



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Seltene Lebererkrankungen: Morbus Wilson

Uta Merle

Gesellschaft für Gastroenterologie und
Hepatologie in Berlin und Brandenburg e.V. 2015



Wichtigste Publikation des letzten Jahres

Wichtigste Publikation des letzten Jahres

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Issue: *Human Disorders of Copper Metabolism II*

Phenotype–genotype correlations in patients with Wilson’s disease

Peter Ferenci

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Address for correspondence: Peter Ferenci, Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Vienna, Austria. peter.ferenci@meduniwien.ac.at

There is considerable phenotypic variation in Wilson’s disease (WD). Some patients present with hepatic disease during the first decade of life and some with neurological degeneration in adolescence or adult life, with or without overt liver disease. Although the absence of neurologic disease in patients with liver disease in childhood or adolescence can be explained by the limited time exposure of the central nervous system to copper toxicity, it is surprising that late-onset neurologic WD can occur without any evidence of liver involvement. This huge variability in the clinical presentation of WD in general reflects our limited knowledge on the natural history of WD. Genetic association studies require the phenotype to be defined as accurately as possible.

Wichtigste Publikation des letzten Jahres

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Issue: *Human Disorders of Copper Metabolism II*

Phenotype–genotype correlations in patients with Wilson’s disease

Peter Ferenci

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Address for correspondence: Peter Ferenci, Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Vienna, Austria. peter.ferenci@meduniwien.ac.at

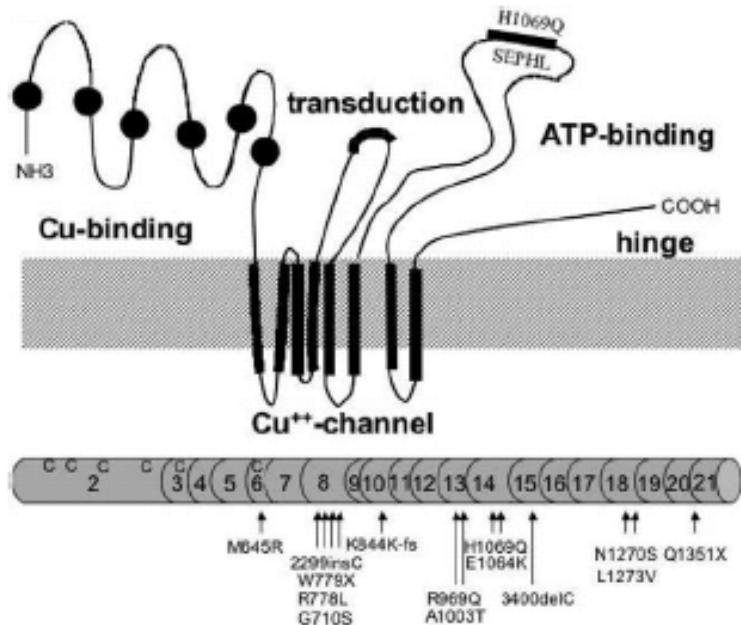
There is considerable phenotypic variation in Wilson’s disease (WD). Some patients present with hepatic disease during the first decade of life and some with neurological degeneration in adolescence or adult life, with or without overt liver disease. Although the absence of neurologic disease in patients with liver disease in childhood or adolescence can be explained by the limited time exposure of the central nervous system to copper toxicity, it is surprising that late-onset neurologic WD can occur without any evidence of liver involvement. This huge variability in the clinical presentation of WD in general reflects our limited knowledge on the natural history of WD. Genetic association studies require the phenotype to be defined as accurately as possible.

Morbus Wilson - Historie

- Erstbeschreibung des Morbus Wilson durch K. Wilson 1912 als „progressive lenticular degeneration, a familiar, lethal neurologic disease accompanied by chronic liver disease leading to cirrhosis“
- Erstbeschreibung von Kupferablagerungen in der Kornea durch Kayser und Fleischer 1902/1903
- Einführung von
 - BAL 1951 als erste (chelierende) Therapie
 - D-Penicillamin als 1. oraler Kupferchelator durch J. Walshe 1956
 - Zink-Salzen 1961
 - Trientine 1969
 - Tetrathiomolybdat 1984
- Identifizierung des Morbus Wilson Gens ATP7B 1993

Morbus Wilson – Genetik

ATP7B - Morbus Wilson Gen

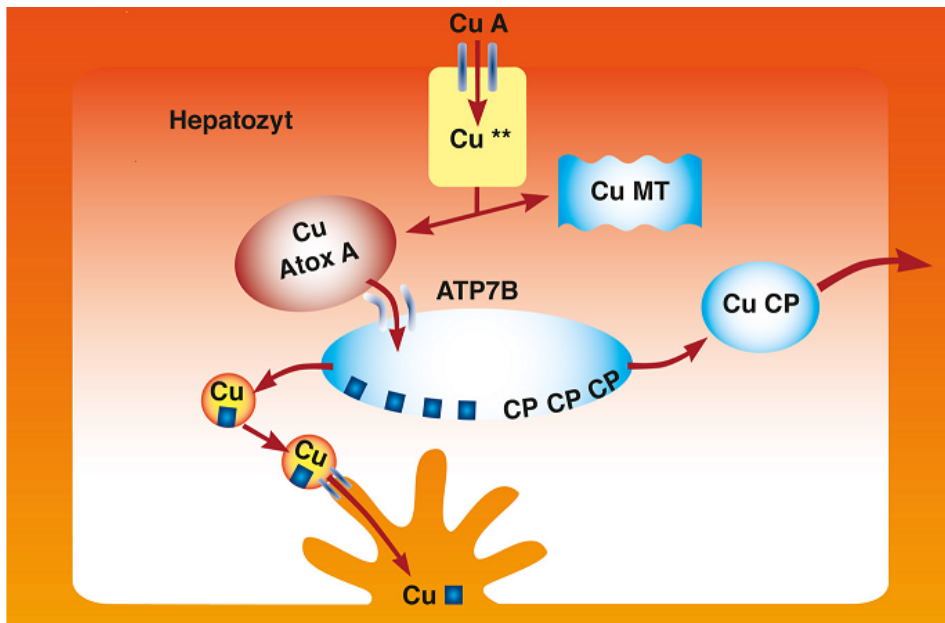


Kupfer-transportierende ATPase
165 kDa / 1465 Aminosäuren
> 500 bekannte Mutationen

- Autosomal-rezessive Vererbung
- Homozygote 1:40.000, Carrier ca.0,5-1%

Kupferstoffwechsel

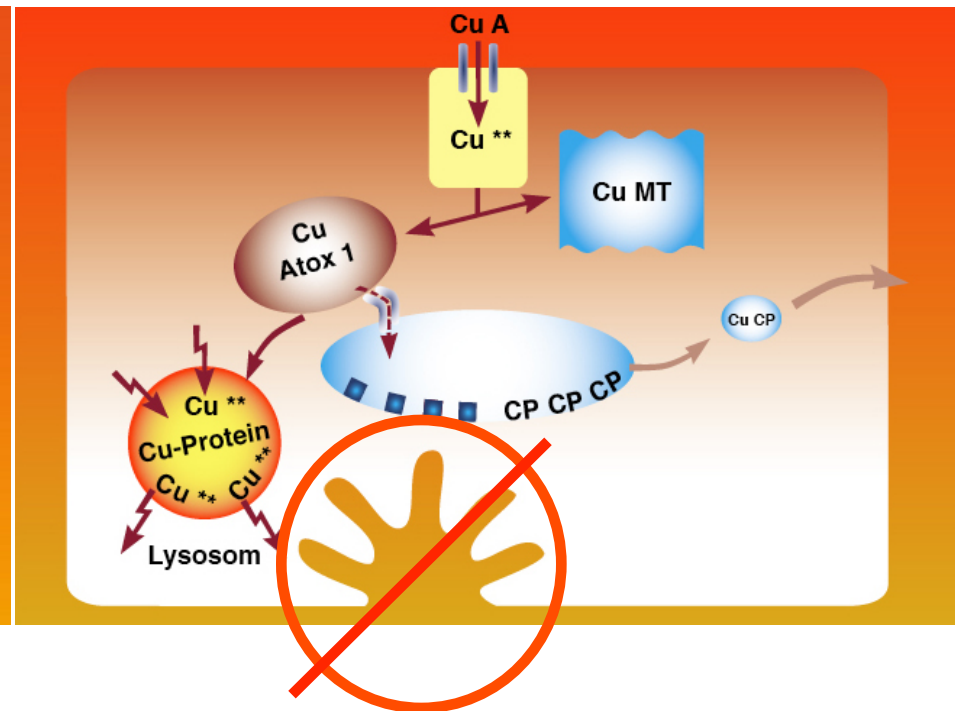
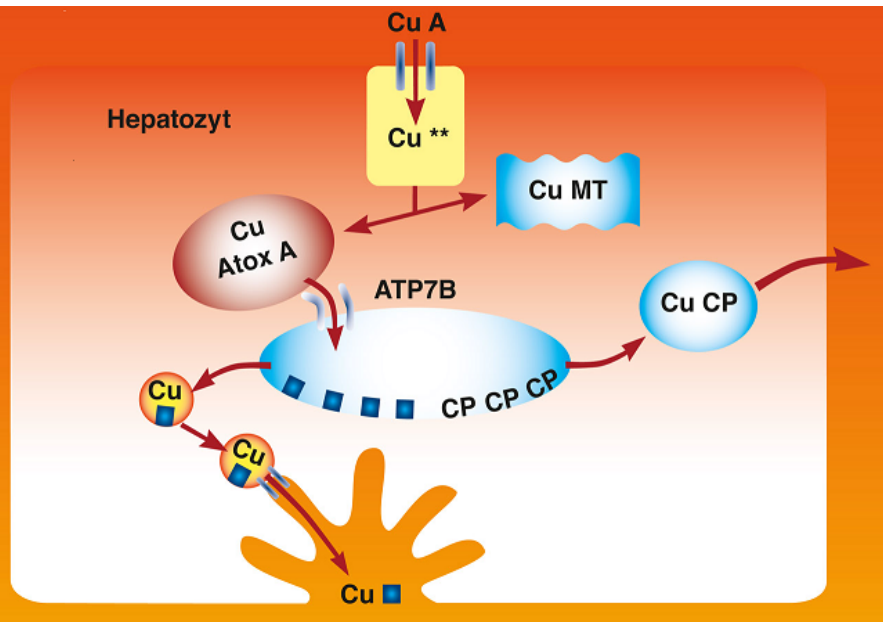
Physiologie



Kupferstoffwechsel

Physiologie

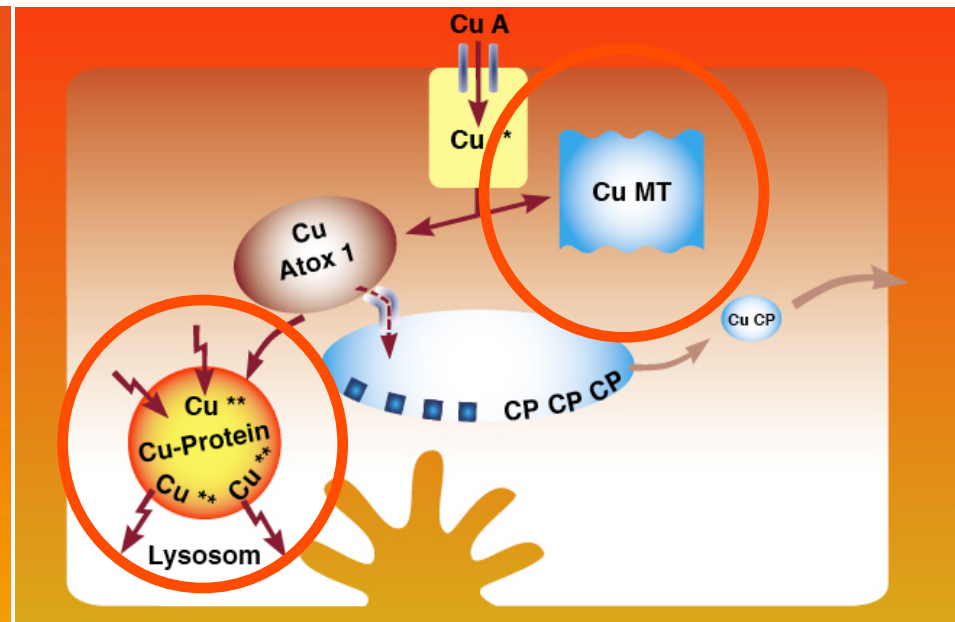
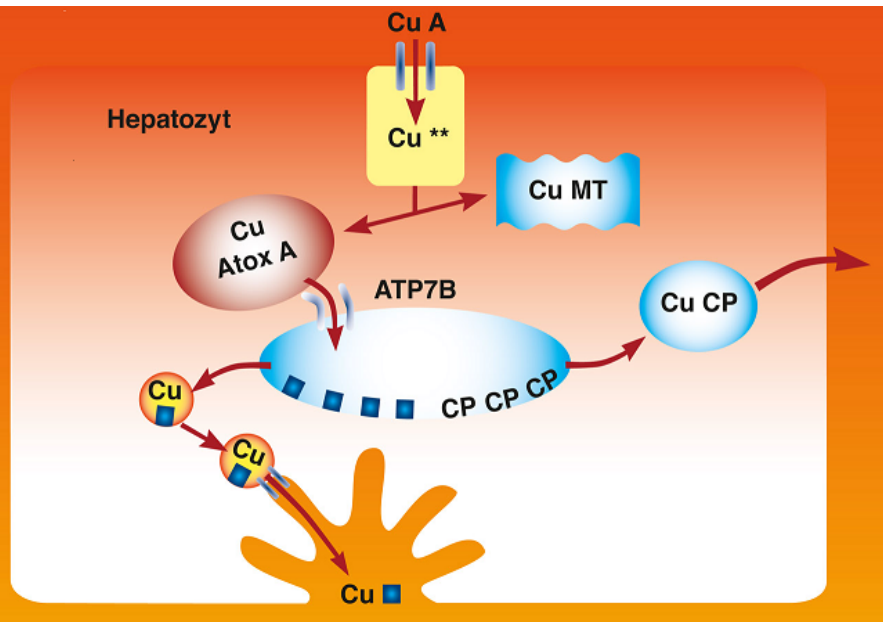
Pathophysiologie



Kupferstoffwechsel

Physiologie

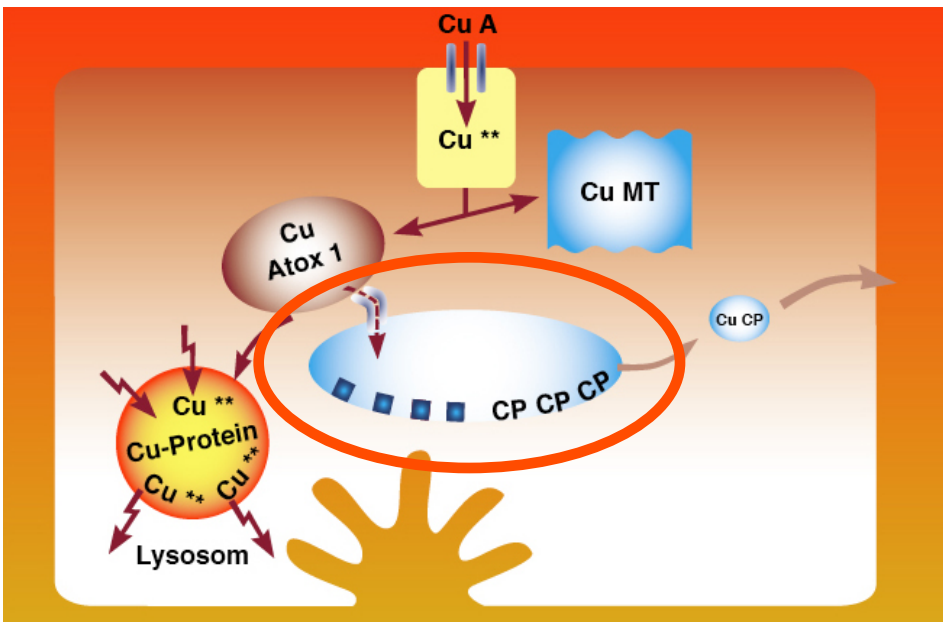
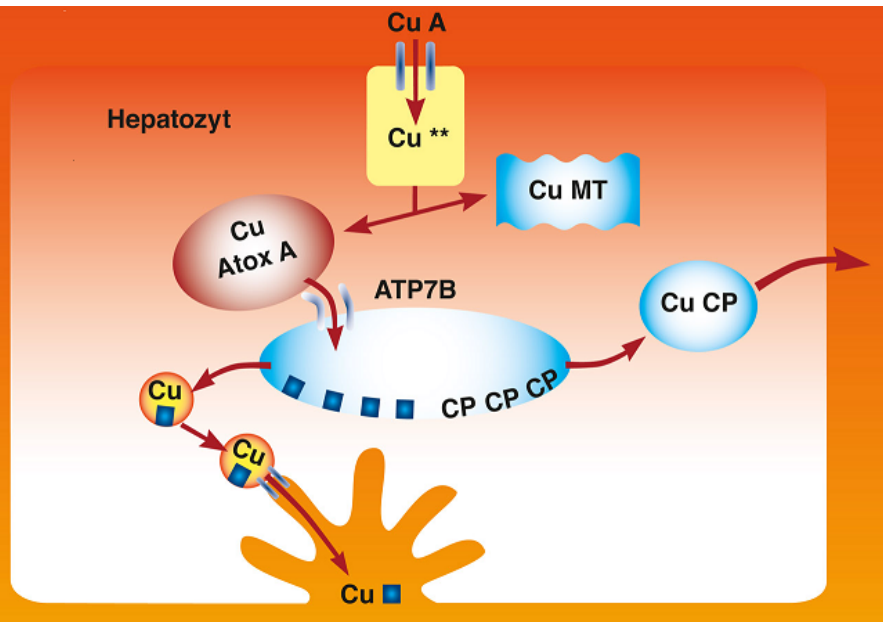
Pathophysiologie



Kupferstoffwechsel

Physiologie

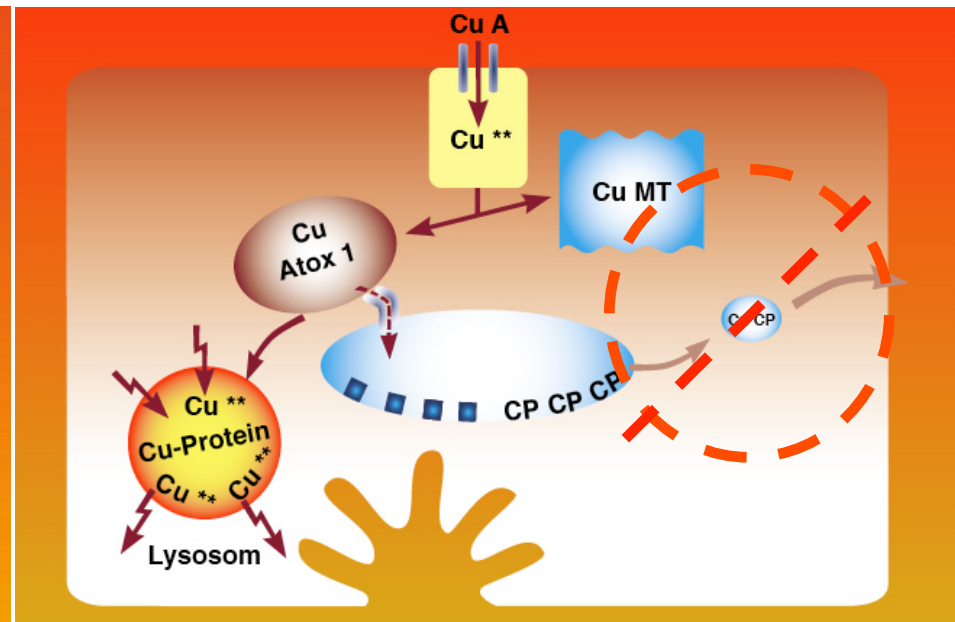
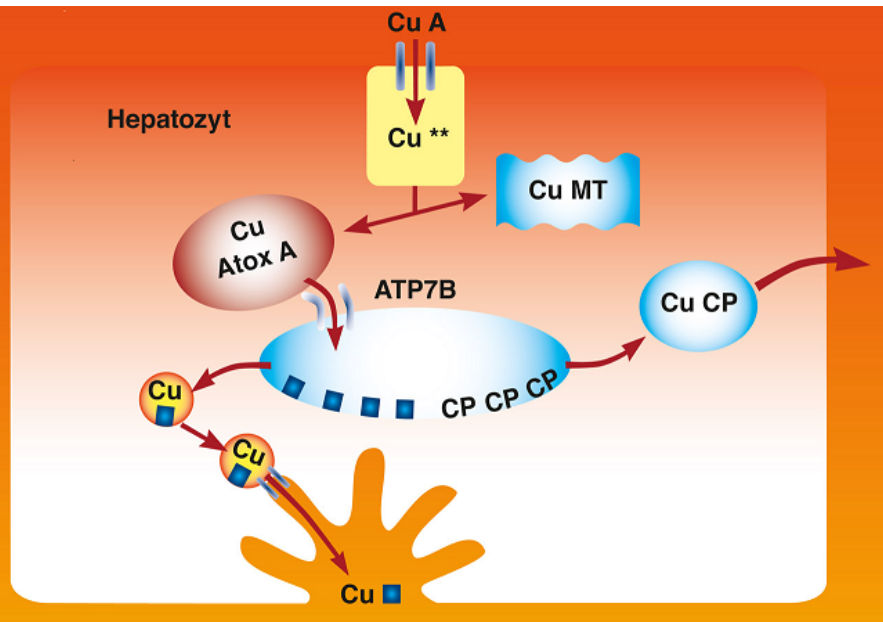
Pathophysiologie

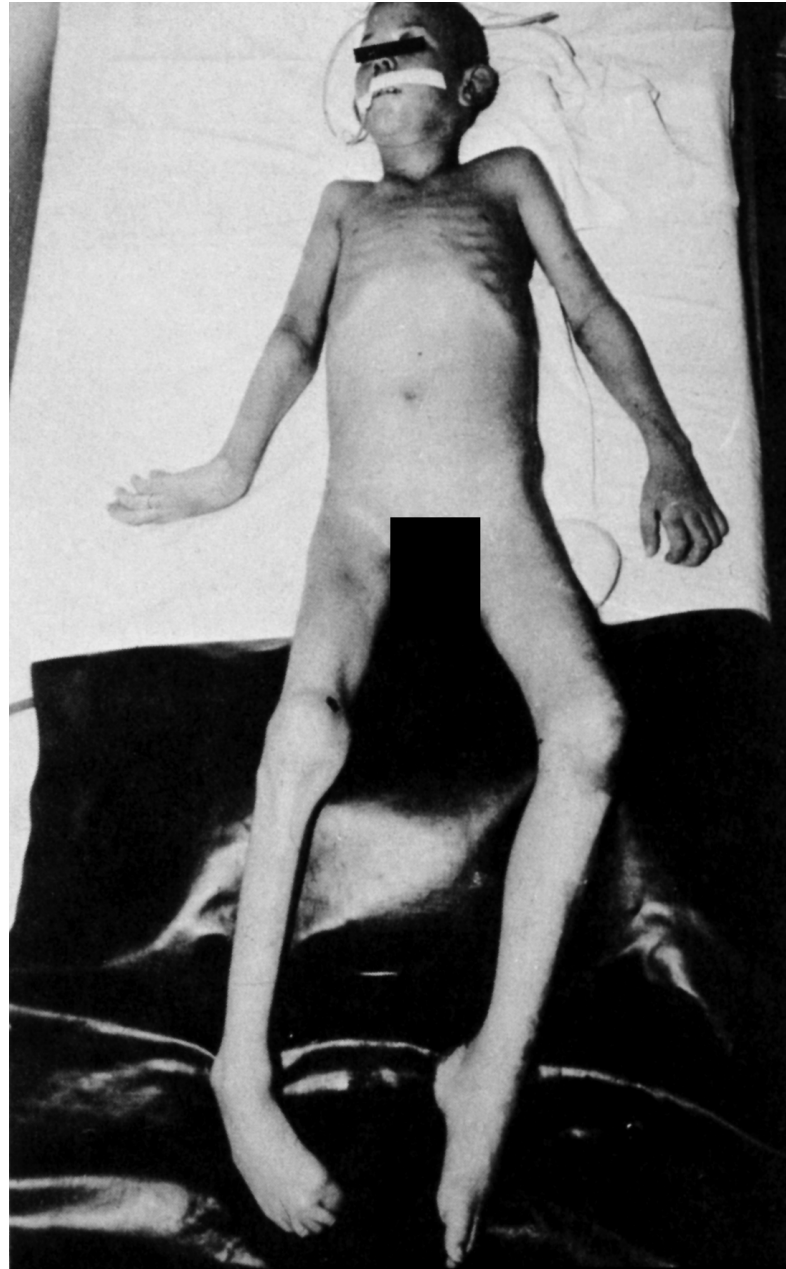


Kupferstoffwechsel

Physiologie

Pathophysiologie





Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch ~40%

- Asymptomatische Hepatomegalie
- Isolierte Splenomegalie
- Chronische Transaminasenerhöhung
- Steatosis hepatis
- Akute Hepatitis
- Leberzirrhose (kompensiert oder dekompenziert)
- Ikterus (bedingt durch Hämolyse)
- Akutes / Fulminantes Leberversagen

Andere Organsysteme

- Niere: Proteinurie und Nephrolithiasis
- Skelettsystem: Osteoporose und Arthritis
- Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen
- Pankreatitis
- Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

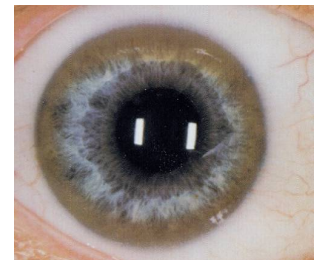
Neurologisch ~40%

- Bewegungsstörungen (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)
- Speichelfluß, Dysarthrie
- Dystonie
- Pseudobulbärparalyse
- Krampfanfälle
- Migräne
- Schlaflosigkeit

Psychiatrisch ~10%

- Depression
- Neurosen
- Persönlichkeitsstörungen
- Psychosen

Kayser-Fleischer Ring



Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch

Asymptomatische Hepatomegalie

Isolierte Splenomegalie

Chronische Transaminasenerhöhung

Steatosis hepatis

Akute Hepatitis

Leberzirrhose (kompensiert oder dekompenziert)

Ikterus (bedingt durch Hämolyse)

Akutes / Fulminantes Leberversagen

Andere Organsysteme

Niere: Proteinurie und Nephrolithiasis

Skelettsystem: Osteoporose und Arthritis

Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen

Pankreatitis

Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

Neurologisch

Bewegungsstörungen (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)

Speichelfluß, Dysarthrie

Dystonie

Pseudobulbärparalyse

Krampfanfälle

Migräne

Schlaflosigkeit

Psychiatrisch

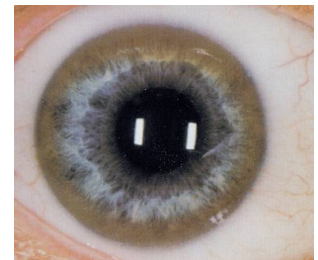
Depression

Neurosen

Persönlichkeitsstörungen

Psychosen

Kayser-Fleischer Ring



Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch

Asymptomatische Hepatomegalie

Isolierte Splenomegalie

Chronische

Steatohepatitis

Akute Hepatitis

Leberzirrhose

Ikterus

Akute Leberverschädigung

Anderes

Nierenschädigung

Skellettsystem: Osteoporose und Arthritis

Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen

Pankreatitis

Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

Neurologisch

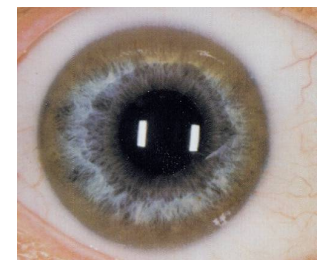
Bewegungsstörungen (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)

Patients with apparent autoimmune hepatitis presenting in childhood, or in adults with a suspicion of autoimmune hepatitis that does not readily respond to therapy, should be assessed carefully for WD because elevated serum immunoglobulins and detectable nonspecific auto-antibodies may be found in both conditions.²⁴⁻²⁶

AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2008

Psychosen

Kayser-Fleischer Ring



Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch

- Asymptomatische Hepatomegalie
- Isolierte Splenomegalie
- Chronische Transaminasenerhöhung
- Steatosis hepatis
- Akute Hepatitis
- Leberzirrhose (kompensiert oder dekompenziert)
- Ikterus (bedingt durch Hämolyse)
- Akutes / Fulminantes Leberversagen

Andere Organsysteme

- Niere: Proteinurie und Nephrolithiasis
- Skelettsystem: Osteoporose und Arthritis
- Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen
- Pankreatitis
- Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

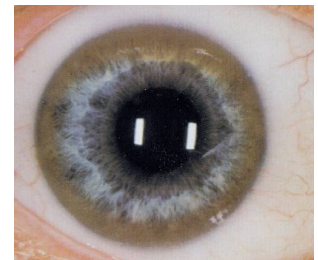
Neurologisch

- Bewegungsstörungen (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)
- Speichelfluß, Dysarthrie
- Dystonie
- Pseudobulbärparalyse
- Krampfanfälle
- Migräne
- Schlaflosigkeit

Psychiatrisch

- Depression
- Neurosen
- Persönlichkeitsstörungen
- Psychosen

Kayser-Fleischer Ring



Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch

- Asymptomatische Hepatomegalie
- Isolierte Splenomegalie
- Chronische Transaminasenerhöhung
- Steatosis hepatis
- Akute Hepatitis
- Leberzirrhose (kompensiert oder dekompenziert)
- Ikterus (bedingt durch Hämolyse)

Akutes / Fulminantes Leberversagen

Andere Organsysteme

- Niere: Proteinurie und Nephrolithiasis
- Skelettsystem: Osteoporose und Arthritis
- Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen
- Pankreatitis
- Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

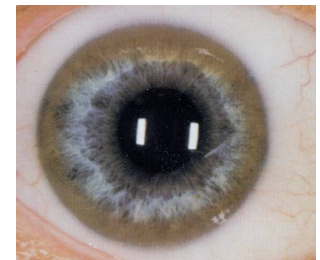
Neurologisch

- Bewegungsstörungen (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)
- Speichelfluß, Dysarthrie
- Dystonie
- Pseudobulbärparalyse
- Krampfanfälle
- Migräne
- Schlaflosigkeit

Psychiatrisch

- Depression
- Neurosen
- Persönlichkeitsstörungen
- Psychosen

Kayser-Fleischer Ring



Akutes / fulminantes Leberversagen

Hohe Letalität ohne LTX, aber Diagnose oft schwierig:

- meist junge Patienten mit unauffälliger Vorgeschichte
- Kayser-Fleischer-Ring oft nicht nachweisbar
- Leberbiopsie bei schlechter Gerinnung nur erschwert möglich
- Cu und Coeruloplasmin (Akutphaseprotein) oft im unteren Normbereich

Laborchemische Besonderheiten:

- hohes Bilirubin (2/3 konjugiert, 1/3 unkonjugiert)
- GOT (AST) und GPT (ALT) nur gering erhöht (ca. 100 U/l)
- Coombs-negative Hämolyse => niedriger Hb-Wert
- Kupferausscheidung im Urin deutlich erhöht
- niedrige Aktivität der AP (< 50 U/l)
- niedrige CHE

Vergleich FWD - ALF

	FWD	ALF	P-Wert
Alter	20,1 ± 11,7	44,8 ± 20,6	0,016*
MELD-Score	27,6 ± 9,5	20,3 ± 7,0	0,108
HE (Grad 1-4)	1,4 ± 0,5	2,13 ± 1,0	0,122
Serum GPT (U/l)	53 ± 43	1982 ± 938	<0,0001*
Serum GOT (U/l)	87 ± 44	2756 ± 2941	0,037*
GOT-GPT Ratio	2,3 ± 1,5	1,5 ± 1,2	0,266
Serum AP (U/l)	128 ± 89	142 ± 66	0,749
Serum LDH (U/l)	535 ± 638	1567 ± 2707	0,382
Serum Bilirubin (mg/dl)	23 ± 19	15 ± 13	0,372
AP-Bilirubin Ratio	9,3 ± 8,9	32,5 ± 59,0	0,363
INR	2,1 ± 0,4	2,1 ± 0,6	0,816
Albumin (g/l)	29,8 ± 4,7	32,0 ± 3,8	0,379
CHE (kU/l)	1,8 ± 1,2	4,3 ± 1,2	0,005*
Hämoglobin (g/l)	7,0 ± 2,2	12,6 ± 1,8	<0,0001*
Serum Kupfer (µmol/l)	28,1 ± 29,4	17,8 ± 2,5	0,376
Serum Coeruloplasmin (g/l)	0,12 ± 0,08	0,19 ± 0,03	0,07
Urin-Kupfer (µmol/24h)	93,4 ± 144,0	3,5 ± 1,8	0,001*

FWD: akutes Leberversagen bei Morbus Wilson; ALF: akutes Leberversagen; HE: Hepatische Enzephalopathie, INR: international normalized ratio; CHE: Cholinesterase

Vergleich FWD - ALF

	FWD	ALF	P-Wert
Alter	38,4 ± 14,7	44,8 ± 22,6	0,016*
MELD			0,08
HE			0,22
Serum-Bilirubin (mg/dl)			0,001*
Serum-Albumin (g/dl)			0,37*
GOT (U/l)			0,66
Serum-creatinin (mg/dl)			0,49
Serum-PT (s)			0,82
Serum-AP (U/l)			0,72
AP-5 (U/l)			0,63
INR			0,16
Albunin (g/dl)			0,79
CHE (U/l)			0,05*
Hämoglobin (g/dl)			0,001*
Serum-creatinin (mg/dl)			0,76
Serum-creatinin (mg/dl)			0,07
Urin-Kupfer (µmol/24h)	93,4 ± 144,0	3,5 ± 1,8	0,001*

FWD: akutes Leberversagen bei Morbus Wilson; ALF: akutes Leberversagen; HE: Hepatische Enzephalopathie, INR: international normalized ratio; CHE: Cholinesterase

Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch

- Asymptomatische Hepatomegalie
- Isolierte Splenomegalie
- Chronische Transaminasenerhöhung
- Steatosis hepatis
- Akute Hepatitis
- Leberzirrhose (kompensiert oder dekompenziert)
- Ikterus (bedingt durch Hämolyse)
- Akutes / Fulminantes Leberversagen

Andere Organsysteme

- Niere: Proteinurie und Nephrolithiasis
- Skelettsystem: Osteoporose und Arthritis
- Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen
- Pankreatitis
- Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

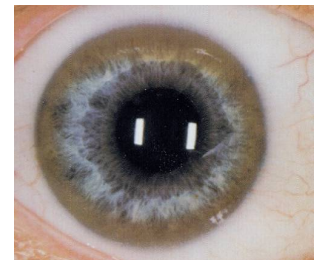
Neurologisch

- Bewegungsstörungen (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)
- Speichelfluß, Dysarthrie
- Dystonie
- Pseudobulbärparalyse
- Krampfanfälle
- Migräne
- Schlaflosigkeit

Psychiatrisch

- Depression
- Neurosen
- Persönlichkeitsstörungen
- Psychosen

Kayser-Fleischer Ring



Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch

- Asymptomatische Hepatomegalie
- Isolierte Splenomegalie
- Chronische Transaminasenerhöhung
- Steatosis hepatis
- Akute Hepatitis
- Leberzirrhose (kompensiert oder dekomensiert)
- Iktus (bedingt durch Hämolyse)
- Akutes / Fulminantes Leberversagen

Andere Organsysteme

- Niere: Proteinurie und Nephrolithiasis
- Skelettsystem: Osteoporose und Arthritis
- Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen
- Pankreatitis
- Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

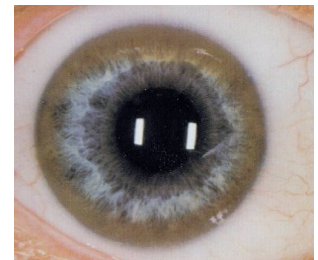
Neurologisch

- Bewegungsstörungen** (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)
- Speichelfluß, Dysarthrie
- Dystonie
- Pseudobulbärparalyse
- Krampfanfälle
- Migräne
- Schlaflosigkeit

Psychiatrisch

- Depression
- Neurosen
- Persönlichkeitsstörungen
- Psychosen

Kayser-Fleischer Ring



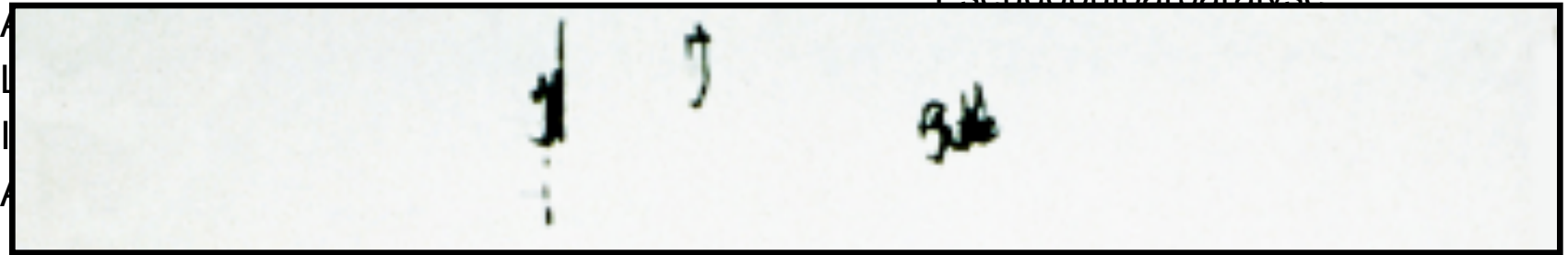
Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch

Asymptomatische Hepatomegalie
Isolierte Splenomegalie
Chronische Transaminasenerhöhung
Steatosis hepatis

Neurologisch

Bewegungsstörungen (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)
Speichelfluß, Dysarthrie
Dystonie
Pseudobulbärparalyse



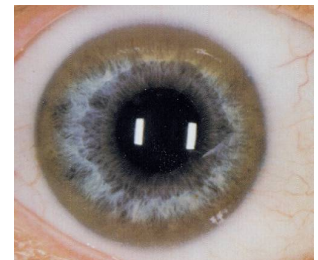
Andere Organsysteme

Niere: Proteinurie und Nephrolithiasis
Skelettsystem: Osteoporose und Arthritis
Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen
Pankreatitis
Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

Psychiatrisch

Depression
Neurosen
Persönlichkeitsstörungen
Psychosen

Kayser-Fleischer Ring



Morbus Wilson – Symptomatik (1)

Hepatisch

- Asymptomatische Hepatomegalie
- Isolierte Splenomegalie
- Chronische Transaminasenerhöhung
- Steatosis hepatis
- Akute Hepatitis
- Leberzirrhose (kompensiert oder dekompenziert)
- Ikterus (bedingt durch Hämolyse)
- Akutes / Fulminantes Leberversagen

Andere Organsysteme

- Niere: Proteinurie und Nephrolithiasis
- Skelettsystem: Osteoporose und Arthritis
- Kardiomegalie, Herzrhythmusstörungen
- Pankreatitis
- Menstruationsstörungen, gehäufte Aborte

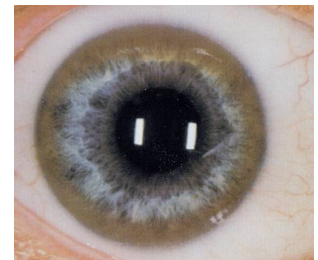
Neurologisch

- Bewegungsstörungen (Tremor, unwillkürliche Bewegungen)
- Speichelfluß, Dysarthrie
- Dystonie
- Pseudobulbärparalyse
- Krampfanfälle
- Migräne
- Schlaflosigkeit

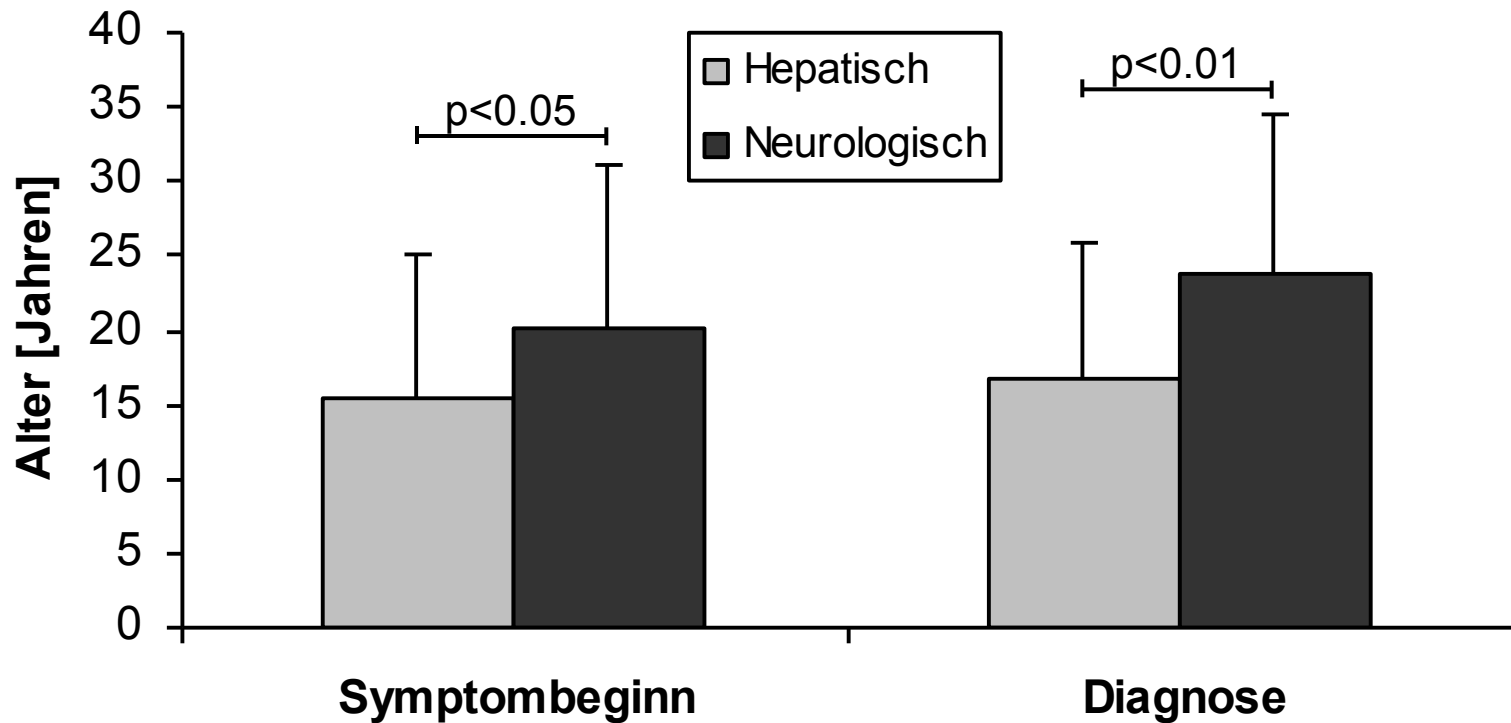
Psychiatrisch

- Depression
- Neurosen
- Persönlichkeitsstörungen
- Psychosen

Kayser-Fleischer Ring

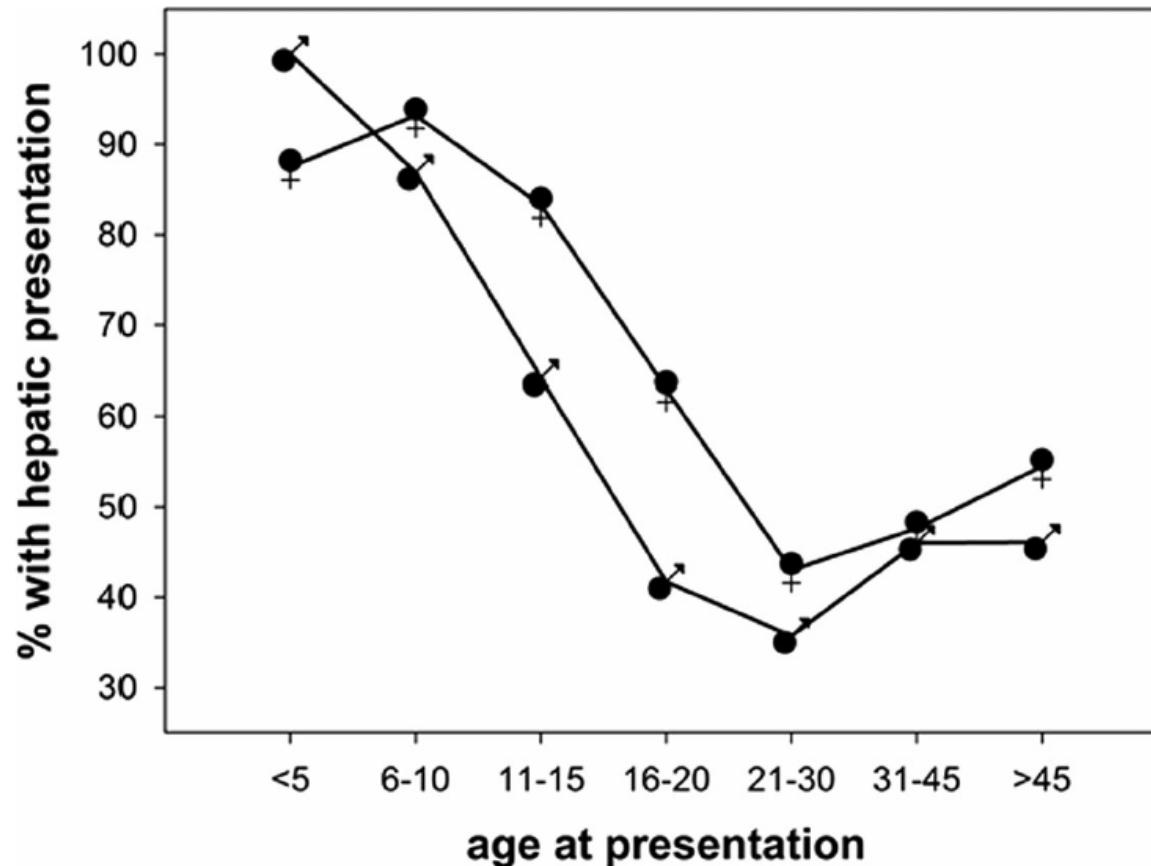


Alter bei Symptombeginn und bei Erstdiagnose

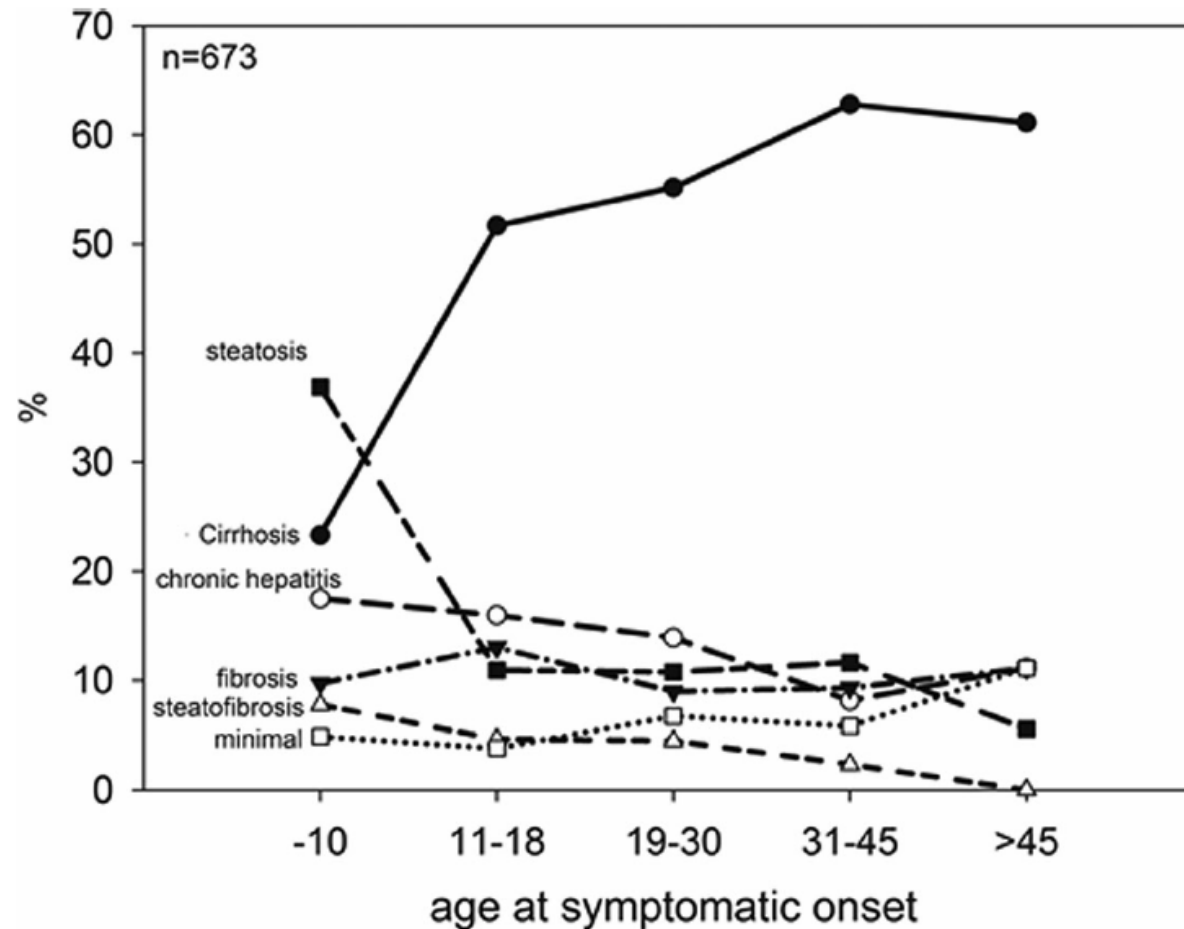


(Merle et al., Gut 2007)

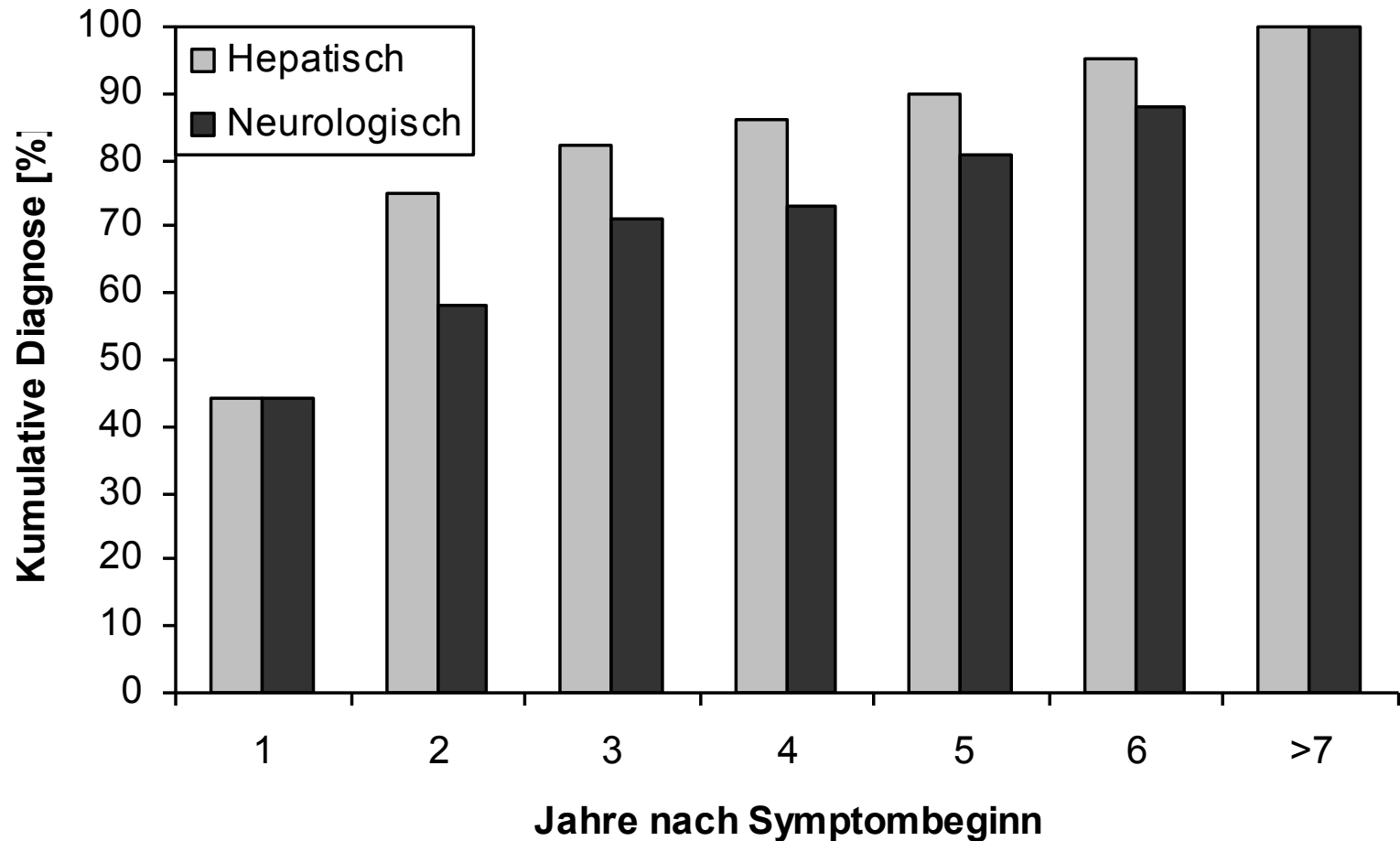
%-Anteil der Patienten mit primär hepatischer Erstmanifestation



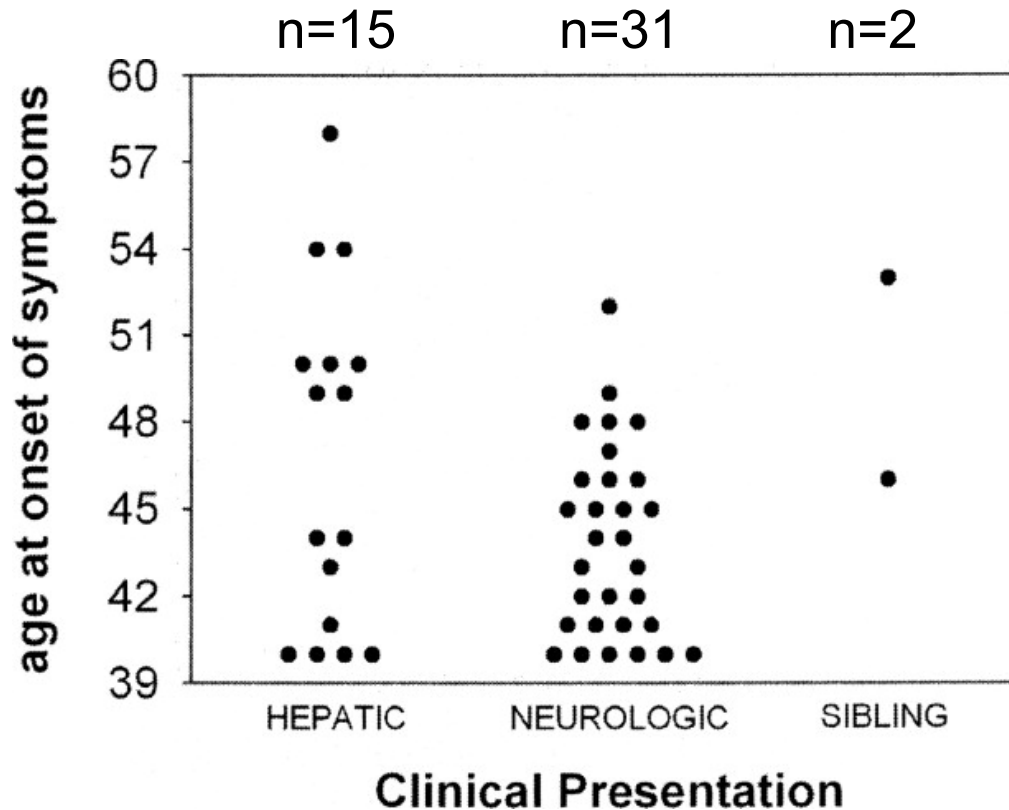
Leberhistologie und Funktion bei ED



Verzögerung der Diagnosestellung



“Late Onset” Morbus Wilson



Symptomatisch im Alter > 40 Jahre: 46 (3.8%) von 1223 Morbus Wilson Pat.

“Late Onset” Morbus Wilson

Recommendations:

1. WD should be considered in any individual between the ages of 3 and 55 years with liver abnormalities of uncertain cause. Age alone should not be the basis for eliminating a diagnosis of WD (Class I, Level B).

2. WD must be excluded in any patient with unexplained liver disease along with neurological or neuropsychiatric disorder (Class I, Level B).

AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2008

Diagnosestellung (1)

Diagnostischer Test	WD-typisch
Kayser-Fleischer Kornealring	präsent
Coeruloplasmin i.S.	< 0,2 g/l
Kupfer i.S.	< 12 $\mu\text{mol/l}$ / 70 $\mu\text{g/dl}$
Kupferausscheidung im Urin	> 1,6 μmol / 100 μg /24h
Kupfergehalt der Leber	> 250 $\mu\text{g/g}$ TG

Diagnosestellung (2)

	Hepatisch [%]	Neurologisch [%]
Kayser-Fleischer Kornealring	44-62	95
Erniedrigtes Coeruloplasmin	70	95
Erhöhte Kupferausscheidung im 24h-Sammelurin	70	99
Kupfergehalt in Leber >250 µg/g TG	83	

Kupfergehalt der Leber

Ferenci et al., Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. Clin Gastroenterol and Hepatol 2005:

Leberkupfergehalt korreliert nicht mit:

- Leberhistologie / Grad der Leberschädigung
- Alter des Patienten
- Kupferfärbung
- Primärer Manifestation (hepatisch / neurologisch)

Cut-Off	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
> 250 µg/g TG	83,3	98,6
> 75 µg/g TG	96,5	95,4

AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2008:

Sampling error möglich

=> Empfehlung: > 1-2 cm langen Biopsiezylinder für Cu i.TG.-Bestimmung

Mutationsanalyse

Haplotyp – Analyse:

- Für Geschwister von WD-Patienten

Mutationsanalyse des gesamten ATP7B-Gens:

- Sehr aufwändig, da ~500 verschiedene Mutationen bekannt und ATP7B Gen mit 4,5 kb groß
- Nützlich in Populationen mit dominanten Mutationen (H1069Q in Europa, R778L in Asien)

Therapie

Kupferchelatoren: D-Penicillamin (Metalcaptase®) 900-1800 mg/d
Triethylentetramin (Trientine®) 1200-2400 mg/d

Zinksalze: Zinkacetat (Wilzin®) / Zinksulfat (Zink verla®)
3 x 50 mg elementares Zink > 30 min vor
oder > 1h nach dem Essen

Lebertransplantation:

- Bei fulminant verlaufendem Morbus Wilson oder progredienter Leberinsuffizienz
- Exzellente Prognose (10 J. ÜL ~90%)

Nebenwirkungen der Therapie

D-Penicillamin:

Früh: (ca. 15%)

Allergische Reaktion

Neurologische Verschlechterung

Spät: (ca. 20%)

Knochenmarksdepression

Arthropathie, Elastosis

Autoimmunerkrankungen,

Tubulopathie, Lupus

Sensible Polyneuropathie

Trientine

Eisenmangelanämie

Lupus-ähnliche Reaktionen (?)

Arthropathie (?)

Neurologische Verschlechterung (?)

Zink

Dyspepsie

Erhöhung der AP und Amylase

Initialtherapie

Primär neurologische Symptomatik

Trientine oder Zink
(D-Penicillamin)

Primär hepatische Symptomatik

D-Penicillamin oder Trientine
bei nur milden Symptomen: Zink

Asymptomatische Patienten

Zink

Erhaltungstherapie

Trientine oder D-Penicillamin in reduzierter Dosis

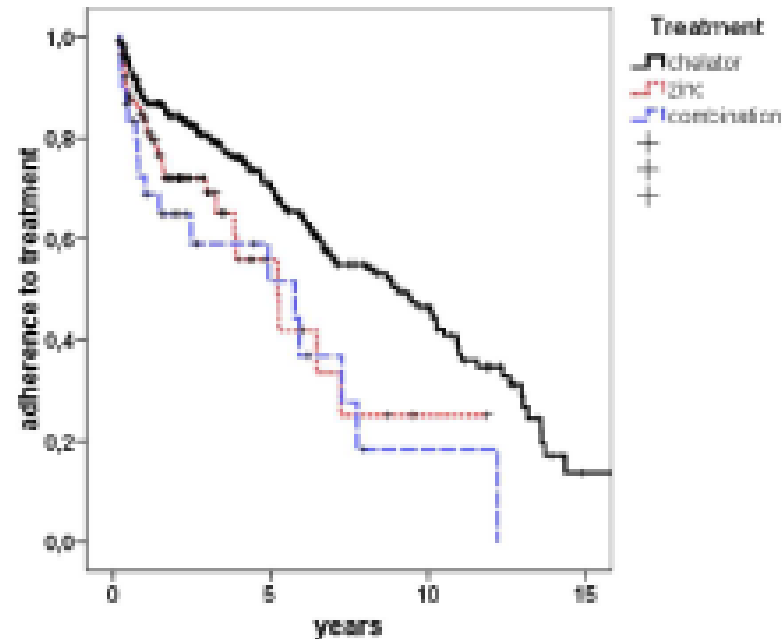
Trientine mind. 900 mg

D-Penicillamin mind. 600 mg

Zink (in unveränderter Dosis)

Therapieadhärenz

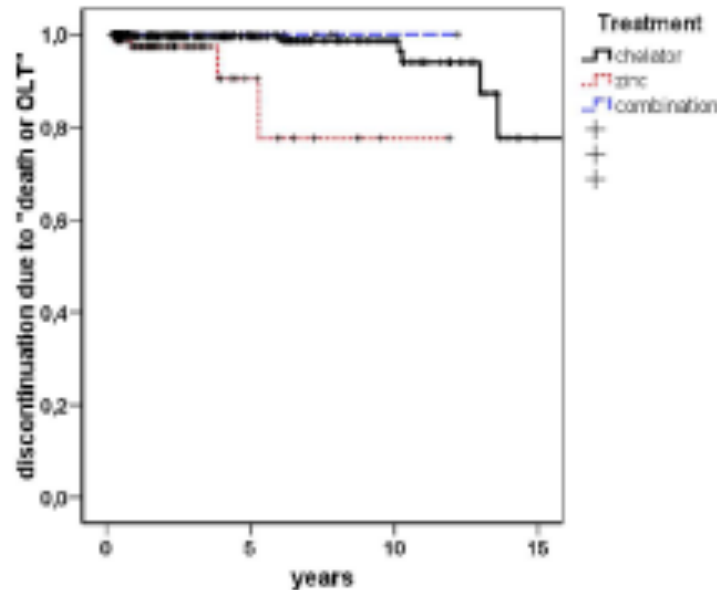
a.) Overall adherence to therapy



Chelator vs. zinc	Chelator vs. combination	Zinc vs. combination
p=0.008	p=0.001	p=0.521

Therapieversagen

d.) Event death or liver transplantation



Chelator vs. zinc	Chelator vs. combination	Zinc vs. combination
$p < 0.001$	$p = 0.238$	$p = 0.085$

Therapiekontrolle

- Verlauf der klinischen (hepatischen / neurologischen) Symptome
- Verlauf der Leberwerte
- Kupferausscheidung im Urin

Cu i. SU sollte unter Therapie langfristig rückläufig sein:

Trientine / D-Penicillamin:

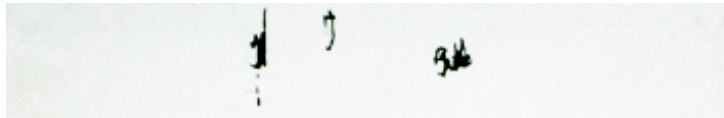
Cu i. SU <1 $\mu\text{mol/d}$ / 70 $\mu\text{g/d}$ nach 2d Therapiepause
(3-8 $\mu\text{mol/d}$ / 200-500 $\mu\text{g/d}$ unter Therapie)

Zink:

Cu i. SU < 1 $\mu\text{mol/d}$ / 70 $\mu\text{g/d}$
Zn i. SU > 2,5 mg/d / 40 $\mu\text{mol/d}$

Verlauf

Schriftbild ein Morbus Wilson Patienten vor Therapie

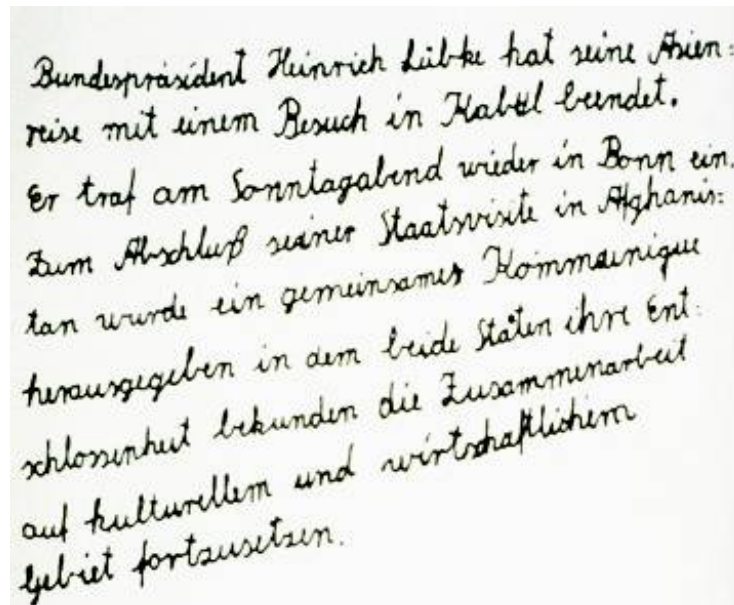


Verlauf

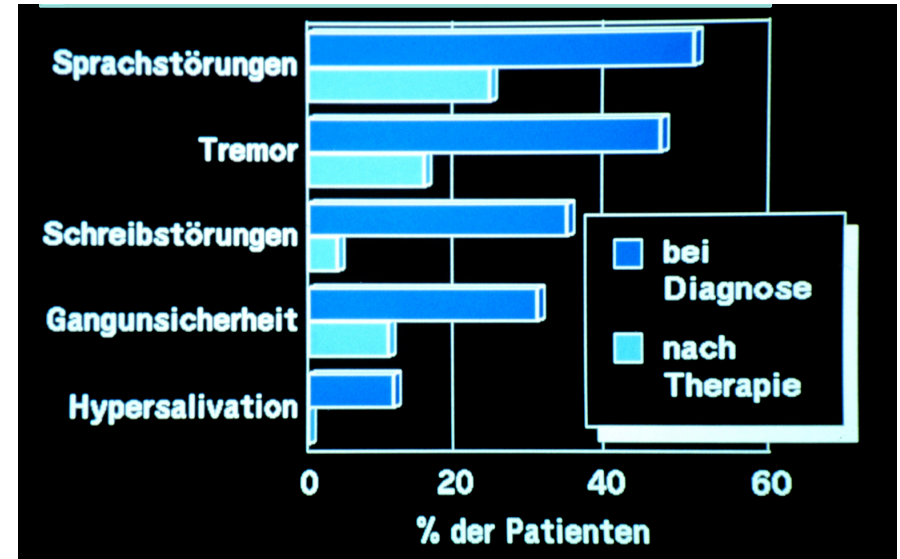
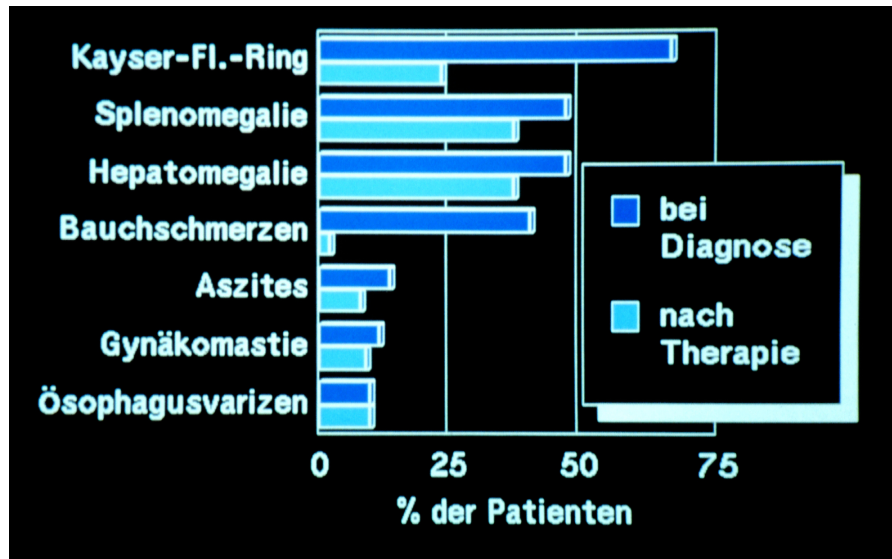
Schriftbild ein Morbus Wilson Patienten vor Therapie



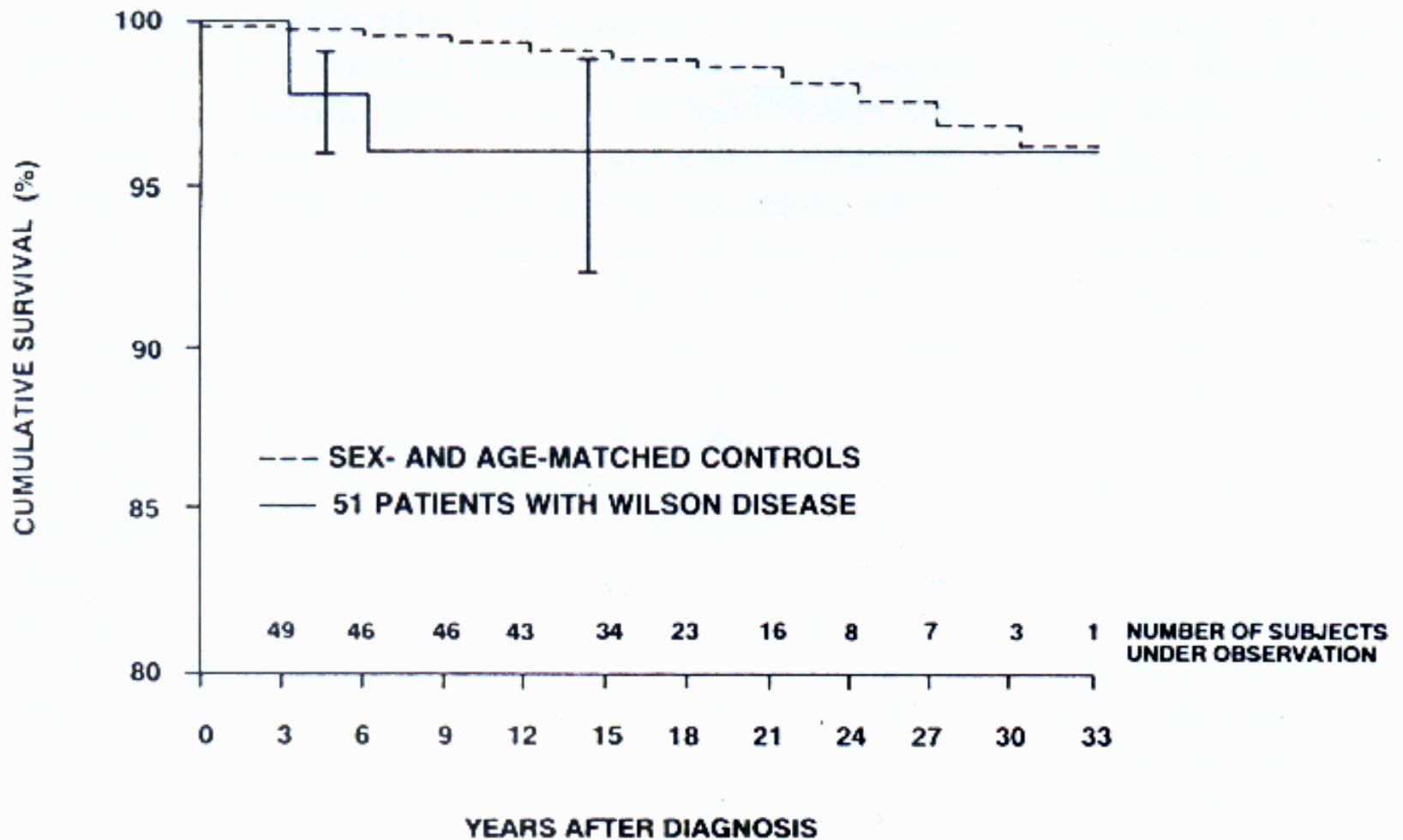
Schriftbild nach 10-monatiger Therapie mit D-Penicillamin



Verlauf



Lebenserwartung



(Stremmel et al., Annals Intern Med 1991)

Zusammenfassung Morbus Wilson

1. Symptomatik sehr divers.
2. Mit keinem Parameter für sich alleine kann ein Morbus Wilson sicher ausgeschlossen werden.
3. Die Therapie des Morbus Wilson sollte unmittelbar nach Diagnosestellung beginnen und lebenslang fortgeführt werden, auch im asymptomatischen Stadium.
4. Insbesondere unter Zink Therapieversagen möglich, daher engmaschige Therapiekontrollen.



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**