

## سندرم ریختر هانارت (تیروزینمی تیپ ۲) یک گزارش موردی از تاخیر تشخیص با ضایعات هایپرکراتوتیک دست و پا

دکتر زهرا علیان\*

دریافت: ۹۲/۳/۶ پذیرش: ۹۳/۶/۱۸

### چکیده:

**مقدمه:** سندرم ریختر هانارت (تیروزینمی تیپ ۲) یک بیماری اتوزومال مغلوب نادر است که با سطوح تیروزین بالای سرم مشخص می شود و به علت کمبود آنزیم تیروزین آمینو ترانسفراز کبدی ایجاد می شود.  
**معرفی بیمار:** بیمار یک دختر ۷ ساله با شکایت ضایعات هایپرکراتوتیک کف دست و پا و نوک انگشتان دست و پا بود که از سن ۴ سالگی برای وی ایجاد شده و تحت درمانهای متعدد پوستی قرار گرفته بود ولی بهبودی نداشت. در آزمایش کروماتوگرافی آمینو اسیدهای سرم سطح تیروزین بالا گزارش شد (۱۲۰ میکرومول در لیتر با رنج آزمایشگاهی ۸۷-۲۲) در معاینه چشم نکته خاصی گزارش نشد، در بررسی صورت گرفته مشکل یادگیری و اختلال رفتاری در وی وجود داشت. یک ماه پس از شروع رژیم غذایی محدود از نظر فنیل آلانین و تیروزین، سطح تیروزین سرم به ۴۲ میکرومول در لیتر رسید و بهبودی قابل توجهی در ضایعات کف دست و پا و نیز میزان یادگیری بیمار ایجاد شد.  
**نتیجه نهایی:** تیروزینمی تیپ ۲ بایستی در هر بیمار با ضایعات پوستی به خصوص ضایعات کراتوتیک کف دست و پا، سطح هوشی پایین و ضایعات چشمی شبه دندرتی قرنیه که به درمانهای معمول جواب نمی دهد مد نظر باشد، هر چند بیمار حاضر ضایعات چشمی نداشت و میتوان آنرا نوعی بسیار نادر از این سندرم مطرح کرد.

**کلید واژه ها:** تیروزینمی / شاخی شدن پوست دست و پا

### مقدمه:

تیروزینمی تیپ ۲ که به عنوان سندرم ریختر هانارت نیز شناخته می شود یک اختلال اتوزوم مغلوب نادر از متابولیسم تیروزین است که با افزایش سطوح تیروزین و متابولیت های آن در پلاسما مشخص می شود. شیوع این بیماری کمتر از ۱ در ۲۵۰ هزار نفر است (۱). کراتیت پسودودندرتیک دو طرفه، هایپرکراتوز پالموپلانتار دردناک و عقب افتادگی ذهنی خفیف تا متوسط مشخصات عمده این بیماری است. این اختلال به علت کمبود آنزیم کبدی تیروزین آمینوترانسفراز (TAT) ایجاد می شود. محل ژن بر روی کروموزوم 16p22 قرار دارد (۲). هدف از این گزارش آرایه یک مورد نادر از این اختلال است که به علت ضایعات هایپرکراتوتیک کف دست و پا به درمانگاه غدد مراجعه کرده است.

### معرفی بیمار:

یک دختر ۷ ساله بعلت ضایعات هایپرکراتوتیک کف دست و پا در کلینیک غدد پذیرش شد. ضایعات بیمار از سن ۴ سالگی شروع شده بود که در این مدت مراجعات مکرری به متخصصین پوست داشته و درمانهای موضعی بسیاری دریافت کرده بود ولی بهبودی حاصل نشده بود. ضایعات پوستی به صورت زخم های هایپرکراتوتیک دردناک کف دست و پا و نوک انگشتان دست مشهود بود (شکل ۱ و ۲). بیمار علایم چشمی شامل فتوفوبی، اشک ریزش و خارش و درد در چشمها نداشت. در شرح حال اخذ شده بیمار مشکلات یادگیری و رفتاری داشت. در معاینه بالینی سایز کبد و طحال طبیعی بود و تنها ضایعات کراتوتیک کف دست و پا مشهود بود.

\* استادیار گروه کودکان - غدد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (z\_alian@yahoo.com)



شکل ۳: بهبودی ضایعات نوک انگشتان پس از گذشت ۲ ماه از درمان



شکل ۱: زخم های هایپرکراتوتیک نوک انگشتان دست



شکل ۴: بهبودی ضایعات کف پا پس از گذشت ۲ ماه از درمان



شکل ۲: زخم های هایپرکراتوتیک کف پا

### بحث:

تیروزینمی ارثی به سه کلاس تقسیم می شود. تیپ ۱ (کمبود فوماریل استواسات هیدرولاز) منجر به درگیری کبد و کلیه می شود، تیپ ۲ (کمبود تیروزین آمینوترانسفراز کبدی) باعث اختلال اکولوکوتانیوس می شود و تیپ ۳ (کمبود هیدروکسی فنیل پیروات داکسیژناز) با عملکرد نرمال کبد و درگیری های دوره ای سیستم عصبی مرکزی تظاهر می کند (۳).

تیروزینمی تیپ ۲ به صورت درگیری چشم، پوست و ذهنی تظاهر می کند. درگیری چشم و پوست یک پاسخ التهابی است که به علت تجمع کریستال های تیروزین درون سلول ها ایجاد می شود (۴). در مطالعات قبلی نشان داده شده که در تیروزینمی تیپ ۲ درگیری چشمی در ۷۵٪ موارد، درگیری پوستی در ۸۰٪ موارد و درجاتی از عقب افتادگی ذهنی خفیف تا متوسط در ۶۰-۵۰٪ موارد دیده می شود (۵). بیمار حاضر یک مورد نادر از این بیماری است که تنها درگیری پوست و درجات خفیفی از عقب افتادگی ذهنی داشت.

در آزمایشات ارسالی عملکرد کلیه، کبد، تیروئید طبیعی بود. کم خونی مشاهده نشد. در کروماتوگرافی آمینواسیدهای سرم سطح تیروزین بالا گزارش شد (۱۲۰ میکرومول در لیتر) رنج نرمال ۸۷-۲۲ میکرومول در لیتر) در آنالیز ارگانیک اسیدهای ادرار سطوح افزایش یافته ۴ هیدروکسی فنیل لاکتیک اسید و ۴ هیدروکسی پیروویک اسید مشاهده شد. در معاینه چشم که توسط افتالمولوژیست صورت گرفت یافته پاتولوژیک دیده نشد.

بیمار با تشخیص تیروزینمی تیپ ۲ بر روی رژیم غذایی محدود از نظر تیروزین و فنیل آلانین قرار گرفت. پس از ۲ ماه از شروع درمان سطح تیروزین سرم به ۴۲ میکرومول در لیتر رسید که در رنج طبیعی بود، ضایعات کف دست و پا نیز بهبودی واضحی را نشان داد (شکل ۳ و ۴) همچنین مشکلات رفتاری، اختلالات خواب و یادگیری بیمار بهبود یافت. بیمار در حال حاضر بر روی رژیم محدود قرار دارد و تحت پیگیری از نظر درمان می باشد.

چشمی می انجامد. با محدودیت زود هنگام رژیم غذایی حاوی تیروزین می توان از عقب افتادگی ذهنی جلوگیری نمود. در بیمار مطالعه حاضر نیز علی رغم اینکه درمان به علت تاخیر تشخیص دیر صورت گرفت ولی با گذشت ۲ ماه از شروع درمان با رژیم غذایی محدود از نظر فنیل آلانین و تیروزین علایم پوستی بهبودی واضحی نشان داد و نیز اختلالات رفتاری بیمار به میزان زیادی بهبود یافت.

#### منابع:

1. Aydin OF, Zorlu P, Kunak B, Tezic T, Eken A. Two siblings with tyrosinaemia type 2. *Eur J Pediatr* 2003; 162(2):81-3.
2. Tsai CP, Lin PY, Lee NC, Niu DM, Lee SM, Hsu WM. Corneal lesion as the initial manifestation of tyrosinemia type II. *J Chin Med Assoc* 2006; 69(6):286-8.
3. Iskeleli G, Bilgeç MD, Arici C, Atalay E, Oğreden T, Aydin A. Richner-Hanhart syndrome (tyrosinemia type II): a case report of delayed diagnosis with pseudodendritic corneal lesion. *Turk J Pediatr* 2011; 53(6):692-4.
4. Rabinowitz LG, Williams LR, Anderson CE, Mazur A, Kaplan P. Painful keratoderma and photophobia: hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr* 1995; 126(2):266-9.
5. Valikhani M, Akhyani M, Jafari AK, Barzegari M, Toosi S. Oculocutaneoustyrosinaemia or tyrosinaemia type 2: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(5):591-4.
6. Macsai MS, Schwartz TL, Hinkle D, Hummel MB, Mulhern MG, Rootman D. Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(4):522-7.

در دیگر مطالعاتی که از بیماران تیروزینمی تیپ ۲ گزارش شده است همه بیماران درگیری چشمی، پوستی و ذهنی را همزمان داشته اند. در مطالعه مکسای و همکاران که بر روی ۹ بیمار مبتلا به تیروزینمی تیپ ۲ در آمریکا صورت گرفت در همه بیماران تظاهر بیماری با درگیری چشمی بود، ۳ نفر از بیماران تظاهر پوستی داشتند و تنها یک بیمار درگیری خفیف ذهنی در زمان تشخیص داشت (۶). در گزارش موردی که توسط آیدین و همکاران بر روی ۲ خواهر و برادر مبتلا به تیروزینمی تیپ ۲ در ترکیه صورت گرفت شکایت عمده آن دو در ابتدای تشخیص، ضایعات هیپرکراتوتیک در دناک کف دست و پا بود. بیمار پسر درگیری چشمی را نیز داشت (۱). در مورد دیگری از تیروزینمی که در تایلند توسط تسای و همکاران گزارش شد اولین تظاهر بیماری به صورت درگیری چشمی بود و در معاینات بعدی ضایعات پوستی نیز مورد توجه قرار گرفت (۲).

تشخیص بیماری تیروزینمی تیپ ۲ با اندازه گیری غلظت پلاسمایی تیروزین تایید می شود و با اندازه گیری فعالیت آنزیم تیروزین آمینوترانسفراز در کبد یا با آنالیز DNA برای ژن جهش یافته مسجل میگردد. در بیمار مورد مطالعه تشخیص بیماری بر اساس علایم بالینی و سطح بالای تیروزین سرم صورت گرفت.

درمان تیروزینمی تیپ ۲ شامل یک رژیم محدود از نظر فنیل آلانین و تیروزین می باشد که اختلالات بالینی را اصلاح نموده و به بهبودی قابل توجه ضایعات پوستی و

*Case Report*

## **Richner-Hanhart Syndrome (Tyrosinemia Type II) A Case Report of Delay Diagnosis with Hyperkeratotic Lesions of Palms and Soles**

Z. Alian, M.D.<sup>\*</sup>

Received: 27.5.2014

Accepted: 9.9.2014

### **Abstract**

**Introduction:** Richner-Hanhart syndrome (tyrosinemia type II) is a rare autosomal recessive disease associated with high serum tyrosine levels caused by the deficiency of tyrosine aminotransferase enzyme.

**Case Report:** We report a 7-year-old female patient with complaints of hyperkeratosis lesions of palms and soles which started 3 years ago. Chromatography of serum amino acids showed a tyrosine level of 120micromole/L (normal range: 22-87). She had normal ophthalmologic examination and mild mental retardation was detected. One month after the tyrosine- and phenylalanine-restricted diet, her tyrosine level dropped to 42 micromol/L level, her keratotic lesions subsided, and a symptomatic relief in learning was achieved.

**Conclusion:** Tyrosinemia type II should be suspected in patients demonstrating dermatologic signs, especially palmoplantar keratosis, associated with bilateral pseudodendritic corneal lesions unresponsive to antiviral therapy and mild to moderate mental retardation, although our patient without ophthalmic lesions is a very rare case of this syndrome.

*(Sci J Hamadan Univ Med Sci 2014; 21 (3): 251-254)*

**Keywords:** Keratoderma, Palmoplantar / Tyrosinemias

---

<sup>\*</sup> Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine  
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran. (z\_alian@yahoo.com)