

REC (Relative Exchangeable Copper)

Neuer Diagnose- und Screening-Marker für M. Wilson

Klinischer Hintergrund

Beim Morbus Wilson handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbliche Erkrankung des Kupferstoffwechsels mit gestörtem Kupfertransport und biliärer Kupferexkretionsstörung. Dies führt zur Kupferakkumulation in verschiedenen Geweben, insbesondere in der Leber und im ZNS. Ursächlich liegen Mutationen im ATP7B-Gen auf Chromosom 13 zu Grunde. Je früher die Diagnose gestellt und eine Therapie begonnen wird, desto besser ist die Langzeitprognose bis hin zu einer normalen Lebenserwartung.

Die übliche spezifische Labordiagnostik umfasst die Bestimmung von Coeruloplasmin und Kupfer im Serum, die Messung der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Urin, die Kupferkonzentration der Leber und die genetische Untersuchung auf eine Mutation im ATP7B-Gen. Typischerweise werden beim M. Wilson erniedrigte Coeruloplasmin- und Kupferkonzentrationen im Serum, erhöhte Kupferkonzentrationen im Lebergewebe sowie eine erhöhte Ausscheidung von Kupfer im Urin gefunden. Allerdings unterliegen diese Parameter diversen Einflüssen, die eine Diagnose erschweren können und zu einer eingeschränkten Sensitivität und Spezifität führen (siehe Tabelle).

Die für den M. Wilson pathognomonische Coeruloplasminverminderung kann z. B. durch eine Akute-Phase-Reaktion, unter Östrogen-therapie, in der Schwangerschaft oder bei Stress maskiert sein. In Situationen mit hohen Eiweißverlusten, bei Malabsorption sowie im ersten Lebensjahr [6] werden dagegen niedrigere Coeruloplasminkonzentrationen gemessen, auch wenn kein M. Wilson vorliegt. Die Kupferkonzentration im Serum korreliert mit der Coeruloplasminkonzentration, da > 90% des Kupfers an Coeruloplasmin gebunden sind. Eine Therapie mit Kortikosteroiden bzw. ein Hyperkortisolismus führen ebenfalls zu verminderten Kupferwerten. Schließlich ist das sogenannte „freie Kupfer“ nichts anderes als eine Rechengröße aus Coeruloplasmin und Gesamtkupfer, die die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität der beiden Parameter vereint. Auch eine erhöhte Kupferausscheidung im Urin ist nicht spezifisch für den M. Wilson, denn z. B. eine Cholestase oder Autoimmunerkrankungen der Leber zeigen dies ebenfalls.

Das Wichtigste auf einen Blick

Die Standard-Parameter für die Labordiagnostik von M. Wilson unterliegen diversen Einflüssen. Dies kann die Diagnose erschweren und zu eingeschränkter Sensitivität und Spezifität führen. Mit dem relativen austauschbaren Kupfer (Relative Exchangeable Copper; REC) steht ein neuer sensibler und spezifischer Marker für die Diagnostik bei M. Wilson zur Verfügung.

REC (Relative Exchangeable Copper)

Mit der Bestimmung des relativen austauschbaren (exchangeable) Kupfers (REC) steht ein sensibler und spezifischer Marker für den M. Wilson zur Verfügung. Es handelt sich beim austauschbaren Kupfer um den locker an Albumin gebundenen Anteil des Kupfers, der mittels Chelator (z. B. EDTA) leicht extrahiert und dann gemessen werden kann. Bezogen auf die Gesamtkupferkonzentration im Serum (Quotient aus austauschbarem Kupfer/Gesamtkupfer) ergibt sich die Ratio (REC). Es konnten durch diesen Marker alle Patienten mit einem M. Wilson von Gesunden und von heterozygoten Mutationsträgern zu 100 % unterschieden werden [1], was in Familienscreenings bestätigt wurde [2].

Auch konnten aus einem Kollektiv von Erwachsenen und Kindern mit verschiedenen Lebererkrankungen diejenigen mit einem M. Wilson mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität diskriminiert werden [3]. Nach Empfehlungen der französischen CNP HGE gehört das REC zum diagnostischen Parameterspektrum bei Verdacht auf einen M. Wilson [5].

Befundbewertung

Entscheidungsgrenze der Ratio des relativen austauschbaren Kupfers (REC): Werte > 18,5 % deuten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen M. Wilson hin, insbesondere bei entsprechender Klinik.

Interpretation und Einflussgrößen

Marker	Beschreibung	Erhöhte Werte	Erniedrigte Werte
Relativ austauschbares Kupfer (REC)	Quotient aus austauschbarem Kupfer/Gesamtkupfer	Hinweis auf einen M. Wilson	Unauffälliger Befund
Coeruloplasmin	Akute-Phase-Protein, Bindungs- und Transportprotein für Kupfer	Bei inflammatorischen Prozessen, durch Einnahme von Östrogenen bzw. oralen Kontrazeptiva, bei Schwangerschaft, Stress	Bei ca. 80% der Patienten mit M. Wilson; auch vermindert z.B. bei nephrotischem Syndrom, Malabsorption, Verlustenteropathie, Leberversagen anderer Genese
Kupfer im Serum	Gesamtkonzentration von Kupfer im Serum	Zunahme mit dem Alter Konzentration unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit morgendlichem Maximum. >90% des Kupfers sind an Coeruloplasmin gebunden, dadurch ist die Kupferkonzentration zusätzlich (gleichsinnig) von den bei Coeruloplasmin beschriebenen Faktoren abhängig	Hinweis auf einen M. Wilson; auch vermindert z.B. unter Kortikosteroidtherapie und bei endogenem Hypercortisolismus
„Freies Kupfer“	Berechnete Größe des nicht an Coeruloplasmin gebundenen Kupfers	Eingeschränkte Spezifität durch die bei Coeruloplasmin und Kupfer im Serum beschriebenen Faktoren	
Kupfer im Urin	Repräsentation des nicht an Coeruloplasmin gebundenen Kupferanteils	Hinweis auf einen M. Wilson; auch erhöht z. B. bei Cholestase und Autoimmunerkrankungen der Leber	
Kupferkonzentration des Lebergewebes	Invasive Untersuchung	Hinweis auf einen M. Wilson; auch erhöht z. B. bei Cholestase und PBC Oftmals inhomogene Verteilung des Kupfers im Gewebe!	Ca. 20% der Patienten mit M. Wilson können unauffällige Werte aufweisen (inhomogene Verteilung). Präanalytische Einflüsse
Mutationen im ATP7B-Gen	Durch Mutationen im Wilson-Gen entstehende Defekte des Kupfer transportierenden Enzyms	Erschwerte genetische Diagnose durch über 500 verschiedene bekannte Mutationen. Viele Patienten sind compound-heterozygot	

Autoren:

Dr. med. Bettina Lang-Rauch, Thomas Huber, Limbach Gruppe

Literatur:

1. El Balkhi S et al.: Relative exchangeable copper: A highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. Clin Chim Acta 2011; 412: 2254-2260.
2. Trocello JM et al.: Relative Exchangeable Copper: A Promising Tool for Family Screening in Wilson Disease. Mov Disord. 2014; 29: 558-562
3. Mallet I et al.: Le cuivre échangeable: un nouveau marqueur pour le diagnostic de la maladie de Wilson. Association Française pour l'Étude du Foie 2013. Communication orale.
4. Thomas L: Labor und Diagnose, 8. Auflage 2012.
5. Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie. Conseil de prise en charge de la maladie Wilson, Septembre 2017.
6. Socha P et al.: Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN 2018; 66: 334-344.

Stand: September/2018

stoffwechsel@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor EVELD & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-evel.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitenspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitenspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com