Troubles biochimiques et traitement de la dégénérescence hépato-lenticulaire

Autor(en): **Boudin, G. / Pépin, B.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **17 (1961)**

PDF erstellt am: **30.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307501

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

C. D.: 616.056.7:612.015.31:612.015.348:612.398.145:616.831.003.8:616.36.004

Troubles biochimiques et traitement de la dégénérescence hépato-lenticulaire

Par G. Boudin et B. Pépin

1948 est une date essentielle dans l'évolution des idées sur la dégénérescence hépato-lenticulaire (D.H.L.), affection héréditaire décrite en 1912 par *Wilson*: en 1948, en effet, est démontrée l'existence dans la D.H.L., d'une part, d'une hyperaminoacidurie (*Uzman et Denny-Brown*), d'autre part, d'un trouble du métabolisme du cuivre avec surcharge de ce métal dans différents tissus, foie et cerveau notamment (*Cumings*).

Hyperaminoacidurie

Elle n'apparaît à l'heure actuelle à la plupart des auteurs que comme un trouble secondaire dans le complexe biochimique de la D.H.L.

Ses caractères sont ceux des hyperaminoaciduries d'origine rénale:

elle est le plus souvent très importante: de 1 à 3 g et plus par 24 h., pouvant atteindre jusqu'à 15 % de l'N urinaire total;

elle est généralisée, avec des taux d'excrétion particulièrement élevés pour la thréonine et la cystine, et aussi sérine, glycine, asparagine, glutamine, valine, tyrosine et lysine; certains aminoacides non retrouvés dans l'urine normale, en particulier la citrulline, seraient aussi retrouvés en quantité importante (*Stein*, *Bearn* et *Moore*);

elle ne s'accompagne pas d'une augmentation parallèle de l'aminoacidémie et est indépendante de la sévérité de l'atteinte hépatique;

elle varie beaucoup d'un jour à l'autre et dépend dans une large mesure de la composition du régime en protides;

enfin elle peut s'accompagner d'autres signes rénaux témoins d'un trouble de la réabsorption tubulaire: glycosurie, hyperuraturie, hyperphosphaturie avec parfois altérations osseuses, et aussi d'une diminution de la filtration glomérulaire (*Bearn*, *Yu* et *Gutman*).

L'hyperaminoacidurie est un signe habituel de la D.H.L.; et nous l'avons personnellement retrouvée dans les 8 de nos cas, où elle fut recherchée.

Mais elle n'est pas constante: elle manque en particulier dans plusieurs

observations de D.H.L. diagnostiquées à un stade précoce (*Cartwright* et collab., *Scheinberg* et *Sternlieb*). Il semble en fait que l'hyperaminoacidurie puisse être un signe assez tardif, l'atteinte rénale dont elle témoigne dépendant de la durée et sévérité de la maladie.

Trouble du métabolisme du cuivre

Il est généralement admis maintenant que la D.H.L. est la conséquence d'un trouble héréditaire du métabolisme du cuivre (symposium de Londres, septembre 1960).

Rappel du métabolisme normal du cuivre:

Ingestions alimentaires:	3 à 4 mg/24 h.
Absorption intestinale:	0–25% du Cu ingéré
Cuivre tissulaire:	100 à 150 mg (foie: 15 à 20 mg)
Cuivre plasmatique:	# 100 μg/100 ml, avec 2 fractions: *albuminique:* 5 à 10%, labile, taux variable avec apports et besoins en Cu de l'organisme, serait la forme de transport du Cu. *globulinique:* 90 à 95%; fixé solidement et à un taux constant à la caeruloplasmine = α 2 globuline, P.M. 151 000, 8 atomes de Cu par molécule, 30 à 35 mg pour 100 cc de plasma; propriétés oxydasiques
Excrétion:	Urines # 0 (< 100 μg/24 h.) Voie bilio-intestinale ++

Dans la D.H.L., existent deux faits biochimiques essentiels:

une surcharge tissulaire en cuivre, diffuse, surtout nette au niveau du foie (150 à 200 mg), du cerveau (6 à 7 fois la normale), des reins, de la cornée (anneau de Kayser-Fleischer);

une carence en caeruloplasmine (taux < 10 mg % — *Scheinberg* et *Gitlin*), avec effondrement du Cu plasmatique globulinique; le Cu albuminique, forme de transport sanguin du Cu, est au contraire augmenté; le Cu plasmatique total est cependant nettement diminué (50 μg % en moyenne).

Les relations entre ces deux groupes de perturbations ne sont pas encore clairement définies.

Les sujets atteints de maladie de Wilson ont une surcharge tissulaire en cuivre, parce qu'ils semblent incapables de limiter l'absorption intestinale du cuivre alimentaire ou d'excréter le cuivre déjà absorbé, ou les deux, comme le font les sujets normaux. C'est bien cette rétention excessive de cuivre dans l'organisme, qui paraît être à l'origine des différentes manifestations de la maladie: altérations cérébrales (noyaux gris centraux et cervelet surtout), cirrhose hépatique, anneau cornéen de Kayser-Fleischer, lésions tubulaires rénales avec trouble de la réabsorption des acides aminés.

On admet généralement que la carence en caeruloplasmine est l'expression d'un trouble métabolique génétique: les wilsoniens sont incapables de synthétiser en quantité suffisante cette cuproprotéine spécifique. Ils présentent, par contre, un excès de cuivre plasmatique labile, susceptible de se déposer facilement dans les tissus.

La carence en caeruloplasmine est apparemment le premier trouble biochimique décelable dans la D.H.L.; elle a été retrouvée dans des observations vues très tôt, à symptomatologie hépatique isolée, ou même encore totalement asymptomatiques; une observation de *Scheinberg* et *Sternlieb* est à ce titre particulièrement démonstrative: enfant vu pour la première fois à l'âge de 10 mois; frère d'une fillette de 13 ans atteinte de maladie de Wilson typique; aucun symptôme clinique; pas d'hyperaminoacidurie; mais absence de caeruloplasmine. A l'âge de 3 ans, puis de 4 ans, biopsies hépatiques: altérations histologiques minimes, mais taux de Cu hépatique à 271 et 244 μg par g de tissu sec (normal 7 μg). Traitement par pénicillamine depuis l'âge de 2 ans. A 5 ans, l'enfant n'avait encore aucun signe clinique ou biologique d'atteinte hépatique, ni anneau de Kayser-Fleischer.

Il subsiste cependant des obscurités sur le rôle de la carence en caeruloplasmine dans la D.H.L.:

comment intervient-elle à l'origine de l'augmentation de l'absorption intestinale du cuivre?

Il n'existe pas de corrélation entre le degré de diminution de la caeruloplasmine et le degré de sévérité de la maladie.

Enfin auraient été observés quelques cas, exceptionnels, de D.H.L. avec un taux de caeruloplasmine normal (*Enger; Rosenoer* et *Franglen*).

Quelques auteurs, avec *Uzman* qui décrivit le premier l'hyperaminoacidurie, ont proposé une autre théorie pathogénique de la D.H.L.

Le trouble génétique essentiel serait l'existence de protéines tissulaires anormales, ayant une affinité particulière pour le cuivre, lequel s'accumulerait passivement dans les cellules. Le déficit en caeruloplasmine ne serait qu'un trouble secondaire, conséquence de la fuite du cuivre vers les protéines tissulaires cupraffines.

Uzman aurait trouvé, en plus de l'hyperaminoacidurie, la présence dans les urines de complexes cuivre–oligopeptides spécifiques; il aurait aussi isolé dans un foie de biopsie de D.H.L. une protéine anormale très cupraffine. Ces constatations n'ont cependant pas été confirmées par d'autres auteurs.

Et la plupart admettent, on l'a vu, l'inconstance de l'hyperaminoacidurie.

Traitement

Un traitement rationnel de la D.H.L. a été fondé sur la notion du trouble du métabolisme du cuivre.

Ce traitement se propose deux buts:

d'une part, réduire l'absorption du Cu alimentaire (régime pauvre en Cu, résines échangeuses de cations, sulfide de K), d'application difficile et d'efficacité douteuse;

d'autre part, et surtout provoquer l'excrétion urinaire du Cu déposé en excès dans l'organisme. Pour ce faire, ont été utilisés essentiellement: d'abord le B.A.L. (2–3 dimercaptopropanol)[1] en injections I.M., par cures plus ou moins espacées de 1 g 50 à 2 g chacune; puis, depuis 1957, à la suite des travaux de *Walshe*, la pénicillamine ($\beta\beta$-diméthyl-cystéine)[1], qui s'administre par voie orale, de façon pratiquement ininterrompue, à la dose moyenne de 1 g par jour.

Ces traitements entraînent une augmentation de la cuprurie, beaucoup plus importante avec la pénicillamine qu'avec le B.A.L., de toute façon moins marquée avec la prolongation du traitement. *Scheinberg* et *Sternlieb* donnent comme estimation approximative du Cu mobilisé, du fait de la pénicillaminothérapie dans 5 cas, les chiffres suivants:

Patients	Durée du traitement (jours)	Dose totale de Pénicillamine (g)	Quantité de Cu excrété (mg)
1	546	894	410
2	516	665	459
3	660	2028	950
4	493	190	464
5	685	909	474

Ces chiffres indiquent l'importance considérable des quantités de Cu excrétées, grâce au traitement, relativement aux quantités de Cu déposées dans les tissus de malades atteints de D.H.L. (un foie de maladie de Wilson contient 150 à 200 mg de Cu, le reste de l'organisme en contenant une quantité à peu près équivalente).

L'effet clinique de ces traitements est sans parallélisme apparent avec les taux de cuprurie. D'appréciation difficile, étant donné les rémissions spontanées de la maladie, il semble cependant certain; il en était déjà

[1] B.A.L.: CH^2SH — $CH\ SH$ — CH^2OH

Pénicillamine: CH^3 — $C(SH)CH(NH^2)COOH$ — CH^3

ainsi avec le B.A.L. (comme dans plusieurs de nos cas); l'effet est plus frappant encore avec la pénicillamine, grâce à laquelle, après un délai variable (quelques mois en moyenne), sont notées non seulement une amélioration le plus souvent franche des signes neurologiques, mais aussi fréquemment, une diminution d'intensité ou même une disparition complète de l'anneau de Kayser-Fleischer; cet anneau étant en rapport avec un dépôt de Cu dans la membrane de Descemet, cet effet objectif du traitement prouve qu'il réduit bien les dépôts de Cu tissulaire, au moins dans certains tissus.

On manque encore toutefois de recul pour pouvoir dire le caractère durable ou non de l'efficacité clinique de la pénicillamine.

L'intérêt se porte actuellement sur une action prophylactique éventuelle de ce traitement dans les formes encore asymptomatiques de D.H.L.

Résumé

La D.H.L., affection héréditaire du jeune, comporte deux troubles biochimiques maintenant classiques: hyperaminoacidurie et trouble du métabolisme du cuivre.

L'hyperaminoacidurie est de type rénal, importante et généralisée. Elle est habituelle, mais non constante, pouvant manquer à un stade précoce de la maladie.

Le trouble du métabolisme du cuivre consiste en une surcharge tissulaire de ce métal, diffuse, mais surtout hépato-cérébrale, rénale et cornéenne (anneau de Kayser-Fleischer), et en une carence en caeruloplasmine par défaut de synthèse de cette cuproprotéine spécifique. Cette carence en caeruloplasmine, retrouvée à un stade très précoce, encore asymptomatique, de la maladie, constituerait le trouble génétique majeur. On ne sait cependant comment elle intervient à l'origine de l'augmentation de l'absorption intestinale du cuivre.

Le traitement actuel de la D.H.L. se résume pratiquement par l'administration orale continue de pénicillamine (1 g par jour en moyenne), qui entraîne une hypercuprurie considérable, beaucoup plus marquée qu'avec le B.A.L., et parallèlement une amélioration clinique le plus souvent saisissante, objectivée au maximum par la disparition de l'anneau de Kayser-Fleischer.

Zusammenfassung

Die H.L.D., eine Erbkrankheit beim Jugendlichen, bringt zwei nunmehr klassische biochemische Störungen mit sich: eine Hyperaminoacidurie und eine Störung des Kupferstoffwechsels.

Die Hyperaminoacidurie ist renaler Art, beträchtlich und generalisiert. Sie ist meistens vorhanden, aber nicht stets, denn sie kann in einem Frühstadium der Krankheit fehlen.

Die Störung des Kupferstoffwechsels besteht in einer Überhäufung des Gewebes mit diesem Metall, die im allgemeinen diffus verteilt ist, sich aber vor allem in Leber, Gehirn, Niere und Cornea (Kayser-Fleischer-Ring) lokalisiert, und in einem Mangel an Caeruloplasmin durch Fehlsynthese dieses spezifischen Kupferproteins. Dieser Mangel an Caeruloplasmin, der in einem sehr frühen, noch symptomlosen Stadium der Krankheit vorkommt, ist die wichtigere genetische Störung. Man weiß indessen nicht, wie sie in das Zustandekommen der vermehrten Kupferabsorption aus dem Darm eingreift.

Die gegenwärtige Behandlung der H.L.D. beschränkt sich praktisch auf die dauernde orale Verabreichung von Penicillamin (1 g pro Tag im Durchschnitt), das eine beachtliche Hypercuprurie zur Folge hat, die viel ausgesprochener ist als nach Behandlung mit B.A.L., und sehr oft eine auffällige klinische Besserung, die insbesondere durch das Verschwinden des Kayser-Fleischer-Ringes objektiviert werden kann.

Riassunto

La degenerazione epato-lenticolare, affezione ereditaria giovanile, comporta due disturbi biochimici ormai classici: una iperaminoaciduria ed una alterazione del metabolismo del rame.

L'iperaminoaciduria è di tipo renale, importante e generalizzata. Fattore abituale, non però costante, essa può mancare nelle fasi precoci della malattia.

L'alterazione del metabolismo del rame consiste in un sovraccarico di rame diffuso nei tessuti, in particolare epatocerebrale, renale e corneale (anello di Kayser-Fleischer), ed in una carenza di ceruloplasmina, per difetto di sintesi di questa cuproproteina specifica. Questa carenza di ceruloplasmina, constatata in uno stadio molto precoce, ancora asintomatico, della malattia, costituirebbe il disturbo genetico maggiore. Non si sa tuttavia quale ruolo essa abbia nel determinare l'aumento dell'assorbimento intestinale del rame.

La terapia attuale della degenerazione epato-lenticolare si riassume praticamente nella somministrazione continua per via orale di penicillamina (in media 1 g al giorno), terapia che provoca un considerevole aumento dell'eliminazione urinaria del rame, maggiore di quello ottenuto col B.A.L. e nello stesso tempo un miglioramento clinico il più spesso

impressionante, di cui la prova obiettiva maggiore è la scomparsa dell' anello di Kayser-Fleischer.

Summary

Hepato-lenticular degeneration, a hereditary affection of youth, shows two biochemical disturbances which are now classical: hyperaminoaciduria and disorders of copper metabolism.

The hyperaminoaciduria is of the renal type, severe and generalised. It is habitual but not constant, and may be lacking at a precocious stage of the illness.

The disorder in copper metabolism consists of a tissue surcharge of this metal, which is diffused but above all hepato-cerebral, renal and corneal (Kayser-Fleischer ring), and also of a deficiency in caeruloplasmin due to a lack of synthesis of this specific cupro-protein. This deficiency of caeruloplasmin, starting at a very precocious stage, even at the asymptomatic stage of the illness, constitutes the major genetic trouble. It is not, however, known how it intervenes at the origin of the augmentation of the intestinal absorption of copper.

The present treatment of hepato-lenticular degeneration consists in practice of the continued administration per os of penicillin (1 g a day on the average) which entails a considerable hypercupruria, much more marked than with B.A.L., and parallel with this, a clinical improvement which is most often made strikingly apparent by the disappearance of the Kayser-Fleischer ring.

Bearn, Yu et *Gutman:* Renal function in Wilson's disease. J. clin. Invest. **36,** 1107 (1957).

Boudin et *Pépin:* Dégénérescence hépato-lenticulaire. Masson & Cie Edit., Paris 1959.

Cartwright, Hodges, Gubler, Mahoney, Daum, Wintrobe et *Bean:* Studies on copper metabolism. XIII. Hepatolenticular degeneration. J. clin. Invest. **33,** 1487 (1954).

Cumings: The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. Brain **71,** 410 (1948).

Holmberg et *Laurrel:* Investigations in serum copper. II. Isolation of the copper containing protein, and a description of some of its properties. Acta chem. scand. **2,** 550–556 (1948).

Iber, Chalmers et *Uzman:* Studies of protein metabolism in hepatolenticular degeneration. Metabolism **6,** 388 (1957).

Scheinberg et *Gitlin:* Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Science **116,** 484 (1952).

Scheinberg et *Sternlieb:* The long term management of Hepatolenticular Degeneration (Wilson's disease). Amer. J. Med. **29,** 316 (1960).

Stein, Bearn et *Moore:* The amino acid content of the blood and urine in Wilson's disease. J. clin. Invest. **33,** 410 (1954).

Uzman et *Denny-Brown:* Aminoaciduria in hepatolenticular degeneration. Amer. J. med. Sci. **215,** 599 (1948).

Walshe: Treatment of Wilson's disease with Penicillamine. Lancet **7117,** 188 (1960).

Wilson: Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain **34,** 296 (1912).