

## Morbus Wilson

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Kupferstoffwechselstörung. Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei ca. 1:30.000. Die Häufigkeit der heterozygoten Merkmalsträger wird auf 1:90 geschätzt. Kupfer wird als essenzielles Spurenelement für zahlreiche enzymatische Reaktionen benötigt. Von den täglich alimentär aufgenommenen 2-4 mg Kupfer werden 0,5-1,2 mg im oberen Dünndarm resorbiert. Der überschüssige, potenziell toxische Anteil wird vorwiegend hepatobiliär eliminiert.

Die dem M. Wilson zugrunde liegenden Mutationen des **Kupfertransportproteins ATP7B** führen auf unterschiedliche Weise zu dessen Fehlfunktion. Die hierdurch gestörte biliäre Kupferexkretion und der verminderte Einbau von Kupfer in das Transportprotein Coeruloplasmin bedingen die Kupferakkumulation im Hepatozyten. Ist eine kritische Schwelle erreicht, wird das Kupfer umverteilt, reichert sich in extrahepatischen Organen (v. a. Gehirn, Auge und Niere) an und wird vermehrt über die Niere ausgeschieden.

Der Morbus Wilson bietet **kein einheitlich klinisches Bild**. Die ersten Symptome treten in der Regel zwischen dem 5. und 30. Lebensjahr auf. Typischerweise zeigt sich zunächst eine **hepatische Manifestation**, deren Spektrum von einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen bis hin zur fulminanten Hepatitis oder Leberzirrhose reichen kann. Von der Pubertät an und besonders im frühen Erwachsenenalter tritt zunehmend eine **neurologisch-psychiatrische Symptomatik** mit Tremor, Gang-, Sprech- und Schluckstörungen auf. Bei nahezu allen Patienten mit neurologischer Manifestation lässt sich in der Spaltlampenuntersuchung der durch Kupferablagerungen bedingte **Kayser-Fleischer-Kornealring** nachweisen. Bei auffälliger Anamnese oder klinischem Verdacht kann das Basislabor Hinweise auf eine eingeschränkte Leberfunktion, gestörte Nierenfunktion, Coombs-negative hämolytische Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie geben. **Typische Befundkonstellation im Speziallabor sind:**

<b>Coeruloplasmin im Serum*</b>	< 0,2 g/l
<b>Kupfer im Serum*</b>	♀ < 68 µg/dl, ♂ < 56 µg/dl
<b>Kupfer im 24h-Sammelurin°</b>	> 100 µg/d, (Kinder > 40 µg/d)
<b>Kupfer im 24h-Sammelurin° nach Belastung mit D-Penicillamin</b>	Kinder: > 1600 µg/d Erw.: 20-facher Anstieg
<b>Kupfergehalt der Leberbiopsat</b>	> 250 µg/g Trockengewicht

(\*Die angegebenen Referenzbereiche gelten für Erwachsene. Im Kindesalter kommen altersentsprechende Referenzbereiche zur Anwendung. Bei der Beurteilung ist zu berücksichtigen, dass Kupfer und Coeruloplasmin als Akutphase-Protein bei Entzündungsreaktionen bzw. Coeruloplasmin zusätzlich in der SS oder unter Östrogentherapie ansteigt, so dass ein entsprechender Mangel maskiert werden kann.)

Bei dringendem V. a. auf einem M. Wilson sollte ein molekulargenetischer Mutationsnachweis erfolgen (ATP7B-Gen auf Chromosom 13). Zur Diagnosesicherung werden die vorliegenden klinischen und biochemischen Befunde anhand eines Scores bewertet. Das Familienscreening eines diagnostizierten Wilson-Patienten ist leitliniengerecht zwingend erforderlich und betrifft alle Geschwister und Kinder ab dem 5. Lebensjahr.

Literatur:

1. Ferenci P et al. Diagnosis and Phenotypic classification of Wilson disease, Liver Int 2003; 23:139-42
2. Leitlinie Morbus Wilson. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-091.html>
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012, 56:671-685

### Richtungsweisende Befunde für den M. Wilson:

- hepatische und/ od. neurologische bzw. neuropsychiatrische Symptomatik
- Kayser-Fleischer-Kornealring
- ↓ Coeruloplasmin i. S.
- ↓ Kupfer i. S.
- ↑ Kupfer i. 24h-SU°
- ↑ Kupfergehalt im Leberbiopsat
- nachgewiesene ATP7B-Mutation (homozygot oder compound-heterozygot)

° gesammelt über Säure