



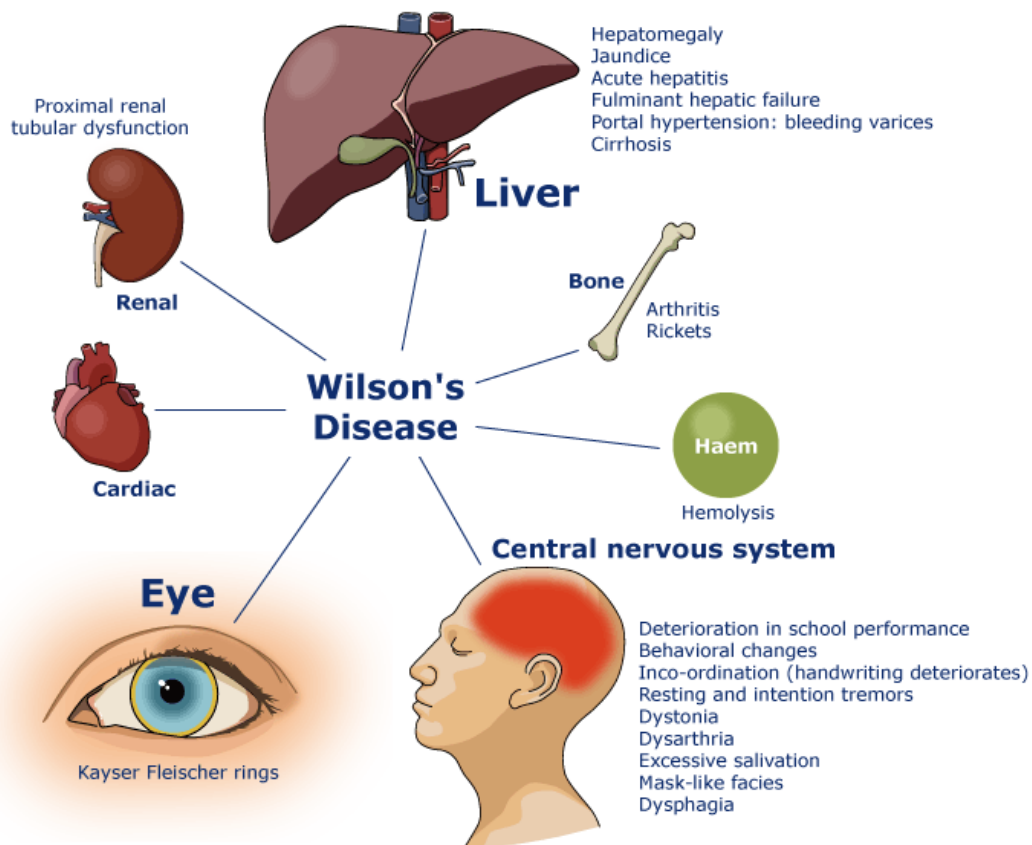
De ziekte van Wilson voor patiënten en familie



Wat is de ziekte van Wilson?

De ziekte van Wilson is een erfelijke aandoening waarbij koper onvoldoende door het lichaam wordt uitgescheiden. Het overschot aan koper stapelt zich op in de lever en/of hersenen en veroorzaakt schade aan de lever en/of geeft neurologische problemen. Koper kan zich ook in andere delen van het lichaam ophopen, bijvoorbeeld in de ogen of de nieren.

De stapeling van koper begint direct na de geboorte, maar de ziekte openbaart zich meestal pas tussen het 10e en 30e levensjaar. De eerste klachten ontstaan bij 40% van de patienten in de lever (hepatisch) en bij 35% in de hersenen (neurologisch). Ook kan de ziekte beginnen met psychische klachten, nierklachten, hemolyse (bloedafbraak) of door stoornissen van de hormoon huishouding.





Wat zijn de klachten en symptomen van de ziekte van Wilson?

In sommige gevallen zijn de symptomen niet zo duidelijk, en bestaan bijvoorbeeld uit alledaagse ziekteverschijnselen zoals vermoeidheid, verlies van eetlust, buikpijn, braken, gewichtsverlies, bloedneuzen en bloedarmoede. Deze symptomen kunnen soms wel maanden tot jaren bestaan voordat duidelijk wordt waar de patiënt aan lijdt. In de meeste gevallen zijn de klachten echter acuter, vooral als de lever in het spel is.

Leverziekte bij de ziekte van Wilson kan grofweg worden onderverdeeld in:

- Acute leverziekte tengevolge van koperstapeling. In dit geval is de patiënt meestal heel erg ziek en ziet geel. Indien de behandeling niet snel resultaat geeft kan een levertransplantatie noodzakelijk zijn
- Chronische leverziekte: langzame littekenvorming (cirrose) in de lever als gevolg van het teveel aan koper. Dit geeft uiteindelijk ernstige leverschade. Ook dan kan een levertransplantatie noodzakelijk zijn.

Neurologische klachten bij de ziekte van Wilson kunnen bestaan uit:

- Verslechteren van de schoolprestaties of handschrift
- Beven/trillen van ledematen
- Dystonia: dit is een verkramping van de spieren. In het begin geeft het klachten van spierpijn in armen of benen, maar uiteindelijk leidt het tot een abnormale houding
- Ataxia: gebrek aan controle over spierbewegingen
- Spierstijfheid
- Dysarthria: dit is een medisch term voor abnormale spraak. De ziekte van Wilson kan leiden tot een zacht stemgeluid of onduidelijk spreken. Het kan zelfs leiden tot een totaal verlies van de mogelijkheid om te praten (anarthria).

Ongeveer een derde van de patiënten presenteert zich tevens of uitsluitend met psychiatrische afwijkingen, inclusief depressie, persoonlijkheids- of gedragsveranderingen.

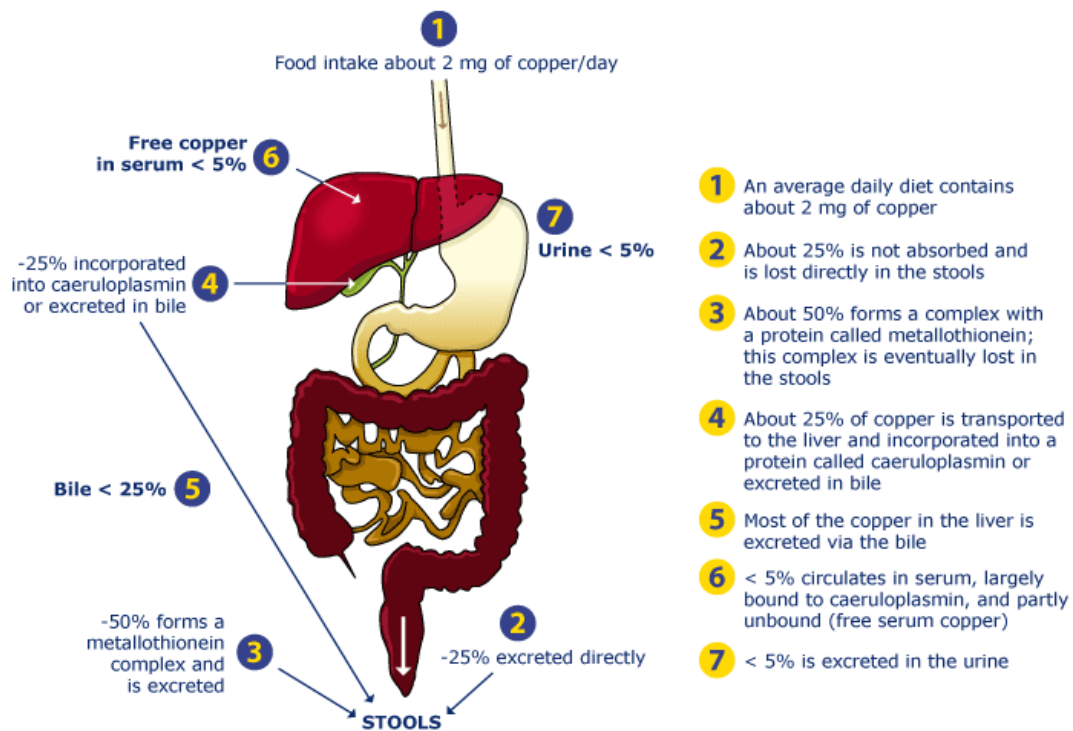


Koperstofwisseling?

Koper zit in bijna al ons voedsel. Koper is noodzakelijk voor een normale groei en ontwikkeling.

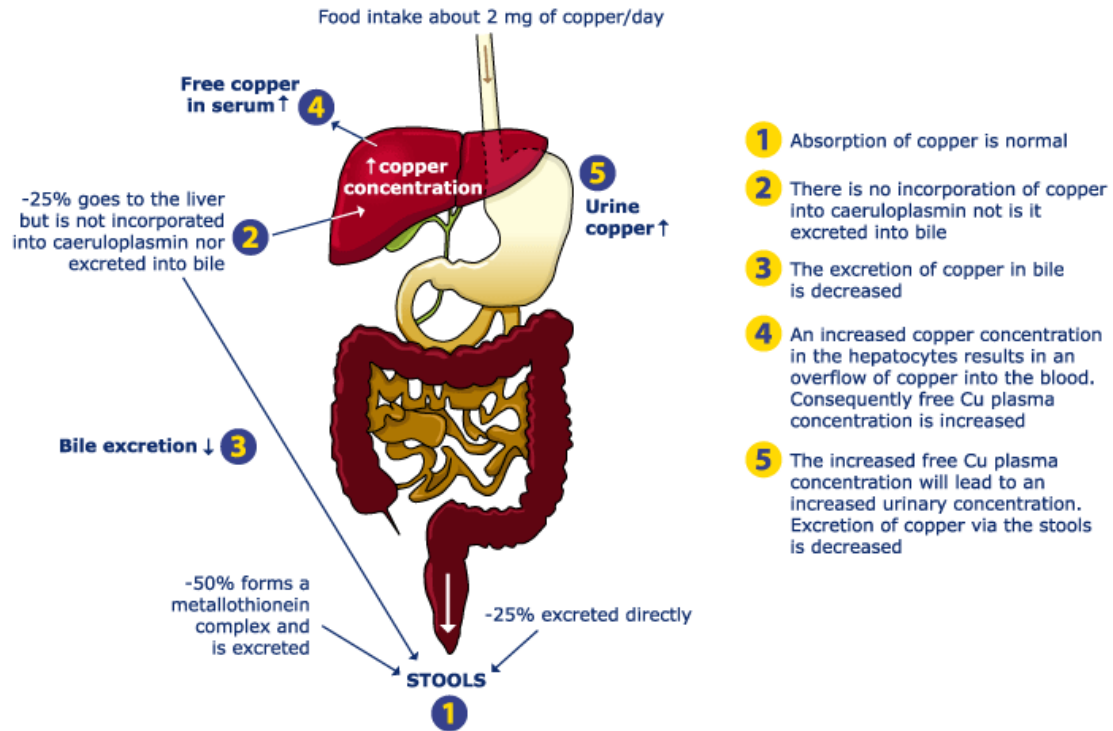
Figuur I-IV tonen de stofwisseling van koper bij gezonde personen en bij personen met ziekte van Wilson (zonder en met behandeling).

Figuur I: Gezonde personen: inname en uitscheiding van koper zijn in balans

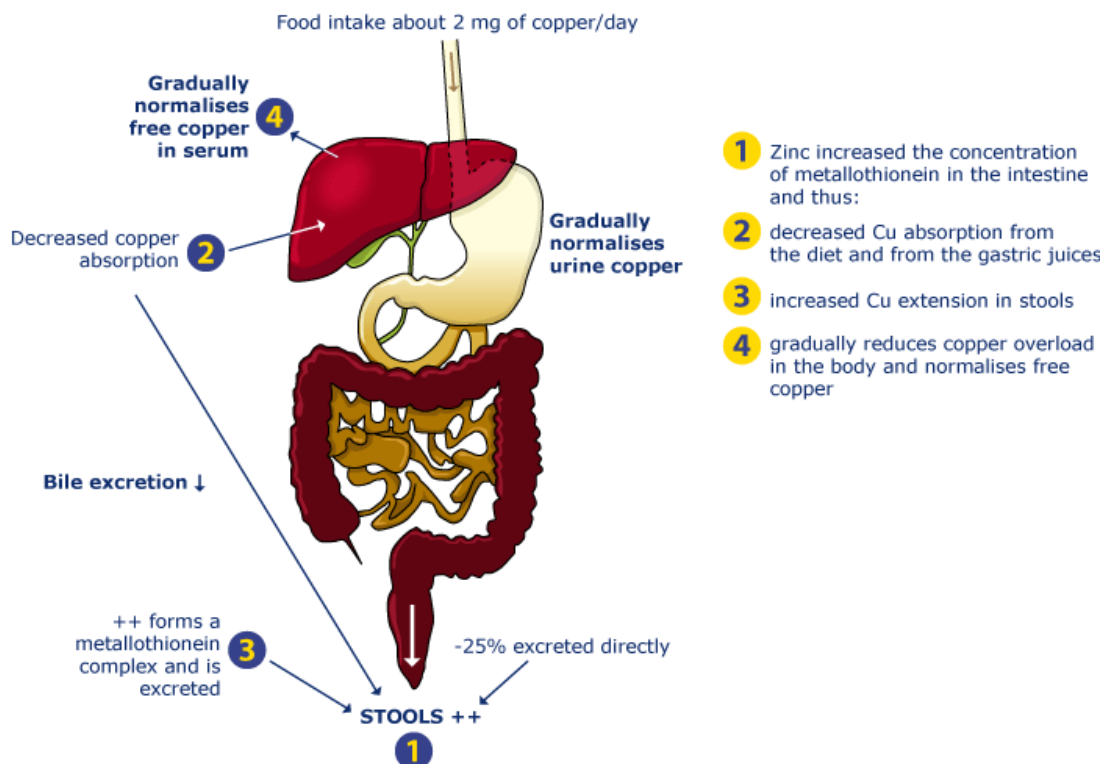




Figuur II: Patiënten met de ziekte van Wilson voor behandeling: verminderde uitscheiding van koper en daardoor koperstapeling

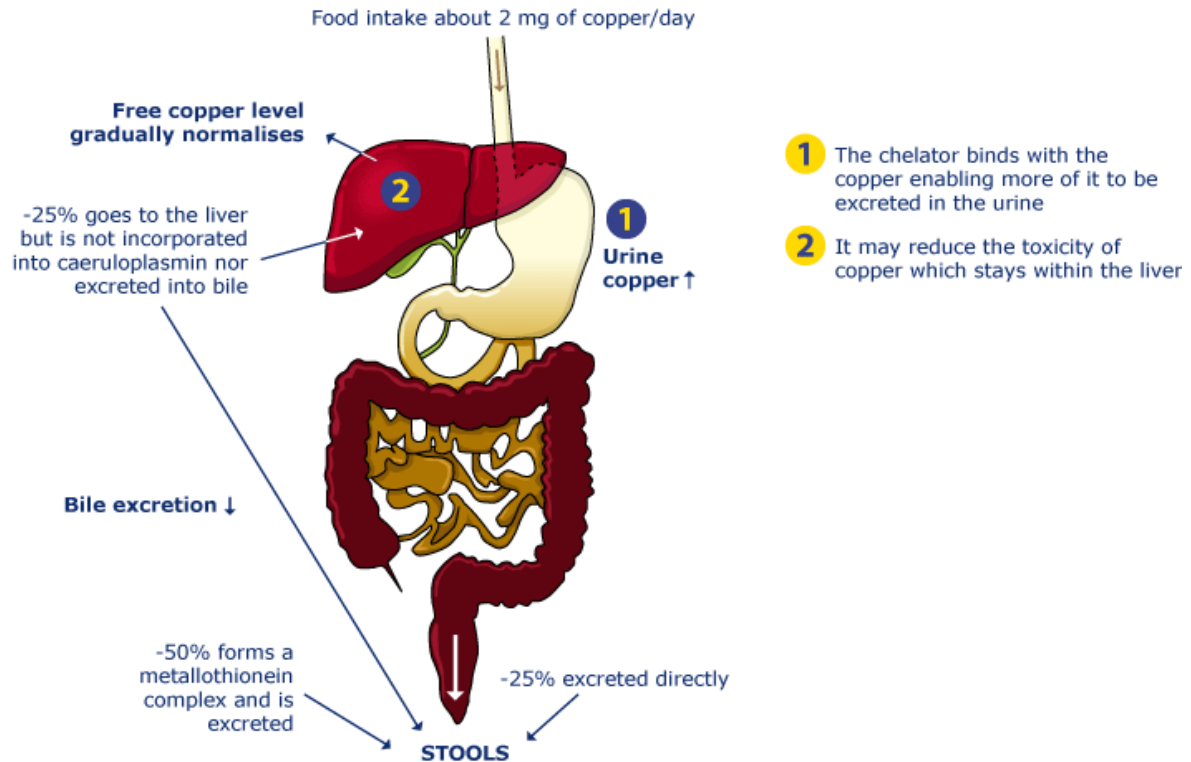


Figuur III: Patiënten met de ziekte van Wilson tijdens zinktherapie: verhoogde uitscheiding van koper via de ontlasting





Figuur IV: Patiënten met de ziekte van Wilson tijdens behandeling met penicillamine (of trieen): verhoogde uitscheiding van koper via de urine



Hoe hebben mijn kind of ikzelf de ziekte van Wilson gekregen?

De ziekte van Wilson is een erfelijke aandoening. Dat betekent dat het niet zomaar ontstaat tijdens de zwangerschap. Het is niet besmettelijk en je kunt de ziekte niet via een infectie krijgen. Genetische afwijkingen zijn erfelijk en de manier waarop zo'n ziekte wordt overgedragen zal hieronder beschreven worden.

Ieder mens heeft meer dan 30.000 genen. Als jij en je partner per toeval hetzelfde gendefect hebben, in dit geval de ziekte van Wilson, dan is er bij iedere zwangerschap een kans van 1 op 4 dat de baby wordt geboren met de ziekte van Wilson. Als het gen door zowel moeder als vader wordt overgedragen, zoals dat het geval is bij de ziekte van Wilson, dan is er sprake van een autosomaal recessieve aandoening;

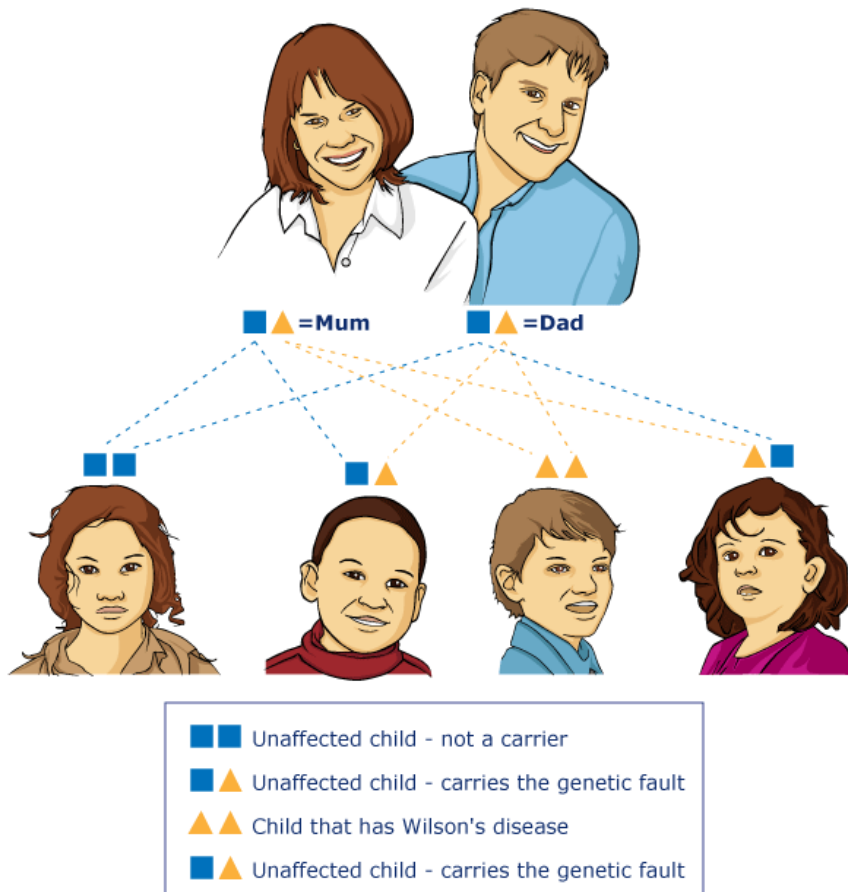
De ziekte van Wilson is zeldzaam: één op de 30.000 tot 50.000 baby's wordt geboren met de ziekte van Wilson.



Hoe is de overerving?

Figuur V laat zien wat er precies gebeurt

Diagram V



In dit overzicht zijn zowel de vader als de moeder drager van de ziekte van Wilson. Ze hebben hetzelfde gendefect (oranje driehoek). Elke keer dat de moeder zwanger raakt, is er een 1 op 4 kans dat de baby de ziekte van Wilson krijgt (erft) van beide ouders en dus wordt geboren met de ziekte van Wilson.

Diagnostiek bij de ziekte van Wilson

De diagnose ziekte van Wilson kan in het algemeen door middel van vrij eenvoudig onderzoek worden gesteld, zowel bij patiënten die al klachten hebben, maar ook bij personen die nog geen symptomen vertonen.

Koperstapeling in het oog van een Wilsonpatiënt kan een goudbruine ring vormen in de rand van de iris. Dit noemen we de ring van Kayser-Fleischer. Deze ring is alleen zichtbaar indien een speciale lamp wordt gebruikt om in het oog te kijken. Deze ring is overigens niet bij elke patiënt aanwezig. Met name bij jonge patiënten met acute leverziekte ontbreekt die nog wel eens.



Hieronder staat het laboratoriumonderzoek dat gebruikt wordt om de ziekte van Wilson vast te stellen:

- Koper in de urine is verhoogd: dit moet worden bepaald in een 24-uurs urine.
- De concentratie van koper in een leverbiopt is over het algemeen hoog.
- MRI onderzoek van de hersenen kan abnormaal zijn.
- Als de diagnose lastig te stellen is kan onderzoek met radioactief koper worden uitgevoerd om zo inbouw in ceruloplasmine en uitscheiding in de gal te meten.
- Met DNA onderzoek kan in het algemeen het gendefect worden aangetoond. Dit onderzoek is echter tijdrovend (3-6 maanden) en zal meestal als aanvulling op bovenstaand onderzoek plaatsvinden.

Parameter	Normaal	Ziekte van Wilson
Ceruloplasmine plasma	>200 mg/l	<200 mg/l
Koper in urine	<0.6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$	>1.6 $\mu\text{mol}/24\text{ uur}$
Koper in lever	< 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ dry wt	> 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ drggewicht
Ring van Kayser-Fleischer	Afwezig	Aanwezig bij neurologische klachten, maar kan afwezig zijn bij hepatische symptomen
MRI hersenen	Normaal	Kan abnormaal zijn

De behandeling van de ziekte van Wilson?

Met de juiste medicijnen is de ziekte van Wilson goed te behandelen. Doel van de behandeling is in eerste instantie om zoveel mogelijk koper uit het lichaam te halen en vervolgens om te voorkomen dat er opnieuw koperstapeling zal optreden. Hiermee zullen de klachten en symptomen in het algemeen afnemen, en meestal zelfs helemaal verdwijnen. Patienten met de ziekte van Wilson moeten voor de rest van hun leven medicijnen gebruiken omdat anders de koperstapeling en de verschijnselen terugkomen, soms zelfs heel snel.

De behandeling tijdens de verschillende stadia van de ziekte kan verschillen. Patienten die nooit klachten hebben gehad (pre-symptomatisch), zullen daarom soms anders behandeld worden als patienten met ernstige klachten van lever of neurologische klachten of patienten die door de behandeling inmiddels van hun symptomen af zijn. Daarom is overleg met de arts altijd aangewezen om te bepalen welk medicijn het meest geschikt is, bijvoorbeeld zinktherapie, penicillamine of trieen.

Het vervolgen van het effect van de therapie en het aanpassen van de dosis gebeurt door de arts op geleide van de klachten en de laboratoriumuitslagen. Hierbij wordt ondermeer gelet op de waarde van de leverfuncties, het gehalte aan vrij koper in het bloed en de uitscheiding van koper in de urine. Dit laatste is een maat voor de hoeveelheid koper die nog in het lichaam is achtergebleven en geeft alleen informatie bij zinktherapie (penicillamine en trieen werken immers door de koperuitscheiding in de urine te verhogen).



Het belang van medicijntrouw

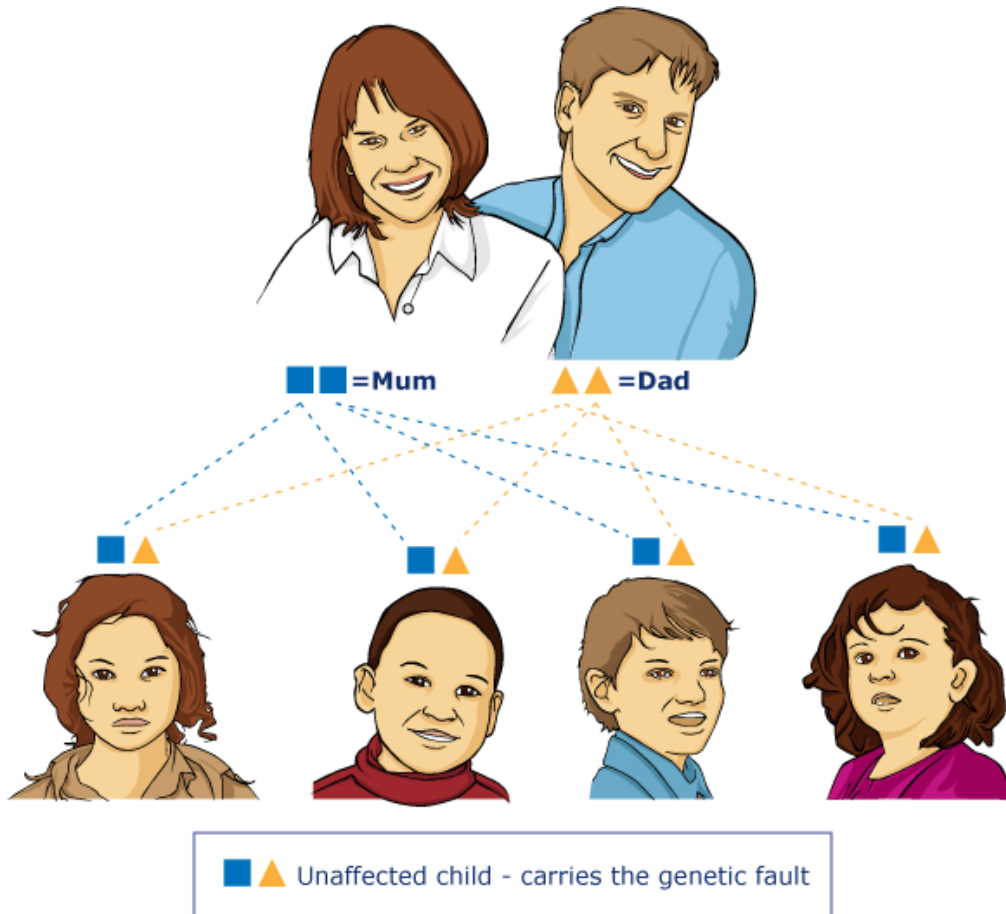
Medicijntrouw betekent dat de patient de voorgeschreven medicatie ook daadwerkelijk inneemt. Bij elke ziekte is dit van belang, maar zeker bij de ziekte van Wilson, omdat de koperstapeling snel terug kan keren als de medicijnen onregelmatig of niet worden ingenomen. Echter omdat de medicijnen levenslang en meerdere malen per dag moeten worden ingenomen, hebben sommige patienten hier soms moeite mee, zeker omdat er in eerste instantie weinig symptomen zijn bij ontrouw (maar er al wel schade kan zijn ontstaan!).

Pregnancy

De medicamenteuze behandeling met penicillamine, trieen of zink moet tijdens de zwangerschap gewoon doorgaan. Zonder medicijnen zal de koperstapeling namelijk weer optreden, en is er een grote kans op permanente orgaan beschadiging en soms zelfs levenbedreigende complicaties (leverfalen).

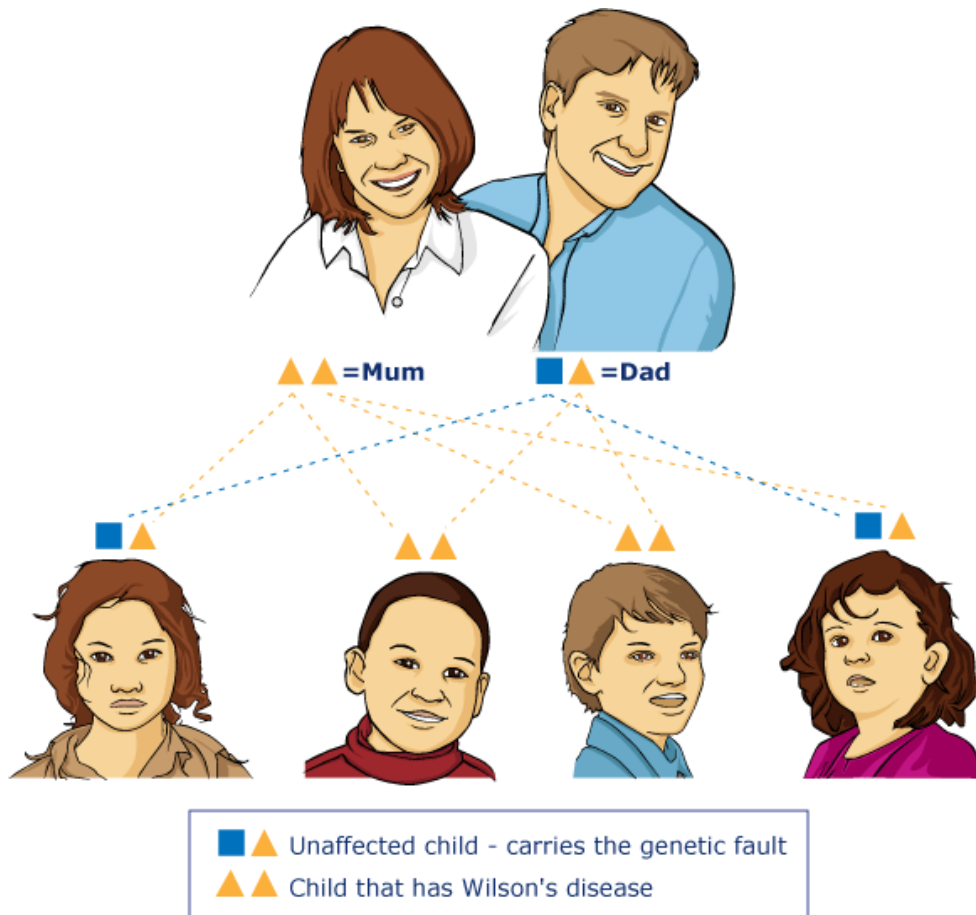
Als de ouders niet verwant zijn is de kans dat het kind ook de ziekte van Wilson heeft ongeveer 1:200. Zoals ook uit onderstaande figuur blijkt zullen al deze kinderen wel drager zijn voor het genetische defect. Borstvoeding is niet gecontraïndiceerd.

Figuur VI



In dit voorbeeld heeft vader de ziekte van Wilson (twee oranje driehoeken). Elke baby zal drager zijn van deze ziekte. Dat betekent dat het kind het genetisch defect meedraagt (oranje driehoek) maar geen patient is, omdat de erfelijke informatie om het koper op een normale manier te verwerken ook aanwezig is (blauw vierkant). Overigens is dit een voorbeeld, waarbij de uitkomst hetzelfde zou zijn geweest indien moeder de ziekte van Wilson zou hebben gehad, en vader niet.

Figuur VII



In dit voorbeeld heeft de moeder de ziekte van Wilson (2 oranje driehoeken) en is vader drager voor deze ziekte. In dit geval heeft elk kind 50% kans dat het ook de ziekte van Wilson heeft.

Is het mogelijk om dragerschap voor de ziekte vast te stellen?

Voor een patient met de ziekte van Wilson is het momenteel vrijwel onmogelijk om op betrouwbare wijze vast te stellen of de partner drager is voor deze ziekte (figuur VII) en of de kinderen deze ziekte dus ook kunnen krijgen. De kans hierop is overigens laag, ongeveer 1:100. Omdat dit onderscheid niet goed valt te maken kan overwogen worden elk kind van een patient na te kijken op de ziekte van Wilson. Dit kan overigens pas gebeuren wanneer de patient enkele jaren oud is, omdat het tijd kost voordat bij een patient zoveel koper is gestapeld dat het ook aangetoond kan worden. Verder is het meestal nodig dit onderzoek te herhalen, soms meerdere malen, omdat het onderscheid tussen dragers en patienten vaak niet direct is te maken.



Woordenboek

Ceruloplasmine

een eiwit dat wordt gemaakt door de lever, en daar onder normale omstandigheden koper krijgt ingebouwd. Het circuleert vervolgens in het bloed. De normale concentratie is 200-400 mg/l. Bij de ziekte van Wilson is de concentratie in het algemeen verlaagd.

Cirrose

Verlittekening van de lever met als gevolg een verlies van functionerend leverweefsel

DNA

Een groot molecuul dat is opgeslagen in de celkern en waarop genetische informatie is opgeslagen

Gal

Een vloeistof die gemaakt wordt door de lever, opgeslagen wordt in de galblaas, en die in de darm terecht komt om te helpen bij de vertering van vetten. Met de gal worden tevens afvalstoffen en bepaalde metalen, zoals koper, uitgescheiden.

Genen

Stukjes DNA die specifieke eigenschappen bepalen, zoals haarkleur, of de aan- of afwezigheid van een ziekte

Kayser-Fleischer

Twee artsen die ongeveer 100 jaar geleden een bruin groene ring in de ogen van patiënten met de ziekte van Wilson zagen. Deze bestaat uit koper neerslag, is soms alleen te zien met speciale apparatuur (spleetlamp). Deze ring is overigens niet bij alle patiënten met de ziekte van Wilson aanwezig.

Koper

Koper is een element die noodzakelijk is voor een normale groei en ontwikkeling. Een normaal dieet bevat ongeveer 2 mg per dag. Het lichaam heeft maar een beperkt gedeelte van dit koper nodig. Het teveel moet worden uitgescheiden..

MRI

Een niet invasieve techniek, waarbij met behulp van magnetische velden een afbeelding van de hersenen (of een ander deel van het lichaam) gemaakt kan worden

Metallothioneine

Een eiwit dat metalen kan binden. Door de binding van koper aan metallothioneine verliest het zijn giftigheid.

Presymptomatisch

De ziekte is aangetoond, maar er zijn nog geen verschijnselen (een situatie die zich kan voordoen wanneer door DNA onderzoek van de broers en zussen van een patient het duidelijk is geworden dat één van hen ook is aangedaan).

Zink

Een effectieve behandeling bij de ziekte van Wilson. Zink werkt doordat het de productie van metallothioneine in de darmcellen stimuleert. Dit metallothioneine bindt koper en wordt met de ontlasting uitgescheiden als de darmcellen worden vervangen.

Occurring suddenly, rapidly, and with great severity or intensity



Dit boekje is ontwikkeld als onderdeel van het EuroWilson project.
EuroWilson is een wetenschappelijke organisatie die gesteund werd door het European
Commission Framework 6 programma..
www.eurowilson.org