

Morbus Wilson – Bekanntes und Neues

Prof. Dr. med. Felix Stickel

Facharzt FMH Gastroenterologie/FMH Hepatologie; Klinik Beau-Site, Bern





Kupferreiche Nahrungsmittel

Kupfer ist wichtig

Atmung

Cytochrom C-Oxidase

Melaninsynthese

Tyrosinase

Bindegewebe/Haarwuchs

Lysyloxidase

Anti-oxidante Abwehr

Superoxid-Dismutase

Hormonsynthese

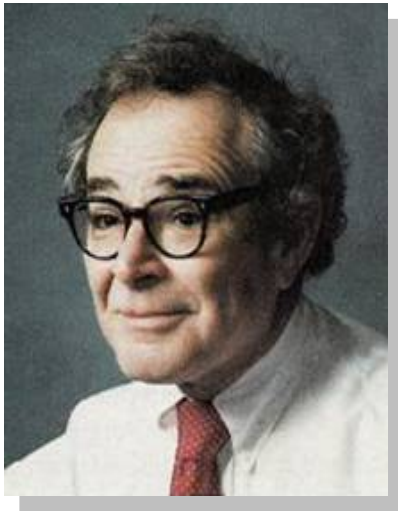
Dopamine β -Hydroxylase

Eisenhaushalt

Coeruloplasmin



Menkes Krankheit



John Menkes



«Schlaffes» Baby



'krauses' Haar

Häufigkeit: 1 in 200'000

Zuviel Kupfer ist toxisch



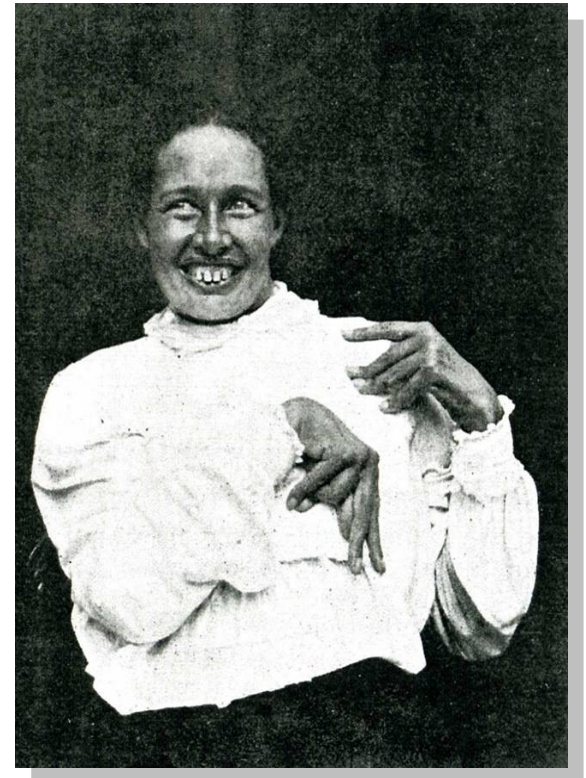
Morbus Wilson



Samuel Alexander Kinnier Wilson
1878-1937



Wilson, Brain 34, 295-507 (1912)



Prevalence: 1 in 30'000

Gendefekt (ATPB7-Gen) 1993 entdeckt

Morbus Wilson

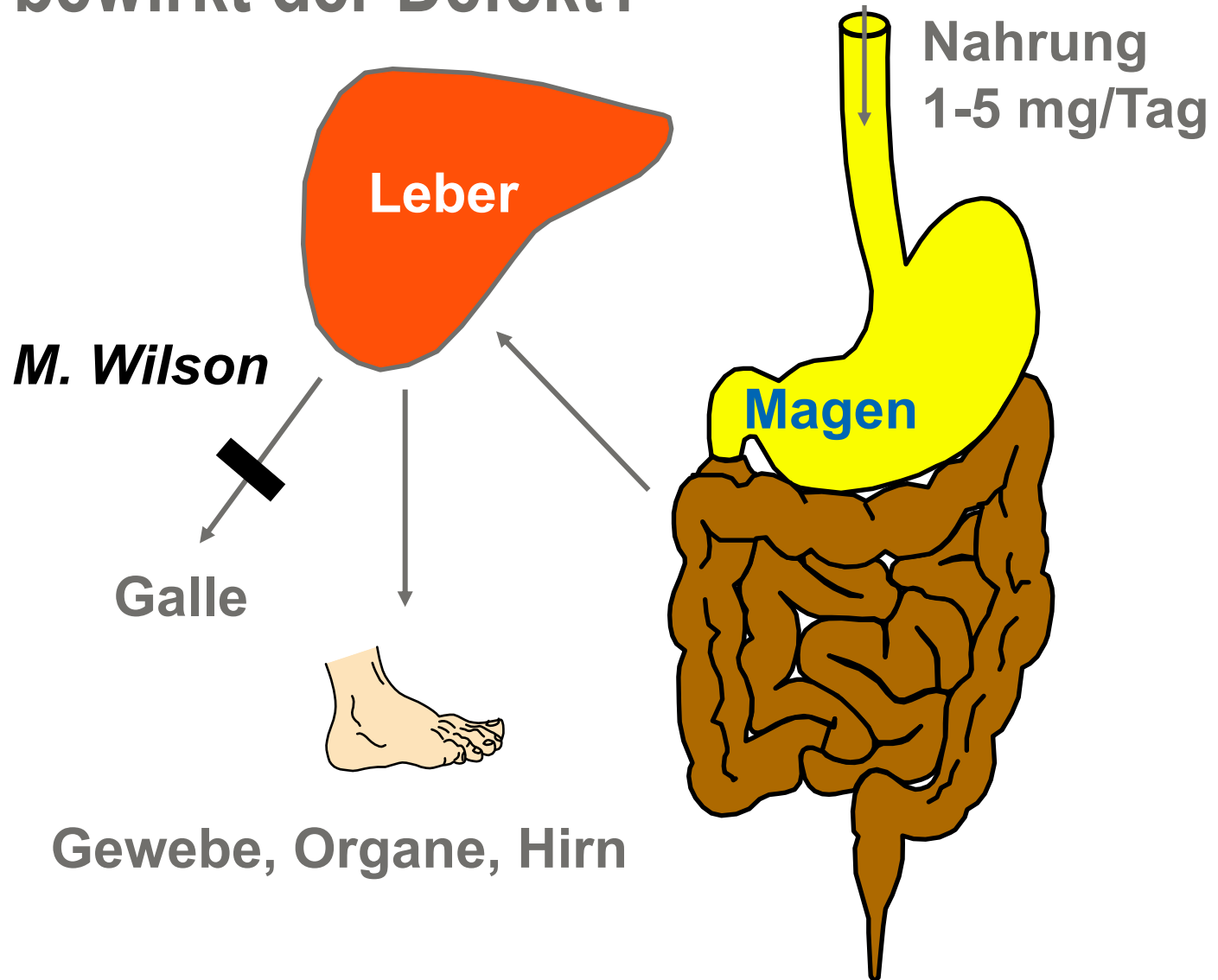
Kupfertoizität:

- Mitochondrien
- Freie Radikale
- Lipidperoxidation
- Hemmung der Eiweissynthese

Genetik des M. Wilson

- Autosomal-rezessive Erkrankung
- Prävalenz 3/100,000
- Mutation im ATPB7 Gen (Chr7)
- >500 bekannte Mutationen
- Europa: Mutation H1069Q (60%)

Was bewirkt der Defekt?



Kayser-Fleischer Ring



Morbus Wilson - Variable Präsentation

Organ	Manifestation
Leber	Fettleber, Fibrose, Zirrhose, Akutes Leberversagen
Neurologisch	Muskelverspannung, Tremor (Zittern), Gangunsicherheit, Bewegungsstörungen, Sprachstörungen, unwillkürliche Bewegungen, Krämpfe, Muskelverkürzungen
Psyche	Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Müdigkeit
Sehen	Kayser-Fleischer-Ring, Sonnenblumen-Katarakt
Blut	Blutzellauflösung (Hämolyse), Gerinnungsstörungen, Blutzellmangel
Niere	Nierenschäden, Eiweissverlust
Herz	Herzmuskelschäden, Rhythmusstörungen
Knochen	Knochenschwund, Osteoporose, Gelenksarthrose
Verdauung	Gallensteine, Pankreatitis, Bauchfellentzündung
Haut	Verfärbung der Fingernägel, Pigmentstörungen



Morbus Wilson - Diagnostik

Daran denken!

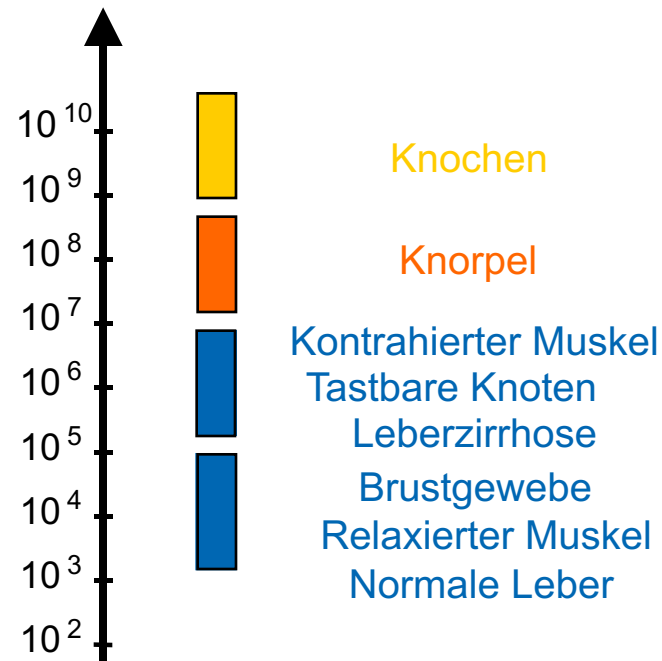
- Akute/chronische Leberkrankheit bei jungen Patienten (< 40a)
 - w/o neurologischen Symptomen
 - +/- Hämolyse
 - Kayser-Fleischer-Ring (Augenärztliche Untersuchung!)
 - positive Familiengeschichte
- Labortests:
 - Leberwerte (typisch Alkalische Phosphatase sehr niedrig)
 - Coeruloplasmin (<20g/L)
 - Erhöhtes Serum Kupfer (>10µg/dl)
 - Erhöhte Urinausscheidung von Kupfer (>100µg/24 h)
 - Gentest (ATPB7) hat keine grosse Relevanz (da so viele Genvarianten bekannt und auch unbekannt sind)

FibroScan®

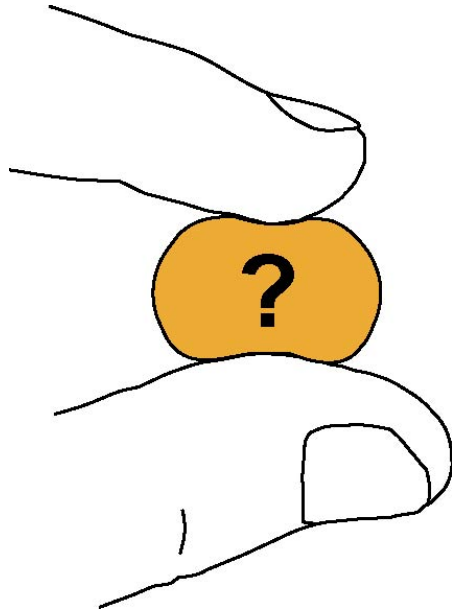
Nichtinvasive Leberfibrosemessung

Gewebesteifigkeit

Steifigkeit (Pascal)



Was ist Steifigkeit ?



- Fähigkeit eines Gewebes zur Deformation
- Wird in Pascal gemessen

Hirslanden Bern
Klinik Beau-Site
Klinik Permanence
Salem-Spital

hirslanden 

FibroScan®



Messkopf

Der Messkopf fungiert als
Erzeuger der Scherwelle
Ultraschall-Transducer.

Der **Transducer**
emittiert und erfasst
die Ultraschallimpulse



Ein **Kolben**
erzeugt die
Scherwelle

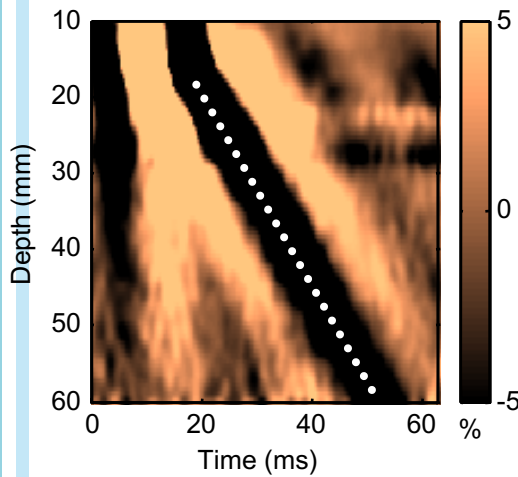


Die Untersuchung

- Die Untersuchung erfasst den **rechten Leberlappen zwischen den Rippen.**
- Der **Patient** liegt auf dem Rücken, idealerweise mit erhobenem rechten Arm
- Der **Messkopf** steht senkrecht auf der Hautoberfläche
- Der **Andruck** wird über den Monitor reguliert

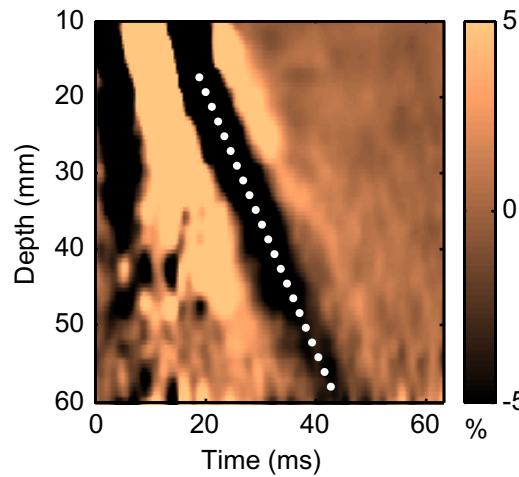


Leberfibrose bei Leberkrankheiten



F0

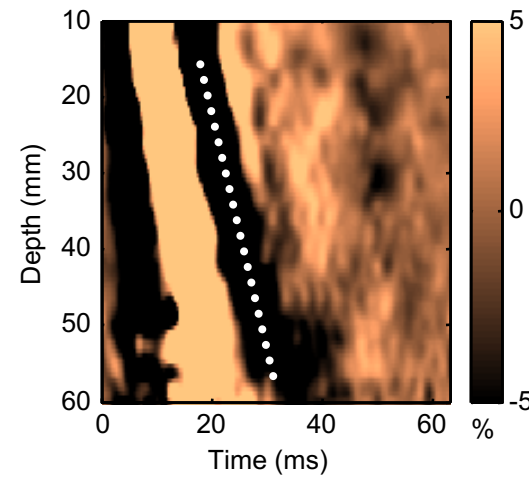
$V_S = 1.0 \text{ m/s}$
 $E = 3.0 \text{ kPa}$



F1

$V_S = 1.6 \text{ m/s}$
 $E = 7.7 \text{ kPa}$

F2



F3

$V_S = 3.0 \text{ m/s}$
 $E = 27.0 \text{ kPa}$

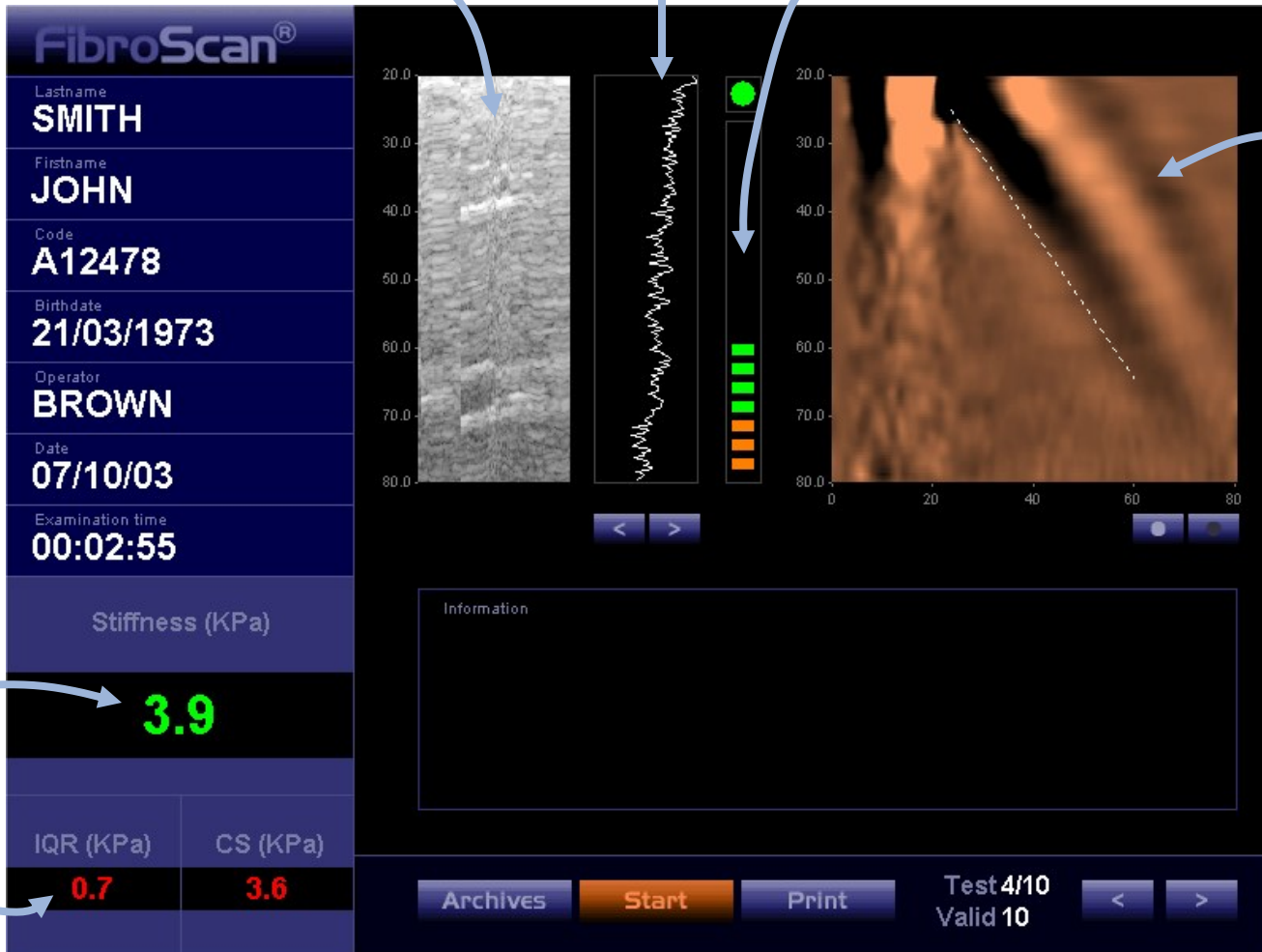
F4

Mode TM

A-scan

Andruckmesser

Patient ID



The interface displays patient information on the left and three main measurement panels on the right. The patient information includes:

- Lastname: SMITH
- Firstname: JOHN
- Code: A12478
- Birthdate: 21/03/1973
- Operator: BROWN
- Date: 07/10/03
- Examination time: 00:02:55

The measurement panels are:

- Mode TM:** A vertical grayscale image showing tissue texture.
- A-scan:** A vertical waveform plot showing amplitude over depth.
- Andruckmesser:** A color-coded shear wave elastography (SWE) image showing stiffness distribution. A dashed white line indicates a 'Perturbation'.

At the bottom left, the results are displayed:

- Stiffness (KPa): **3.9** (Median)
- IQR (KPa): **0.7**
- CS (KPa): **3.6**

The bottom right shows navigation buttons: Archives, Start, Print, Test 4/10, Valid 10.

Perturbation

Median

IQR

Zusammenfassung

Methode zur nichtinvasiven Leberfibrosemessung:

- Nichtinvasiv
- Schmerzlos
- Reproduzierbar
- Untersucherunabhängig (?)
- Untersuchung ist schnell und einfach durchführbar
- Sofortiges Ergebnis
- Misst einen Lebergewebssektor, der ca. 100 to 200 mal grösser ist als der einer Leberbiopsie
- Evaluiert für alle parenchymatösen Leberkrankheiten
- Fehlerquellen: Hohe Transaminasen, Rechtsherzinsuffizienz, Cholestase, postprandial
- Einschränkungen: morbide Adipositas, Aszites

Morbus Wilson - Therapie

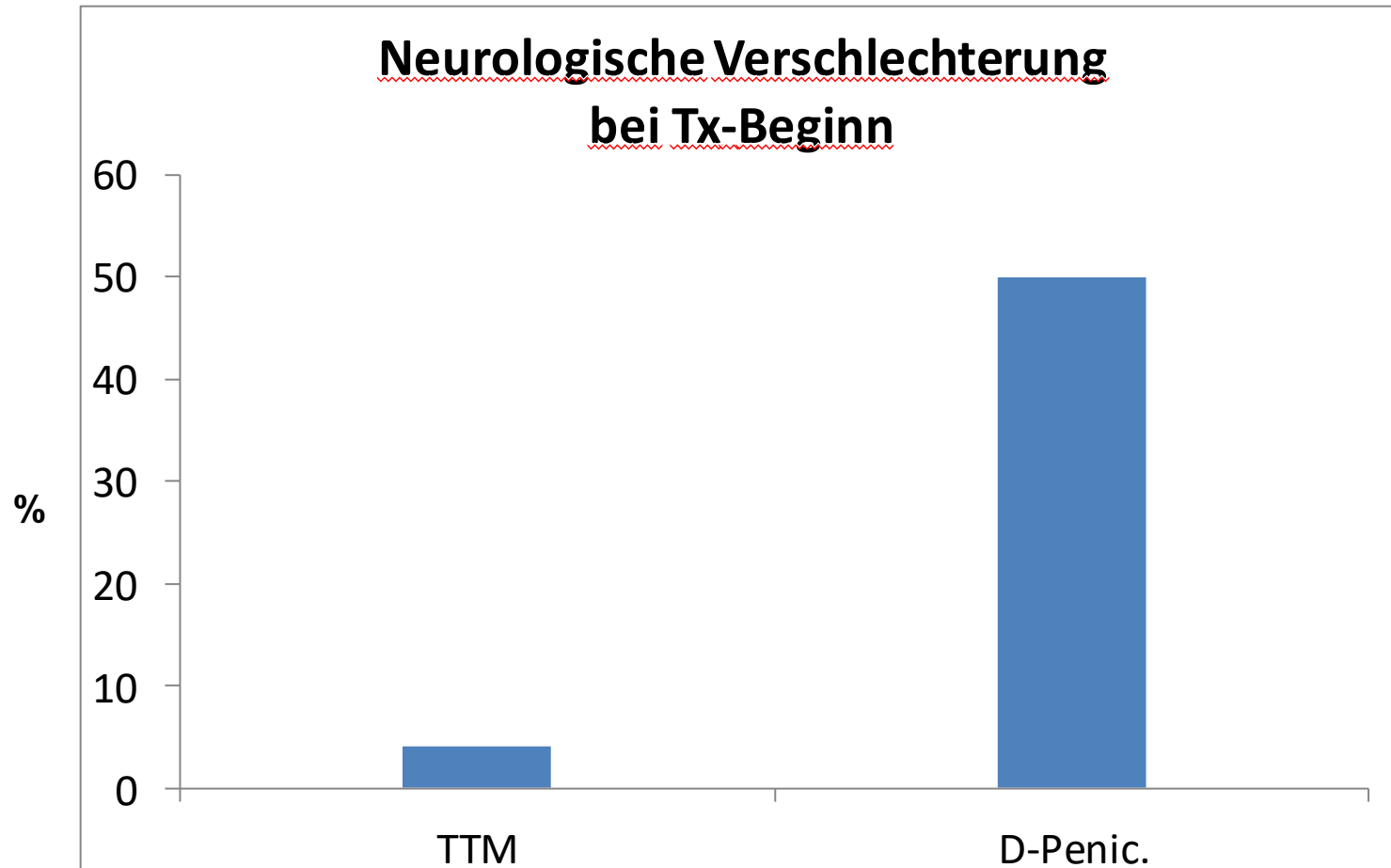
Akute Morbus Wilson (fulminant hepatitis)

- Orthotope Lebertransplantation (OLT)

Chronischer M. Wilson (chronischer Leberschaden)

- Kupfer-arme Diät (keine Leber, keine Schalentiere)
- Chelatoren:
 - D-Penicillamin (1 – 1,5 g/d) + pyridoxine 25mg/d
Achtung: Glomeruloephritis, systemischer Lupus erythematodes
 - Trientine (1,2-2,4mg/d)
 - Ziel: Kupfer im Urin 2-5mg/d
 - Zinc (150 mg/d) – Erhaltungstherapie
- Chronische Leberinsuffizienz - OLT

Ammonium Tetrathiomolybdat (TTM) – Ein neues Medikament mit besserer Verträglichkeit?



Cholin-Tetrathiomolybdat – aktuelle Studie

Phase II-Studie mit WTX101 (Cholin-TTM), Fa. Wilson Therapeutics, Stockholm, SWE

Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0227359>

Beginn: November 2014

Einschluss von mindestens 30 Patienten

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik IV

Kontakt:

Andrea Stifter +49 6221 56 8388 Andrea.Stifter@med.uni-heidelberg.de

Silvia Dykstra +49 6221 56 8388 Silvia.Dykstra@med.uni-heidelberg.de

Herzlichen Dank!

Haben Sie Fragen?

Kontakt

PD Dr. med. Felix Stickel

Hepatologie – Klinik Beau-Site, Schänzlihalde 11, 3000

Bern 25

Tel. 031 - 335 7817

Fax 031 - 335 3519

Email: hepatologie.bern@hirslanden.ch

felix.stickel@hirslanden.ch