologische und ultrastrukturelle Befunde bei alkaptonurischer Ochronosis oculi. Ophthalmologica. 1974; 169:377-88.

(6) FELBOR U., MUTSCH Y., GREHN F., MULLER C.R., KRESS W. – Ocular ochronosis in alkaptonuria patients carrying mutations in the homogentisate 1,2-dioxygenase gene. Br J Ophthalmol. 1999; 83:680-3.

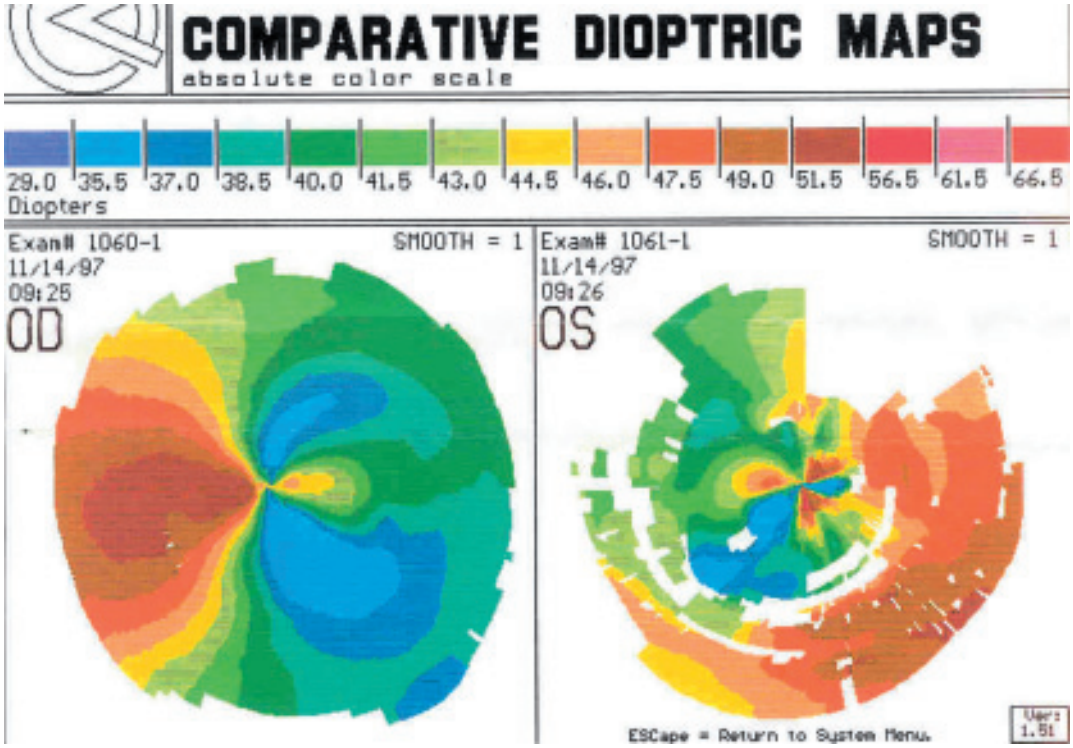


Figure. Topographie cornéenne démontrant l'astigmatisme irrégulier important bilatéralement

(7) GAINES J.J. Jr. – The pathology of alkaptonuric ochronosis. Hum Pathol. 1989; 20:40-6. Erratum in: Hum Pathol 1989; 20:500.
(8) KAMPIK A., SANI J.N., GREEN W.R. – Ocular ochronosis. Clinicopathological, histochemical, and ultrastructural studies. Arch Ophthalmol. 1980; 98:1441-7.
(9) SKINSNES O.K. – Generalized ochronosis. Arch path lab med. 1948; 45:552-8.
(10) SOKER CAKMAK S., CEVIK R., AKSUNGER A., UNLU K., AVA S. – Ocular ochronosis: A case report and clinical findings. Acta Ophthalmol Scand. 2002; 80:340-2.
(11) VAN OFFEL J.F., DE CLERCK L.S., FRANCX L.M., STEVENS W.J. – The clinical manifestations of ochronosis. Acta Clin Belg. 1995; 50:358-62.

.....

Tirés à part et adresse pour la correspondance
DR EHONGO Adele
Hôpital Erasme
Service d'Ophtalmologie
808, Route de Lennik
B-1070 BRUXELLES
fax: 02/ 555 67 37
e-mail: Adele.Ehongo.Bidime@ulb.ac.be