

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 Östrogentherapie, 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	

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	2 ml Serum, tiefgefroren	
Probentransport	Auf Trockeneis; Probenstabilität: 48 Std.; kein Versand über das Wochenende	
Methode	ICP-MS (Induktiv-gekoppelte Plasma-Massenspektroskopie)	
	EBM	GÖÄ
Kupfer, austauschbar (REC)	32314	2 x 4210

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'Hépatogastroenterologie. 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: Juli 2024

Ihr Ansprechpartner:
Thomas Huber
CTA Toxikologie

E-Mail: thomas.huber@labor-limbach.de
Telefon: +49 6221 3432 516