



## Molekulargenetische Diagnostik

### ATP7B Mutationen : Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson)

#### Kausales Gen :

#### ATP7B Mutationen

Hauptmutation H1069Q und über 100 seltenere

#### Indikation :

Verdacht auf Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson)

#### Anforderung :

DNA-Diagnostik ATP7B-Gen

Ausnahmeziffer 32010

bestehend aus

ATP7B H1069Q

Falls negativ, ggf. Komplettsenzierung mit neuem Auftrag

#### Untersuchungsmaterial :

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

#### Dauer der Untersuchung :

1 - 3 Arbeitstage.

**Das Ziel der Untersuchung auf Kupferspeicherkrankheit (M. Wilson) ist die schnelle und klare Diagnostik dieser potentiell lebensbedrohenden Erkrankung. Basis einer genetischen Untersuchung müssen Klinik und laborchemische Abklärung des Kupfer-Metabolismus sein.**

**Morbus Wilson - Genetik.** Der M. Wilson ist eine autosomal rezessive Erkrankung des Kupferstoffwechsels. Heterozygote Merkmalsträger erkranken nicht. Betroffen sind homozygote und compound heterozygote Merkmalsträger, d.h. Patienten, die zwei (gleich- oder unterschiedlich-mutierte Gene auf dem Chromosom 13 besitzen. Die Krankheit beruht auf der Abwesenheit oder einer Dysfunktion einer Kupfer-transportierenden ATPase vom P-Typ (*Wilson's disease protein, ATP7B*). Die molekulare genetische Analyse ist komplex, und eignet sich nicht zur Routinediagnostik, da schon mehr als 100 verschiedene Mutationen identifiziert wurden und die meisten betroffenen Patienten *compound-heterozygot* sind. Die Inzidenz der manifest Erkrankten wird mit 1 : 30000 und die Häufigkeit der heterozygoten Merkmalsträger wird mit 1 : 90 angegeben. Diese Vielfalt der Mutationen macht eine alleinige genetische Diagnostik des Morbus Wilson unpraktikabel. Genetische Untersuchungen können im Rahmen von Familienuntersuchungen sinnvoll sein, nicht jedoch als Ausschlussuntersuchung bei bestehendem Verdacht. Das Wilson-Protein ist in der Leber, Niere, Herz, Gehirn und weiteren Organen exprimiert.

**Morbus Wilson - Klinik.** Entsprechend der genetischen Vielfalt bietet der Morbus Wilson kein einheitliches Bild, sowohl in Bezug auf klinische Symptomatik als auch in der Diagnostik. Bei normaler schneller Aufnahme von Kupfer in die Leber ist beim Morbus Wilson die Ausscheidung vermindert, so dass Kupfer in der Leber angereichert wird und etwa ab dem Alter von 6 Jahren toxisch auf die Leberzelle wirkt. Die nekrotischen Leberzellen geben freies Kupfer ans Blut ab, von wo es in andere Gewebe (Gehirn, Augen, Nieren, Knochen, Muskeln und Gelenken) gelangt und dort wichtige Enzyme inhibiert. Sobald hierdurch eine Fehlfunktion in den betroffenen Organen entsteht, machen sich Symptome bemerkbar.

Typischerweise zeigt sich bei den Kindern (frühestens ab dem 5. Lebensjahr bis in die Pubertät hinein) zunächst eine **Lebersymptomatik**, die von Gelbsucht, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit,



Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, blauen Flecken, Blutungen, Hepatomegalie, Splenomegalie, Flüssigkeitsretention und Aszites, verzögerte Pubertät und Amenorrhoe begleitet sein kann. Das Krankheitsbild kann sehr unterschiedlich sein, schubweise verlaufen, subklinische Phasen der Besserung aufweisen oder in eine kryptogene Zirrhose übergehen. Man nimmt an, dass an den Leberschüben zusätzlich auch noch Virusinfektionen beteiligt sind. Die Leberenzyme sowie die übliche Leberpathologie aus Biopsiematerial ermöglichen keine spezifische Diagnose. Von der Pubertät an und besonders im frühen Erwachsenenalter tritt als erste Manifestation (oder zusätzlich) zunehmend eine **neurologische und / oder psychiatrische Symptomatik** hervor. Letztere kann aber auch schon bei Kindern z.B. in Form von Tremor vorkommen.

**M. Wilson - neurologische Symptomatik:**

- Sprachstörungen
- Schwierigkeiten beim Schlucken, Sabbern
- Tremor, Unfähigkeit selber zu essen und zu trinken
- abnormer starrer Gesichtsausdruck
- gestörte Feinmotorik, Unfähigkeit zu schreiben
- Krämpfe und willkürliche Bewegungen
- Koordinationsstörungen, schwerfälliger Gang, Torkeln und Fallen

**M. Wilson - psychiatrische Symptomatik:**

- Verlust der Konzentrationsfähigkeit
- Veränderung des Temperaments (Wutanfälle, häufiges Weinen, Depression, Exhibitionismus)
- Gelegentlich kommt es auch zu Paranoia und Halluzinationen.

Viele der oben aufgeführten Symptome werden auch bei anderen Erkrankungen häufig beobachtet und können dazu führen, dass an die richtige Diagnose nicht gedacht wird. Daher : **Bei ungeklärter hepatischer, neurologischer oder psychiatrischer Symptomatik muss so lange mit der Möglichkeit eines M. Wilson gerechnet werden, bis dieser definitiv ausgeschlossen ist.**

**Morbus Wilson - Diagnostik.** Die Diagnose des Morbus Wilson kann in vielen Fällen allein über eine gezielte Laboruntersuchung erfolgen. Dennoch gibt es weniger klare Grenzfälle, bei denen erst die sorgfältige Zusammenschau aller Laborergebnisse und klinischer Befunde die Diagnose ermöglicht. Zur Standard-Testung gehören:

- Kupfer im Serum
- Kupfer im Urin (vor und nach Gabe von Penicillamin)
- Coeruloplasmin im Serum
- Leberfunktionsteste (Leberenzyme, Prothrombinzeit)
- Hämolyseparameter und Blutbild
- Nierenfunktion

**Methode:**

DNA-Extraktion, Nachweis der ATP7B H1069Q Mutation mit Lightcycler- PCR

**Untersuchungsmaterial:**

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

**Dauer der Untersuchung:** 1-3 Tage

**Datenbanken** zu den bekannten Mutationen des Wilson Gens :

[Human Genetic Disease Database](#)

[Wilson Disease in OMIM database \(Online Mendelian Inheritance in Man\).](#)