

Maladie de Wilson: Difficultés diagnostiques

Dr Rodolphe Sobesky

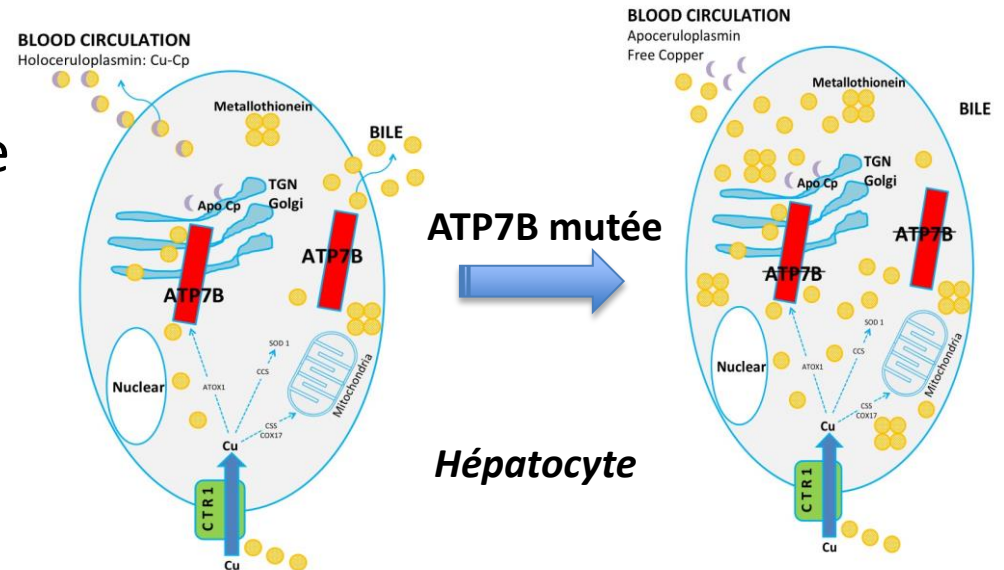
Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse

Rappels

- Maladie rare autosomique récessive (prevalence: 1/30000)

- Surcharge en cuivre
 - Défaut d'une protéine de transport du Cu: ATP7B

→ Accumulation Cu Foie, cerveau, cornée



- Présentations phénotypiques hétérogènes chez l'enfant ou l'adulte jeune (Hépatopathie, troubles neuro-psychiatriques)
- Potentiellement fatale si non traitée (chélateurs cuivre)

Cas clinique 1: M S. 53 ans

Sept 2016 : Consulte pour oedèmes des membres inferieurs et ascite

ATCD : - origine tunisienne, chef d'entreprise, marié, 4 enfants

- 85,8kg ; 1,75cm

- Tabac 38 PA

- Consommation quotidienne de bière + vin occasionnel (90 g/j)

Bio : TP : 30%, Bili T : 102 $\mu\text{mol/l}$; ASAT 161; ALAT 143; Alb 22 g/l; plaquettes 137000; Hb : 8.8 g/dl; IgG 23,6

→ MELD : 25

Ascite : Prot : 6 g/l

Echo : foie dysmorphique, pas de lésion focale. Splénomégalie, ascite.

FOGD : VO de grade I

Marqueurs VHB et VHC neg, Bilan fer normal.

Auto Ac négatifs

→ Diagnostic initial de « probable cirrhose alcoolique »

Cas clinique 1: M S. 53 ans

- Biopsie : cirrhose micronodulaire, fibrose très mutilante, activité d'intensité modérée (lésions de nécrose périportale et intra-nodulaire). Pas de stéatose, ni de lésion d'hépatite alcoolique
- Interrogatoire : sœur décédée à l'âge de 7 ans, frère suivi pour maladie du foie d'origine génétique, parents consanguins
- Bilan cuivre: ceruloplasmine : 0,08 (N 0,2-0,5); Cu Sg : 11,45 $\mu\text{mol/l}$ (N 12,7-22,2); Cu Ur : 10 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (N<0,02)
- Absence d'anneau de KF
- Cu intra hépatique : 10 $\mu\text{mol/g}$ de tissu (très élevé)
- Cuivre échangeable : 2,66 (N : 0,62-2,15) et REC = 19,6%

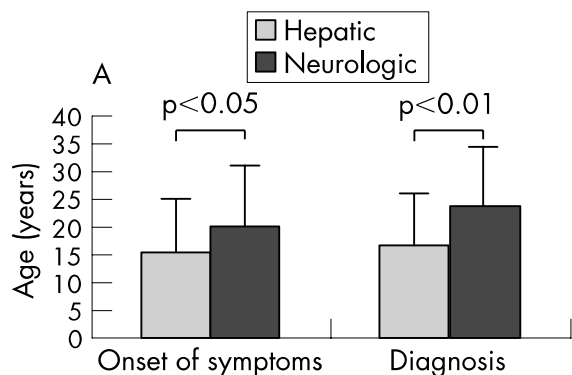
→ Diagnostic de cirrhose liée à une maladie de Wilson

- Début d'un traitement par Trolovol (150 mg/j)
 - Aggravation progressive... J+10 : TP : 16%, Bili T : 230 $\mu\text{mol/l}$, hémolyse, confusion
- Inscription liste TH en super U
- TH le 11 oct 2016. Suites favorables

Atteinte hépatique

Age découverte forme hépatiques ?

- Classiquement : 5 à 35 ans (registre Français : 6% MW au delà de 60 ans)



Atteinte peu spécifique

Élévation isolée ASAT / ALAT

⇒ Insuffisance Hépatique fulminante

- Élévation persistante des transaminases
- Hépatite chronique
- Décompensation d'une cirrhose
- Insuffisance hépatique fulminante

➔ Y penser en cas d'insuffisance hépatique, ictérique, d'évolution rapide (surtout si associée à une hémolyse)

Diagnostic

Tests	Aspect typique	Faux négatifs	Faux positifs
Ceruloplasmine	Abaissée < 0,1g/l	<ul style="list-style-type: none">- Taux normaux si inflammation hep marquée (hémolyse)- Surestimation par certains tests immuno- Grossesse, traitement estrogène	<p>Abaissée si :</p> <ul style="list-style-type: none">- Malabsorption- Insuf hép sévère- Aceruloplasminémie
Cu Ur des 24 h	> 1,6 µmol/24h	<p>Normal si :</p> <ul style="list-style-type: none">- Recueil incorrect- Normal chez 15% à 36% des enfants avec MW <p>Surtout en l'absence d'atteinte hép (16 à 23%)</p>	<p>Augmentation si :</p> <ul style="list-style-type: none">- Nécrose hép massive- Hétérozygote?
Cu Sg	Cu total sg bas	<ul style="list-style-type: none">- Normal si surestimation ceruloplasmine par certains tests	

Test D Pénicillamine non recommandé chez l'adulte

Anneau de Kayser Fleischer : Présent chez 50% des patients avec une atteinte hépatique (Possible faux positifs si cholestase ancienne)

Imagerie hépatique : non spécifique (NB : pas de propriété magnétique du Cu à IRM)

Biopsie hépatique

- Réalisation souvent difficile. Faite si diagnostic non fait avec méthodes non invasives
- Lésions non spécifiques:
 - Précocement : stéatose minime (macro et microvesiculaire)
 - Nécrose focale
 - Aspect d' « hépatite chronique »
 - 50% avec cirrhose

Confusion possible avec

NAFLD ou NASH

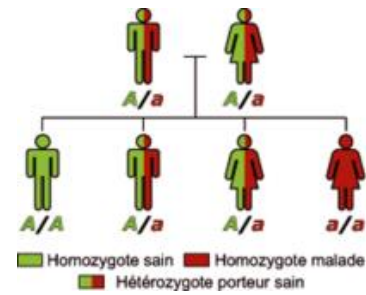
Hép auto immune

Tests	Aspect typique	Faux négatifs	Faux positifs
Cu intra hépatique	Elevé > 4 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec Se = 96,5 Sp = 98,6	Erreur d'échantillonnage (18% entre 0,8 et 4)	Discrètement élevé si cholestase marquée ancienne
Coloration Rhodanine	Augmentation marquage	Expression très variable (surtout au stades précoces). Variable d'une zone à l'autre	Marquage si cholestase

Autre : mesure Cu directe par Fluorescence X (Kaščáková S. *J Pathol Clin Res.* 2016)

Comment affirmer le dg ?

Difficultés diagnostiques du Wilson



■ Biologie moléculaire

Mutations (substitutions, délétions, insertions ...) sont nombreuses

- ▶ > 500 mutations et 100 polymorphismes
- ▶ Majorité d'hétérozygotes composites (2/3)
- ▶ Dans notre série de 237 familles : 6 % des familles : 1 seule mutation sur 1 allèle

■ Bilan cuivre «standard»: céruloplasmine , cuprémie, cuprurie

- ▶ normal chez 3 % de Wilson

■ Nouveau marqueur : REC

- ▶ REC : rapport cuivre « libre » ou échangeable / cuivre total

El Balkhi S., Trocello J.M., Poupon J., Chappuis P., Massicot F., Girardot-Tinant N., Woimant F.

Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and specific biomarker for Wilson's disease diagnosis.

Clin. Chim. Acta, 2011, 412 : 2254-2260

Cuivre échangeable

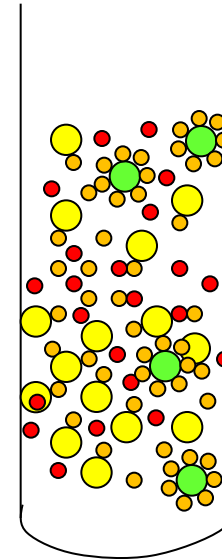
Principe : déplacement du Cu mobilisable par un chélateur avant ultrafiltration

Incubation → Ultrafiltration

Seuil de coupure : 30 000 Da

MM Céruloplasmine : 132 000 Da

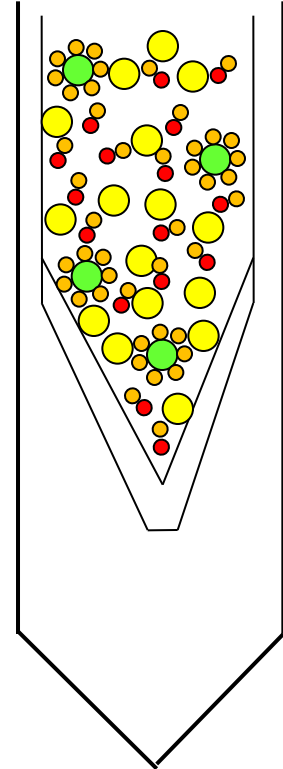
MM Albumin : 67 000 Da



Sérum +
EDTA 3 g/L

(1v+1v)

60 min



Centrifugation

40 min

3 500 tr/min

REC et Diagnostic : Un nouveau marqueur

Clinica Chimica Acta 412 (2011) 2254–2260

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

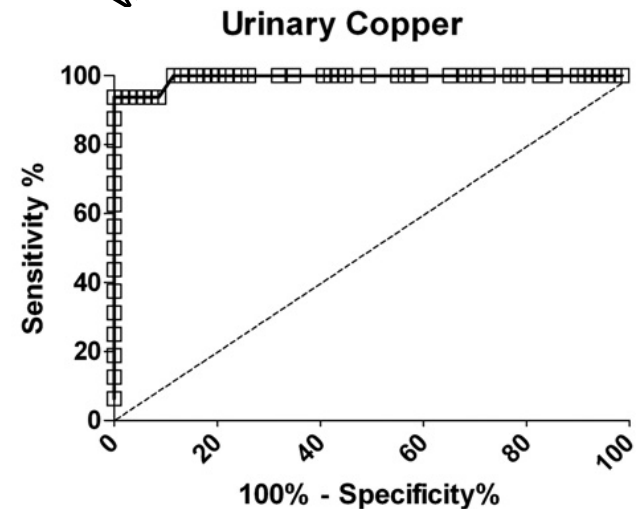
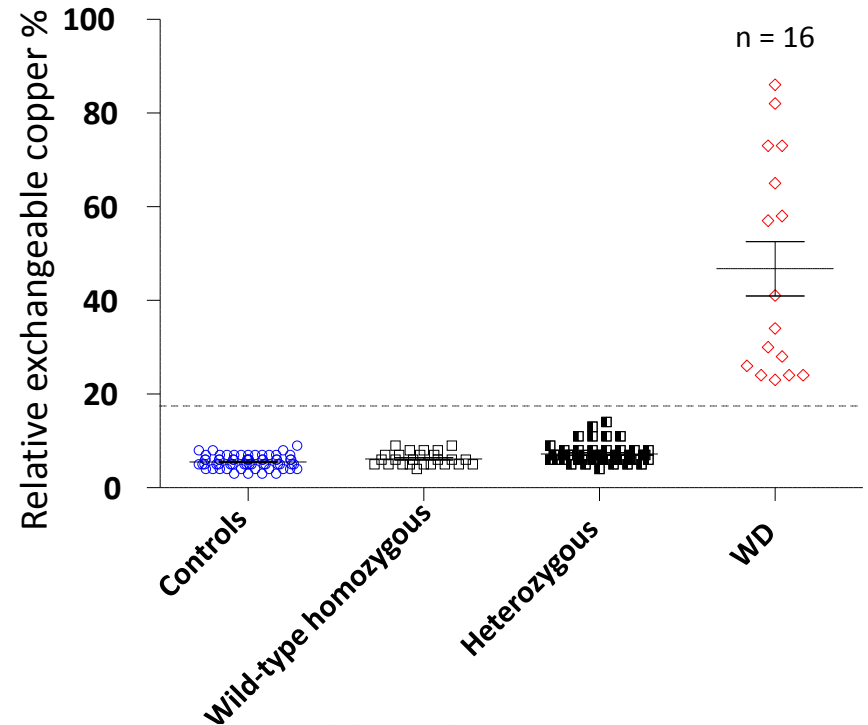
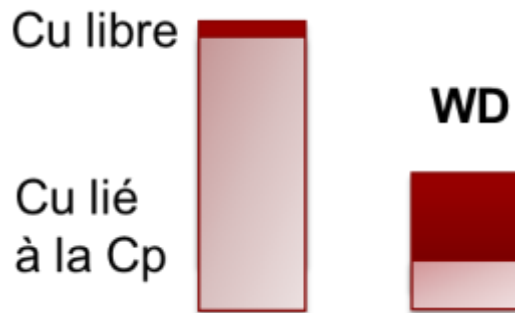
journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim



Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis

Souleiman El Balkhi ^{a,d}, Jean-Marc Trocello ^{b,d}, Joël Poupon ^{a,*}, Philippe Chappuis ^c, France Massicot ^e, Nadège Girardot-Tinant ^d, France Woimant ^{b,d}

- REC : Relative Exchangeable Copper (Cuivre échangeable relatif)
- $REC = \text{CuEXC} / \text{Cu total} (\%)$



Cas clinique 2 : Julien 25 ans

Anomalies du bilan hépatique : AST : 62; ALT 101, GGT 50; TP : 90%; PI : 340 000

ATCD familiaux :

- Parents :

- Mère : TH en urgence en 1988 pour insuf hépatique fulminante liée à une maladie de Wilson. Mut Homozyg Thr569 del

- Père décédé jeune d'un infarctus

- Frère Sébastien 23 ans : Maladie de Wilson (révélation par atteinte neurologique). Mut Homozyg Thr569del

} Parents consanguins
(cousins)

Bilan Julien :

- Echo : hépatomégalie avec foie de surcharge. Fibroscan = 7 kPa

- Bilan virologique : Neg ; Ac anti tissus négatifs, IgG Nle

- Ceruloplasmine : 0,2 ; Cu Ur : 0,5 $\mu\text{mol}/24\text{h}$.

- Absence d'anneau de Kayser Fleischer

- Génétique : hétéroz Thr569del

- 105 kg, 170 m (BMI =36)

→ Hépatopathie liée à une NASH?

Cas clinique 2 :

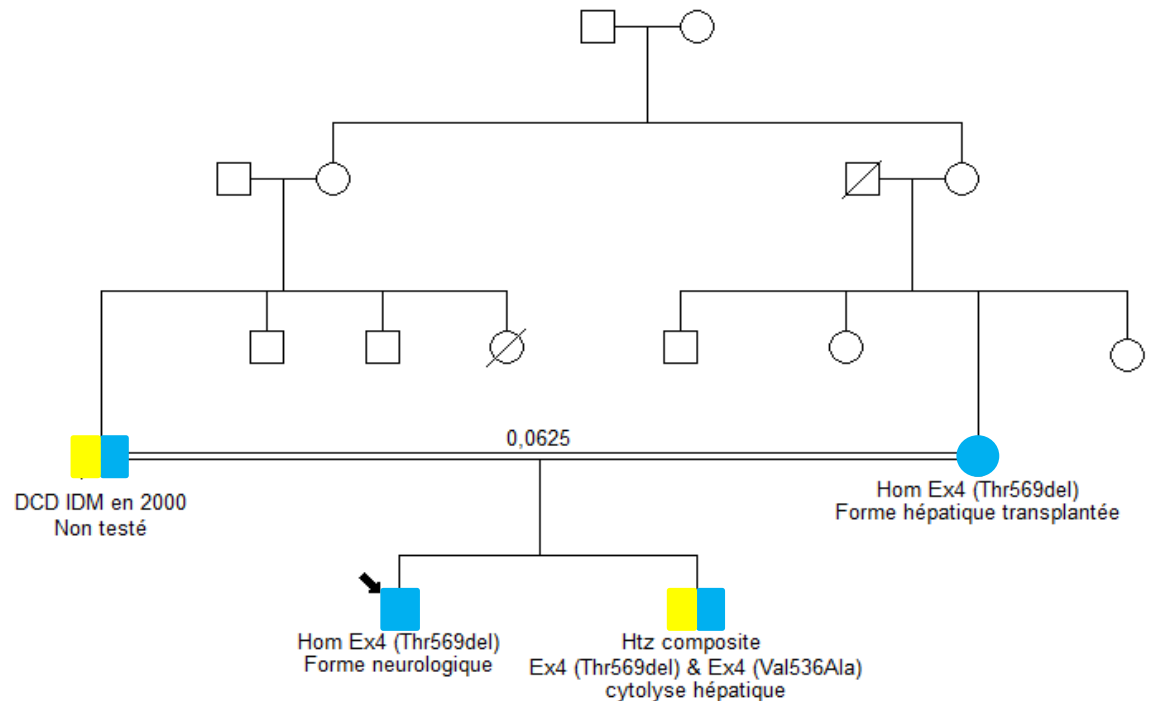
Conseil perte de poids... → - 6 kg

Anomalies persistantes...

Cu Ex : 1,25; REC : 12%

Nouveau séquençage

→ 2nd mutation Val536Ala)



Wilson même si bilan cuivre normal

Intérêt dépistage génétique (parents, fratrie)