

# LES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DES ERREURS INNEES DU METABOLISME

## OPHTHALMOLOGIC MANIFESTATIONS IN INBORN ERRORS OF METABOLISM

S. BEN AMOR<sup>1,2</sup>, M. BEN AMOR<sup>2,3</sup>, S. KAMMOUN<sup>1,2</sup>, J. FEKI<sup>1,2</sup>

1 : Service d'ophtalmologie, CHU Habib Bourguiba Sfax.

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax, Tunisie.

3 : Médecine générale, CSB Jebeniana Sfax.

\*e-mail de l'auteur correspondant : benamorsaloua@hotmail.fr

### Résumé :

Les erreurs innées du métabolisme regroupent un grand nombre d'affections. Les manifestations ophtalmologiques au cours de ces affections sont variées et toutes les structures oculaires peuvent y être impliquées. Les anomalies oculaires sont la conséquence de la toxicité directe des métabolites anormaux ou de l'accumulation de métabolites normaux du fait des erreurs au niveau des voies synthétiques ou de la déficience au niveau du métabolisme énergétique.

Dans ce travail, nous avons décrit les manifestations ophtalmologiques au cours des erreurs innées du métabolisme et nous avons discuté leurs particularités.

**Mots clés :** Oeil ; Erreurs innées du métabolisme ; Cornée ; Cristallin ; Rétine.

### Abstract :

Inborn errors of metabolism include a large number of conditions. Ophthalmologic manifestations during these conditions are varied and all ocular structures may be involved. The occurrence of these manifestations could be attributed to direct toxic mechanisms of abnormal metabolic products or accumulation of normal metabolites by errors of synthetic pathways or by deficient energy metabolism.

In this work, we described ocular manifestations associated with inborn errors of metabolism and discussed their particularities.

**Key words :** Eye ; Inborn errors of metabolism ; Cornea ; Lens ; Retina.

### ملخص:

إن الأخطاء الخلقية للاستقلاب تشمل عددا كبيرا من الأمراض. من بين مظاهرها التجلبات العينية التي تعتبر متنوعة إذ أن جميع مكونات العين يمكن أن تمس.

تشوهات العين هي نتيجة التسمم المباشر للمنتجات الاستقلابية غير الطبيعية أو تراكم مستقلبات طبيعية بسبب أخطاء في طرق اصطناعية أو نقص في الاستقلاب الطاقي. في هذا العمل نتناول بالدرس خصوصيات التجلبات العينية في الأخطاء الخلقية الاستقلابية.

**كلمات مفاتيح :** العين ; الأخطاء الخلقية الإستقلابية ; القرنية ; العدسة ; الشبكية.

## INTRODUCTION

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) constituent un groupe hétérogène de pathologies affectant les voies métaboliques, dues à un déficit enzymatique dont le support est génétique. Elles sont responsables d'accumulation de métabolites au niveau de plusieurs tissus, en particulier les tissus oculaires. L'œil constitue le 4<sup>ème</sup> système atteint, par ordre de fréquence, par les maladies métaboliques innées [1]. Les manifestations oculaires précoces peuvent jouer un rôle important dans le diagnostic de la maladie métabolique. D'où l'intérêt d'effectuer un examen ophtalmologique en cas de suspicion diagnostique d'EIM. En effet, les manifestations cliniques sont parfois tellement typiques de certains désordres que les explorations métaboliques ne sont demandées que pour confirmer le diagnostic.

Dans certaines maladies, les anomalies oculaires sont facilement reconnues telles que la cataracte dans la galactosémie. Dans d'autres, le diagnostic peut être difficile tel est le cas dans les désordres péroxysomiaux où le fond d'œil (FO) est normal dans la petite enfance alors que l'électrorétinogramme (ERG) et les potentiels évoqués visuels (PEV) sont déjà pathologiques [2]. Les anomalies oculaires sont la conséquence de la toxicité directe des métabolites anormaux ou de l'accumulation des métabolites normaux du fait des erreurs au niveau des voies synthétiques ou de la déficience du métabolisme énergétique [2].

L'âge de début des manifestations oculaires est variable, le plus souvent durant l'enfance.

Les EIM peuvent être subdivisées en deux groupes selon qu'elles engendrent des troubles oculomoteurs ou des anomalies oculaires.

- Les EIM les plus souvent associées à des anomalies oculaires sont: les EIM du métabolisme lipidique, celles des hydrates de carbone, des protéines et des métaux.
- Les EIM les plus souvent associées à des désordres oculomoteurs sont: les maladies de stockage des lipides, les désordres des neurotransmetteurs et les désordres de la chaîne respiratoire [2].

### Désordres oculomoteurs et erreurs innées du métabolisme [2-4] :

Les mécanismes incriminés sont mal connus. Les lésions varient d'une paralysie oculo-motrice partielle à l'ophtalmoplégie complète.

Le tableau I résume les différents désordres oculomoteurs au cours de certaines EIM.

**Tableau I :** Désordres oculomoteurs de certaines erreurs innées du métabolisme [2]

Erreur innée du métabolisme	Désordre oculomoteur
Maladie de Gaucher (type 2 et 3)	Paralysie des mouvements horizontaux et verticaux, apraxie oculomotrice
Maladie de Niemann-Pick type C	Paralysie des mouvements verticaux
Gangliosidose de Tay-Sachs type B	Paralysie des mouvements verticaux
Abétalipoprotéïnémie (déficit en vitamine E)	Limitation des mouvements horizontaux et verticaux
Désordres de la chaîne respiratoire (ophtalmoplégie externe progressive, syndrome de Kearns-Sayre, syndrome de Leigh)	Ophtalmoplégie
Désordres des neurotransmetteurs avec déficit en dopamine (déficit en tyrosine hydroxylase, déficit décarboxylase des acides aminés aromatiques)	Crises oculogyres
Maladie de Wilson	Crises oculogyres, paralysie du regard vers le haut, défaut d'accommodation

### Atteintes cornéennes et erreurs innées du métabolisme :

Le tableau II présente les différentes EIM entraînant des modifications cornéennes.

Les EIM entraînent l'accumulation de substances, aboutissant à des opacités au niveau de:

- l'épithélium cornéen (maladie de Fabry par exemple),
- le stroma (cystinose (figure 1)),
- la membrane de Descemet (maladie de Wilson) [1].

Le patient se plaindrait par conséquent de photophobie, de diminution de la sensibilité cornéenne et de baisse de vision en fonction du siège de l'opacité cornéenne [1].

Le pronostic peut être sévère par l'existence d'autres lésions oculaires associées et par les

récidives sur le greffon après Kératoplasties transfixiantes.

Les mucopolysaccharidoses qui sont des maladies de surcharge liées à un défaut du catabolisme des protéoglycanes donnent une opacification cornéenne en rapport direct avec l'accumulation de glycosaminoglycanes (héparane sulfate, dermatane sulfate et kératane sulfate) au niveau de la cornée. Le degré d'opacification est fonction du degré de stockage au niveau des kératinocytes. Les opacités prédominent souvent dans les couches antérieures et la région centrale de la cornée [1, 5, 6].

Dans les glycogénoses, le glycogène se dépose sous la forme d'opacités cornéennes périphériques nuageuses et discrètes, parfois brunes.

Au cours de la maladie de Fabry, l'examen à la lampe à fente peut détecter une ou plusieurs lignes radiaires partant d'un point, proches du centre donnant un aspect appelé "cornée verticillée". Chez les sujets jeunes, ces opacités cornéennes peuvent prendre l'aspect d'un "haze" diffus [7, 8].

La cystinose donne des dépôts de cristaux dorés typiques de cysteine [2].

La tyrosinémie type II donne une kératoconjonctivite bilatérale récidivante pseudodendritique ou en volutes. Le début des signes oculaires se fait après le 3<sup>ème</sup> mois de vie avec rougeur, larmoiment et photophobie importante. L'examen trouve des ulcères cornéens géographiques avec discrèt oedème stromal.

L'évolution se fait vers la constitution d'opacités cornéennes blanchâtres parfois néovascularisées. Des formes à début plus tardif ont été décrites [9].

Au cours de l'alcaptonurie, l'atteinte cornéenne est rare avec pigmentation paralimbique.

Dans la maladie de wilson, le dépôt de cuivre au niveau de la cornée périphérique à la face profonde de la membrane de descemet réalise un aspect en anneau de Kayser-Fleischer. Cet aspect n'est pas pathognomonique de la maladie de Wilson car certaines insuffisances hépatiques peuvent être responsables d'un anneau similaire [2, 10].

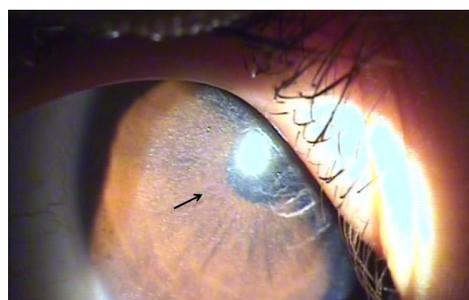
#### Atteintes trabéculaires et de l'angle irido-cornéen au cours des erreurs innées du métabolisme :

Les mucopolysaccharidoses (type I et V) peuvent être à l'origine d'un glaucome secondaire sévère peu sensible au traitement médical. Ce glaucome est dû à une accumulation des glycosaminoglycanes au niveau des cellules

trabéculaires et au niveau du segment antérieur avec rétrécissement de l'angle irido-cornéen [5, 6].

**Tableau II :** Les maladies métaboliques qui touchent le plus fréquemment la cornée [2]

<p><b>Maladies lysosomales :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mucopolysaccharidoses</li> <li>- Glycoproteinoses</li> <li>- Maladie de Fabry</li> <li>- Cystinose</li> </ul>
<p><b>Erreurs du métabolisme lipidique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperchlestérolémie familiale homozygote</li> <li>- Maladie des yeux de poisson</li> </ul>
<p><b>Erreurs du métabolisme des acides aminés :</b></p> <p>Tyrosinémie type II</p>
<p><b>Erreurs du métabolisme du cuivre :</b></p> <p>Maladie de Wilson</p>



**Figure 1 :** Opacités cornéennes stromales punctiformes chez un patient présentant une cystinose.

#### Atteintes cristalliniennes et erreurs innées du métabolisme :

Il s'agit le plus souvent de cataracte, plus rarement d'anomalies de position du cristallin [2].

##### - Cataracte :

Le tableau III présente les différentes EIM qui se compliquent de cataracte.

Au cours de la galactosémie, la cataracte est bilatérale et précoce. Elle est cortico-nucléaire centrale « en goutte d'huile », associée à une cataracte de type zonulaire avec de fines opacités en périphérie. Sans traitement, elle évolue vers la cataracte totale [11].

La mannosidose, qui est une mucolipidose par trouble de dégradation des glycoprotéines, donne des opacités cristalliniennes caractéristiques en « rayons de roue » [12].

La maladie de Fabry donne aussi des opacités cristalliniennes linéaires postérieures responsables d'une cataracte postérieure en « rayons de roue » [13].

**- Anomalie de position du cristallin :**

Elle constitue une des conséquences oculaires dramatiques des EIM [2].

Au cours de l'homocystinurie, il existe une ectopie cristallinienne quasi-constante, d'apparition précoce, inféro-nasale dans 60% des cas. Elle est liée à une dégénérescence zonulaire due au déficit en cystine qui est indispensable à la formation de la protéine fibrillaire. Ce déficit est causé par la déficience de l'enzyme cystathionine β-synthétase [1, 2].

D'autres désordres neurométaboliques peuvent être responsables d'ectopie cristallinienne tels que la déficience en cofacteur à molybdène et la déficience isolée en sulfite oxydase [2].

**Atteintes rétiniennes et erreurs innées du métabolisme :**

**- Rétinopathie pigmentaire [1, 2, 5] :**

La rétinopathie pigmentaire (RP) constitue la manifestation commune à beaucoup de maladies neurométaboliques. Elle est d'une grande importance diagnostique. Elle est caractérisée par une atteinte bilatérale avec perte du champ visuel périphérique, altération de la fonction des bâtonnets à l'adaptation à l'obscurité ou à l'ERG avec perte progressive de la fonction des photorécepteurs.

En cas de RP avancée, l'examen du FO trouve un rétrécissement artériolaire diffus, une papille pâle et surtout la présence de migrations pigmentées intrarétiniennes réparties sur tout le FO (ostéoblastes). L'atteinte est généralement bilatérale et symétrique.

A un stade plus précoce, il existe un rétrécissement artériolaire, des remaniements au niveau de l'épithélium pigmentaire (EP) avec parfois un aspect poussiéreux diffus intrarétinien et une perte de pigment. Ces changements précèdent l'apparition des ostéoblastes qui progressent de la moyenne périphérie vers le pôle postérieur.

Le diagnostic de RP dans les cas avancés est relativement aisé alors qu'il peut être plus difficile pour les atteintes débutantes à FO normal. Dans ces cas en début d'évolution, l'atteinte des photorécepteurs produit une extinction ou une très

forte atténuation de l'ERG.

La RP est due à un déficit biochimique primaire intrinsèque aux photorécepteurs ou à un déficit biochimique primaire des cellules de l'EP ou à une sensibilité particulière des photorécepteurs ou de l'EP à un défaut métabolique généralisé.

Les gènes causant la RP appartiennent à plusieurs catégories fonctionnelles et les protéines pour lesquelles ils codent sont impliquées dans plusieurs processus.

Le tableau IV présente les différentes EIM qui peuvent donner une RP.

Dans les dyslipidoïdoses, la RP est atypique du fait du respect des vaisseaux rétiniens qui sont rarement rétrécis (surtout dans les maladies de Batten et Refsum).

La reconnaissance et l'identification du désordre métabolique associé à une RP peut être très difficile et la présence d'une atteinte auditive ou cutanée peut aider parfois au diagnostic.

**Tableau III :** Cataracte et erreurs innées du métabolisme [2]

<b>Désordres lysosomaux</b>
Glycoprotéinoses
<b>Erreurs du métabolisme du glucose</b>
Galactosémie
Déficience en sorbitol déshydrogénase
<b>Erreurs du métabolisme des acides aminés</b>
Déficience en Δ1-pyrroline-5-carboxylate synthase
<b>Erreurs du métabolisme du cholestérol</b>
<b>Désordres péroxysomaux</b>
<b>Déficit de la phosphorylation oxydative mitochondriale</b>
<b>Erreurs du métabolisme du cuivre</b>
Maladie de Wilson

**- Tâche rouge-cerise ou « Cherry red spot » [1, 14] :**

Elle constitue le signe le plus évocateur des dyslipidoïdoses. Elle est souvent bilatérale. Elle est caractérisée par une zone blanche ou grise, périmaculaire, ovale, discrètement saillante, mal limitée en périphérie et centrée par la fovéola, qui conservant son aspect normal, apparaît plus rouge que d'ordinaire. L'aspect blanc est dû à un dépôt important de lipides (sphingolipides ou oligosaccharides) dans les cellules ganglionnaires rétiniennes au niveau de la macula, où ces cellules

sont en plusieurs couches. Au niveau de la fovéola, il n'existe pas de cellules ganglionnaires c'est pourquoi elle conserve son aspect rougeâtre. Avec l'évolution quand les cellules ganglionnaires s'atrophient et disparaissent, l'aspect en tache rouge cerise diminue et apparait une cécité.

**Autres lésions rétiniennes :**

Au cours de la maladie de Fabry (sphingolipidose) : sinuosité et aspect moniliforme des vaisseaux rétiniens, hémorragies rétiniennes, occlusion vasculaire rétinienne [8].

- Maladie de Gaucher (sphingolipidose): hémorragies rétiniennes et ischémie périphérique [15].
- Fucosidose (mucopolysaccharidose F): sinuosité des vaisseaux rétiniens avec croisements artério-veineux anormaux et surcharge intralysosomale massive au niveau des cellules endothéliales des capillaires et des veines [15].
- Cystinose : atteinte rétinienne inconstante liée à une surcharge de l'EP par la cystine avec dépigmentation progressive (rétinopathie type « poivre et sel ») et atteinte concomitante de l'ERG qui s'éteint vers l'âge de 15 ans.
- Oxalose : accumulation de cristaux dans la rétine depuis le pôle postérieur jusqu'à l'équateur avec lésions ponctuées blanches ou jaunâtres disséminées, existant dès l'enfance, ayant tendance à s'accumuler autour des vaisseaux rétiniens et favoriser la survenue d'occlusion vasculaire.
- Maladie de Menkes liée à l'X (anomalie de métabolisme du cuivre touchant le garçon): anomalies rétiniennes avec EP tâcheté, vaisseaux tortueux et atrophie optique (AO) [2, 15].
- Déficience en ornithine amino-transférase : atrophie chorioretinienne périphérique [2].

**Neuropathies optiques et erreurs innées du métabolisme :**

L'AO héréditaire fait fréquemment partie d'un processus neurométabolique [2].

Au cours des leucodystrophies, l'AO et la cécité corticale sont en rapport direct avec la perte sévère en myéline et en oligodendroglye qui caractérise la maladie. L'AO est souvent submergée par l'atteinte neurologique [2].

Dans les mucopolysaccharidoses, l'AO peut résulter du glaucome, de la RP, de l'atteinte directe du nerf optique ou de la compression du NO par un épaississement osseux au niveau du canal optique ou par hydrocéphalie [16].

Le syndrome de Costeff donne une AO bilatérale d'installation précoce avec fuite urinaire de l'acide 3-méthylglutaconique [1].

**Atteintes conjonctivales et erreurs innées du métabolisme :**

Elles sont variables :

- Alcaptonurie ou ochronose : pigmentation ocre de la conjonctive.
- Hypertyrosinémie: kératoconjonctivite bilatérale récidivante.
- Maladie de Farber (sphingolipidose): xanthomatose conjonctivale [15].
- Maladie de Fabry: sinuosité et aspect moniliforme des vaisseaux conjonctivaux [7].

**Atteintes des paupières et erreurs innées du métabolisme :**

- Maladie de Fabry: ptosis, œdème chronique de la paupière supérieure [7, 15].
- Maladie Norman-Landing: épicanthus, hypertélorisme [15].
- Maladie de Hartnup (EIM des acides aminés): ptosis ou tics palpébraux.

**CONCLUSION :**

Les manifestations ophtalmologiques au cours des EIM sont variables, certaines sont spécifiques et d'autres ne le sont pas. L'examen ophtalmologique serait d'une aide précieuse dans le diagnostic et le suivi de ces maladies.

**Tableau IV : Rétinite pigmentaire et erreurs innées du métabolisme [2]**

<p><b>Erreurs du métabolisme lipidique</b></p> <p>Abétalipoprotéïnémie</p> <p>Désordres péroxisomaux : Zellweger spectrum, déficit isolé de la <math>\beta</math>-oxydation, maladie de Refsum</p> <p>Déficit de la <math>\beta</math>-oxydation mitochondriale</p> <p>Sd de Sjogren –Larsson</p>
<p><b>Maladies lysosomales</b></p> <p>Lipofuscinoses</p> <p>Mucopolysaccharidoses (sauf maladie de Morquio)</p> <p>Mucopolidoses IV</p> <p>Maladie de Krabbe</p>
<p><b>Erreurs du métabolisme énergétique mitochondrial</b></p> <p>Syndrome de Kearns-Sayre</p> <p>Autres</p>
<p><b>Erreurs du métabolisme du cuivre: maladie de Menkes</b></p>
<p><b>Dégénérescence rétinienne isolée: atrophie gyrée</b></p>
<p><b>Autres: désordres cobalamine C, désordres congénitaux de la glycosylation</b></p>

## RÉFÉRENCES :

[1] Rajappa M, Goyal A and Kaur J. Inherited metabolic disorders involving the eye: a clinico-biochemical perspective. Eye (Lond). 2010 ;24:507-18.

[2] Poll-The BT, Maillette de Buy Wenniger-Prick CJ. The eye in metabolic diseases: Clues to diagnosis. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15:197-204.

[3] Cogan DG, Chu FC, Reingold D, Barranger J. Ocular motor signs in some metabolic diseases. Arch Ophthalmol 1981;99:1802-1808.

[4] Benko W, Ries M, Wiggs EA, Brady RO, Schiffmann R, Fitzgibbon EJ. The Saccadic and Neurological Deficits in Type 3 Gaucher Disease. PLoS ONE 2011;6:e 22410.

[5] Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the Eye. Surv Ophthalmol. 2006;51:1-17.

[6] Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. Eye (Lond). 2006;20:553-63.

[7] Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Toto L, Ciancaglini M. Corneal and conjunctival manifestations in Fabry disease: in vivo confocal microscopy study. Am J Ophthalmol 2006;141:709–718.

[8] Riegel EM, Pokorny KS, Friedman AH, Suhan J, Ritch RH, Desnick RJ. Ocular pathology of Fabry's disease in a hemizygous male following renal transplantation. Surv Ophthalmol. 1982;26:247-52.

[9] Benatiya AI, Bouayed MA, Touiza E, Daoudi K, Bhalil S, Elmesbahi I, et al. La tyrosinémie type II. A propos d'un cas. Bull. Soc. belge Ophtalmol. 2005;296:57-61.

[10] Sassenou M, Afifi R, Benbelbarhdadi I, Aouragh A, M. Benazzouz M, Essaid AE, et al. La maladie de Wilson. A propos de 4 cas. Médecine du Maghreb 1996;60:21-24.

[11] Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. Indian J Ophthalmol. 2014;62:103-10.

[12] Arbisser AI, Murphree AL, Garcia CA, Howell RR. Ocular findings in mannosidosis. Am J Ophthalmol. 1976;82:465-71.

[13] Fumex-Boizard L, Cochat P, Fouilhoux A, Guffon N, Denis P. Relation entre les manifestations ophtalmologiques et les atteintes générales chez dix patients atteints de la maladie de Fabry. J Fr Ophtalmol. 2005;28:45-50.

[14] Aragão RE, Ramos RM, Pereira FB, Bezerra AF, Fernandes DN. 'Cherry red spot' in a patient with Tay-Sachs disease: case report. Arq Bras Oftalmol. 2009;72:537-9.

[15] Martyn LJ. Neurometabolic Disease Affecting the Eye. In: Duane's ophthalmology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006: chapter 54B.

[16] Huizing M, Brooks BP, Anikster Y. Optic atrophies in metabolic disorders. Mol Genet Metab. 2005 ;86:51-60.