



**Prof. Dr. Wolfgang Stremmel**

**Medical Center Baden-Baden**

**e-mail: [wolfgangstremmel@aol.com](mailto:wolfgangstremmel@aol.com)**

**Tel: 07221 - 702 27 55**

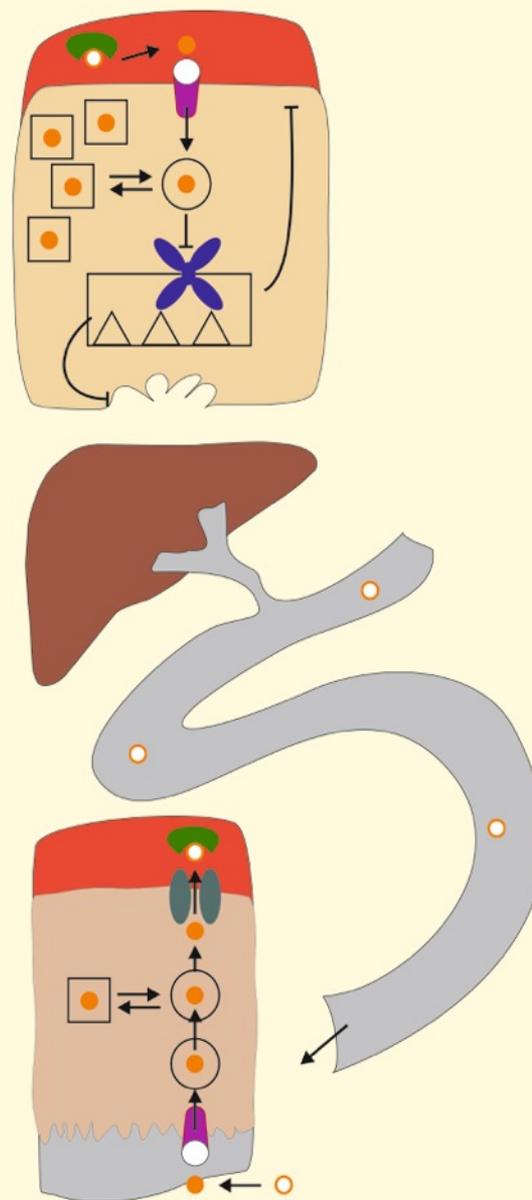
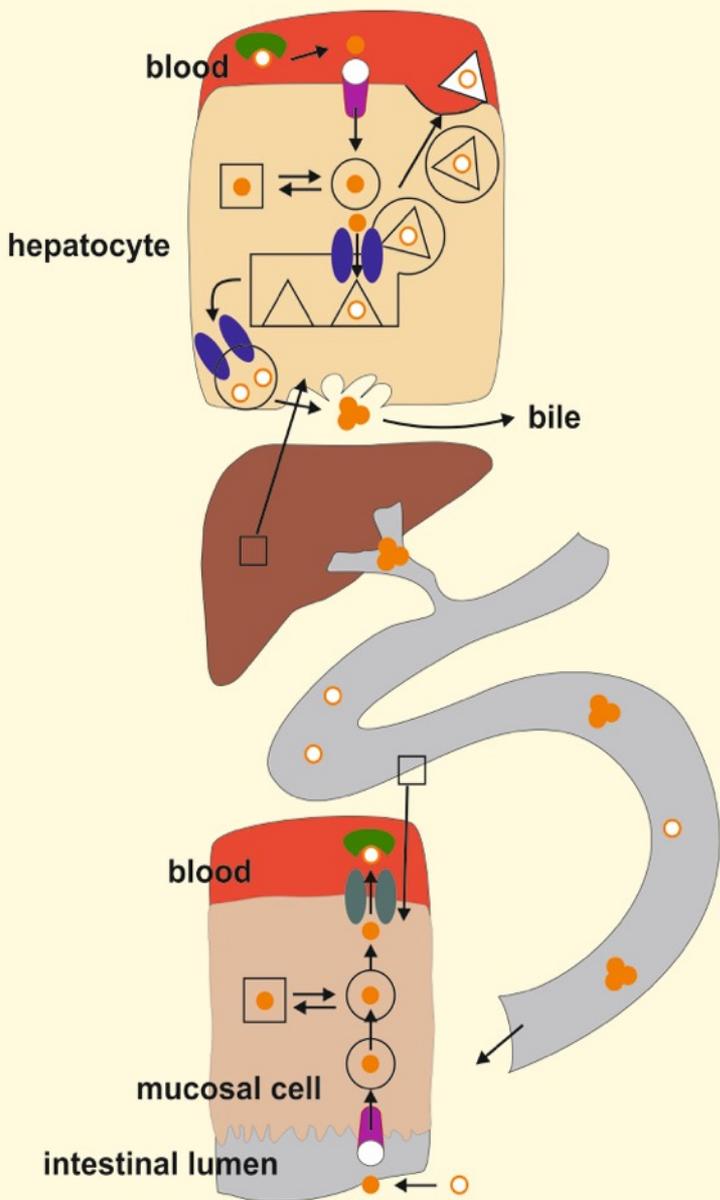
# **Morbus Wilson – ein Leben lang**

**Herausforderung in Diagnose und Therapie**

**11.03.2023**

## Physiology of copper metabolism

## Wilson disease



- $\text{Cu}^+$
- $\text{Cu}^{2+}$
- $\text{Cu}^+$  bound to ATOX
- $\text{Cu}^+$  bound to metallothionein
- unabsorbable Cu complex
- ATP7A
- ATP7B
- X mutated ATP7B
- histidine/albumin shuttle in blood
- △ apoceruloplasmin
- △ ceruloplasmin
- CTR1

# Hepatocellular injury model in Wilson disease

Erythrocyte

Lysosome

Mitochondrion

  $\text{Cu}^+$

  $\text{Cu}^{2+}$

  $\text{Cu}^+$  bound to ATOX

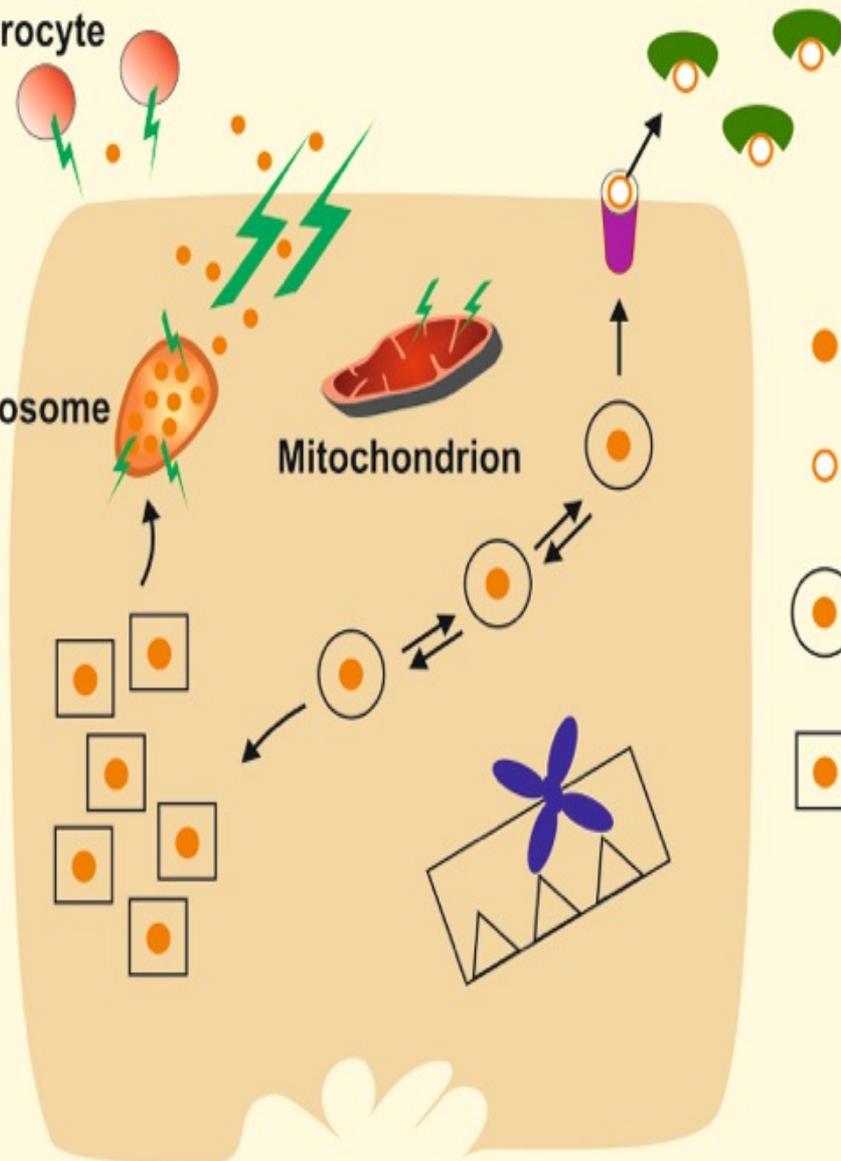
  $\text{Cu}^+$  bound to metallothionein

 mutated ATP7B

 apoceruloplasmin

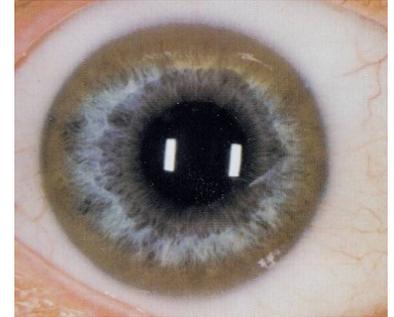
 histidine/albumin shuttle in blood

 CTR1





# Steckbrief M. Wilson



## Definition:

Kupferüberladung der Leber und anderer Organe

## Pathophysiologie:

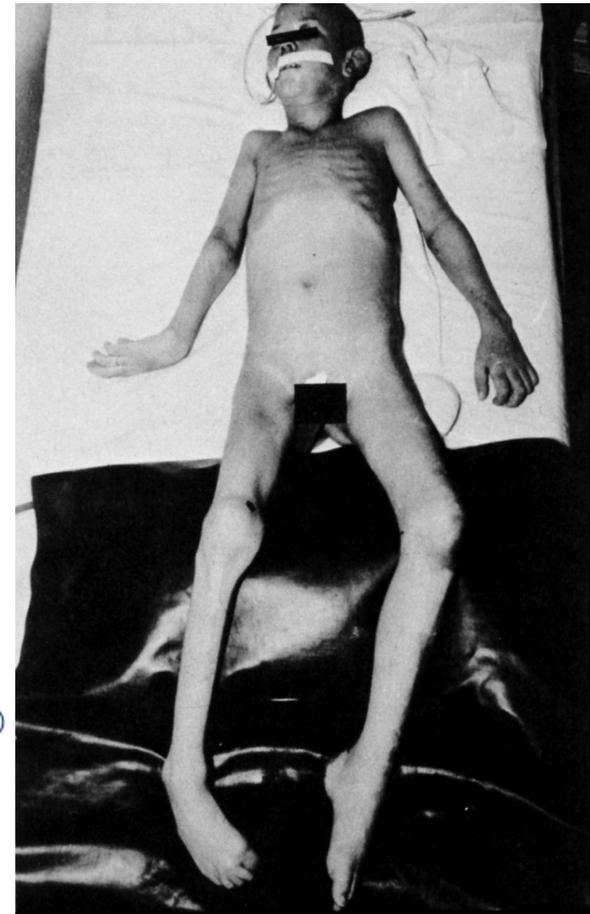
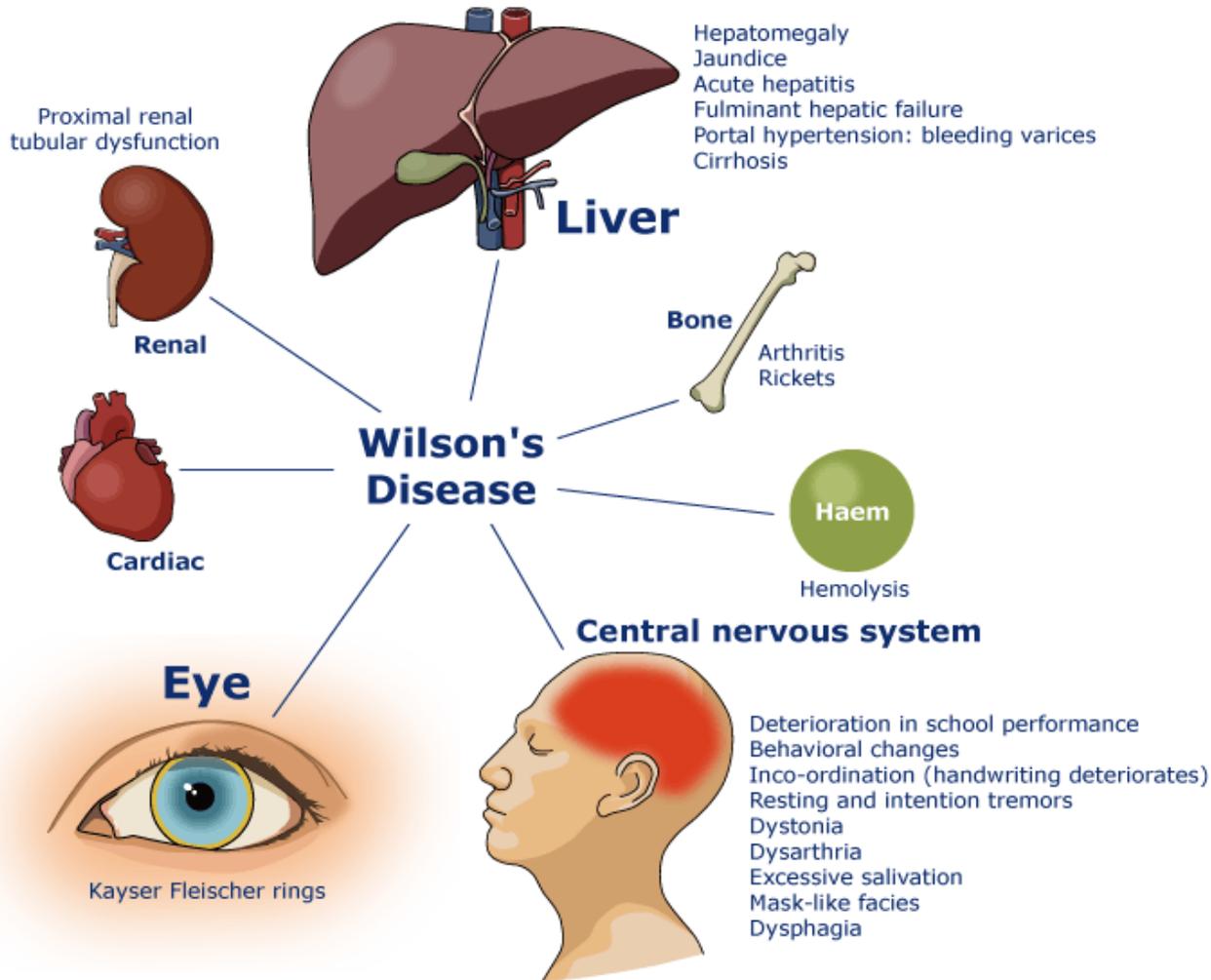
Verminderte Kupferausscheidung in die Galle

## Genetik:

autosomal rezessiver Erbgang

Mutationen des ATP7B Gens (Kupfertransporter im TGN)

Prävalenz 1:30.000





# Diagnosestellung

<b>Diagnostischer Test</b>	<b>WD-typisch</b>
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 $\mu\text{mol}$ / 100 $\mu\text{g}$ /24h
Kupfergehalt der Leber	> 250 $\mu\text{g/g}$ TG
ATP7B Gentest	Mutationsnachweis



# Therapie



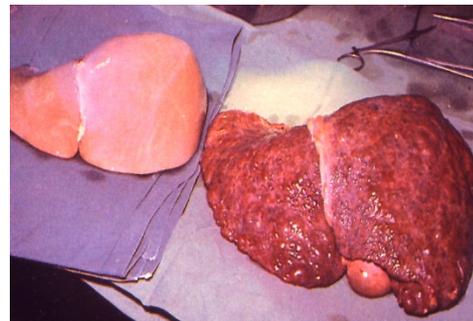
Entkupferungsphase

Erhaltungstherapie



ALV (fulminanter M. Wilson)

Lebertransplantation





# Therapie

**Kupferchelatoren:** D-Penicillamin (Metalcaptase<sup>®</sup>) 900-1800 mg/d  
Triethylentetramin (Trientine<sup>®</sup>) 1200-2400 mg/d  
Tetrathiomolybdat (experimentell) 120 mg/d

**Zinksalze:** Zinkacetat (Wilzin<sup>®</sup>) / Zinksulfat (Zink verla<sup>®</sup>)  
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

Neurologische Verschlechterung

## **Zink**

Dyspepsie

Erhöhung der AP und Amylase

gelegentlich schlechtes Ansprechen

in Bezug auf Leberbeteiligung

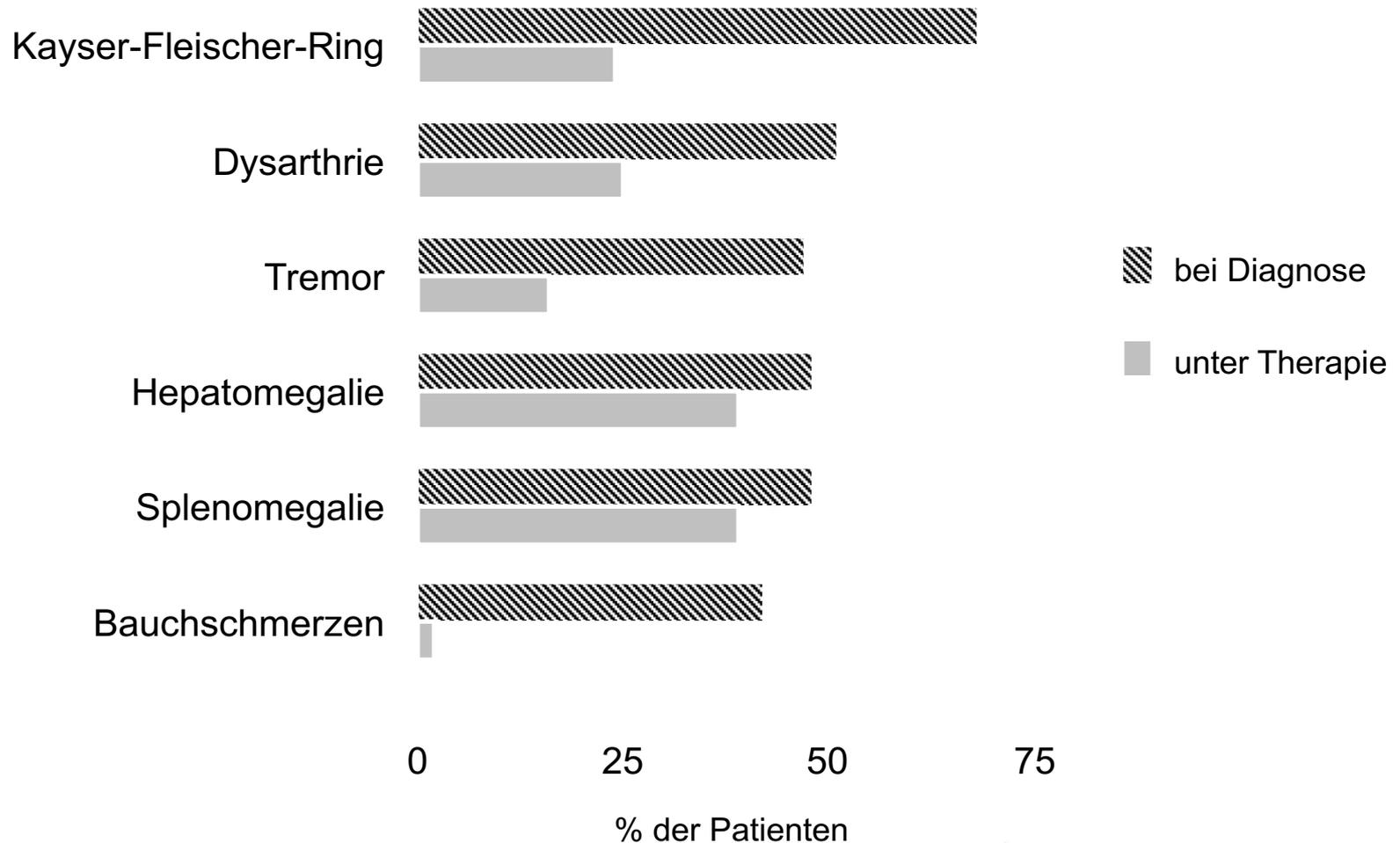


## Besserung der Beschwerden und Befunde des Morbus Wilson unter Therapie

- **Kayser-Fleischer-Kornealring**, das sind die Kupferablagerungen in der Kornea. Unter der Therapie werden sie besser, aber nicht bei allen Patienten. Ein bisschen bleibt.
- **Bauchschmerzen**, die Morbus-Wilson-Patienten haben, verschwinden praktisch nach der Therapie immer.
- Die **Milz** bleibt fast genauso groß wie vorher.
- Die Leber bleibt fast genauso groß wie vorher durch die Strukturveränderungen. Das kann man nicht bessern, aber
- die **Leberwerte** gehen runter, die Leberentzündung wird besser und schreitet nicht weiter fort.
- **Tremor** - das Zittern, und Dysarthrie - Sprachstörungen. Diese Beschwerden werden zu 50 Prozent besser.
- Es gibt gute Therapiemöglichkeiten mit den genannten Medikamenten, jedoch die Krankheit bleibt.
- Eine gute Nachricht zum Schluss: Als Morbus-Wilson-Patient hat man keine eingeschränkte Lebenserwartung.

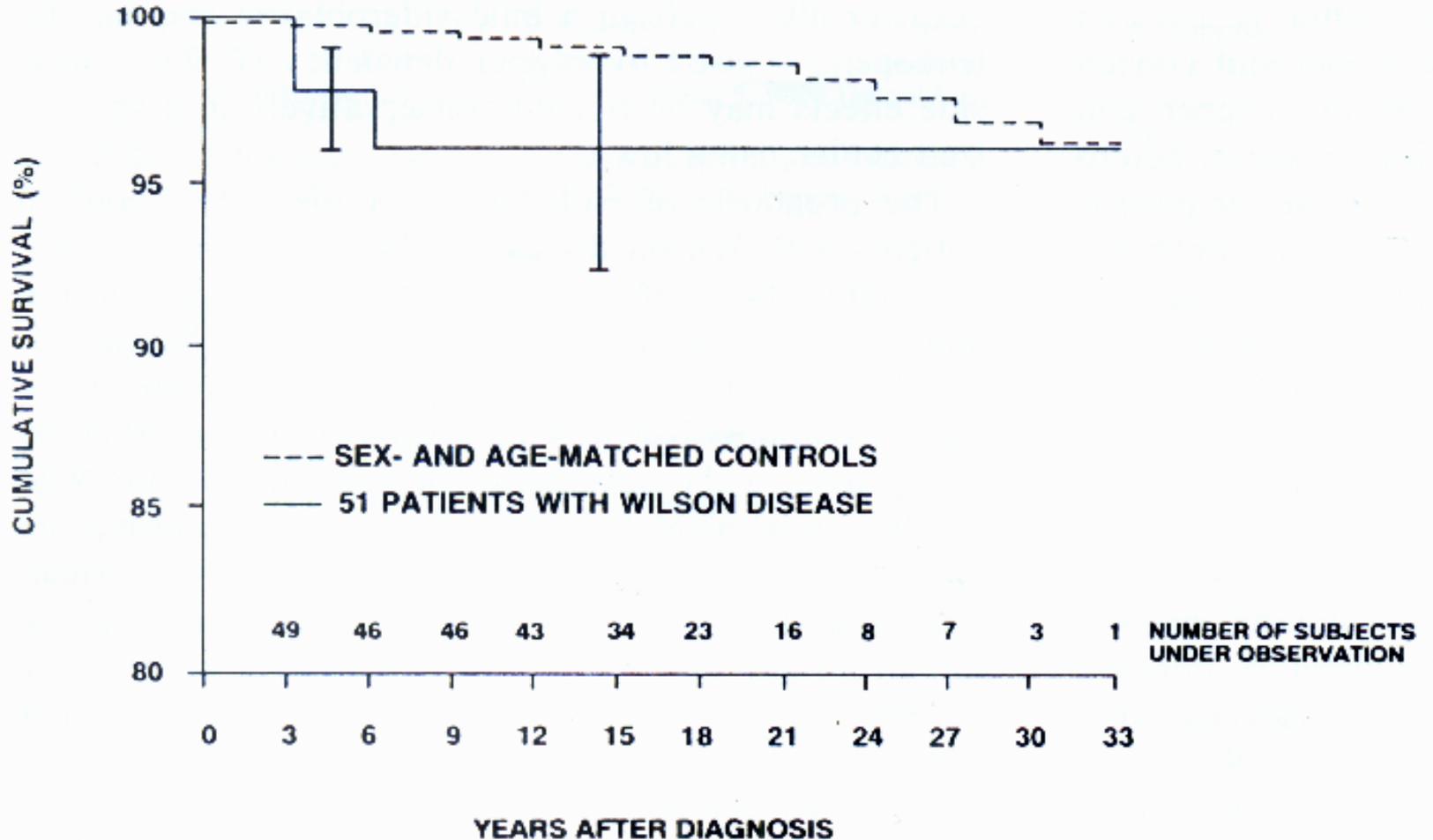


## Besserung der Beschwerden und Befunde des Morbus Wilson unter Therapie (Graphische Darstellung)





# Prognose unter Therapie





# Zusammenfassung M. Wilson

- Diagnose:
  - Ceruloplasmin und Kupfer erniedrigt
  - Urinkupfer erhöht
  - ATP7B Mutation
- Lebenslange Therapie mit Chelatbildnern oder Zink (Therapieentscheidung nach klinischem Phänotyp)
- Lebertransplantation „heilt“ den hepatischen Genotyp
- Prognose: gut bis auf neurologische Symptome