

# Morbus Wilson im Kindes- und Jugendalter: ein Chamäleon in der Medizin – Unterschiede gegenüber der klinischen Präsentation beim Erwachsenen

## Zusammenfassung

Der Morbus Wilson wurde 1912 als Degeneration des Linsenkerns im Hirnstamm beschrieben. Nach heutiger Kenntnis ist er aber eine autosomal-rezessiv vererbte Kupferspeicherkrankheit der Leber. Durch den Defekt des Enzyms Adenosin-Triphosphatase 7B ist der Transport von Kupfer aus der Leber in die Galle und die Bindung von Kupfer an Apoceruloplasmin in der Leberzelle blockiert. Die deshalb verminderte Bildung von Holoceruloplasmin führt zur Erniedrigung des Ceruloplasmins im Serum. Das erniedrigte Serum-ceruloplasmin ist der wichtigste Laborbefund in der Differenzialdiagnose zu anderen Leberkrankheiten.

Die fortschreitende Kupferspeicherung in der Leber bleibt lange Zeit asymptomatisch, führt aber schließlich immer über eine toxische Verfettung zu einer Zirrhose. Diese kann sich unbemerkt entwickeln, jeder Art von akuter oder chronischer Leberkrankheit entsprechen oder als fulminantes Leberversagen tödlich enden. Frühzeitiger Beginn einer entkupfernden Dauertherapie garantiert eine normale Lebenserwartung. Wird das diagnostische Zeitfenster der „hepatischen Präsentation“ verpasst drohen z. T. irreversible neurologische Symptome bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit.

## Erstbeschreibung und Entwicklung der Kenntnisse seit 1912

Der Londoner Neurologe Samuel Alexander Kinnier Wilson beschrieb in seiner Dissertation die heute nach ihm benannte Krankheit mit folgendem Titel: Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver (1).

Das klinisch-neurologische Bild der Krankheit weist auf eine Schädigung des extrapyramidal-motorischen Nervensystems hin. Es ist charakterisiert durch Sprech-, Schluck- und Schreibstörung, Tremor, Chorea, vermehrten Speichelfluss und manchmal eine Dystonie, die oft so ausgedehnte Muskelgruppen umfasst, dass es präfinal zu einer Dezerebrationsstarre des ganzen Körpers kommen kann. Da die Erkrankung stets tödlich verläuft, wurden die zur Definition führenden Befunde bei der Obduktion erhoben. Wegen der Degeneration des Linsenkerns hielt Wilson die Krankheit für ein primär neurodegeneratives Syndrom und die während des Lebens asymptomatische Leberzirrhose für einen sekundären Befund.

**Heute wissen wir, dass die neurologische Symptomatik das Spätstadium einer primären Leberkrankheit ist, das nur auftritt, wenn diese überlebt wurde.**

Weil in den Familien von Wilsons Patienten oft mehrere Kinder erkrankten, sprach er zwar von einer familiären Erkrankung, hielt aber eine autosomal-rezessive Vererbung mit folgendem Argument für unwahrscheinlich: „We have already seen reason to believe that the disease is of toxic origin“. Auch entging Wilsons Beobachtungsgabe der durch Kupferablagerung in der Hornhaut des Auges verursachte Kayser-Fleischersche Cornealring. Diesen hatten die Augenärzte Bernhard Kayser (1902) und Bruno Fleischer (1909) bei einem Patienten beschrieben, der mehrere Jahre mit der vermuteten, aber nie bewiesenen Diagnose Multiple Sklerose in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen behandelt worden war (2,3).

In einem weiteren Artikel des Pathologen Alfred Rumpel über diesen Patienten wird beiläufig erwähnt, dass ein mit ihm befreundeter Chemiker einen erhöhten Gehalt an Silber und Kupfer in der Leber gefunden habe. Da er diesen Befund nicht bewertete, blieb er in der Fachwelt unbeachtet (4). Es dauerte dann noch 35 Jahre, bis Cumings 1948 nachweisen konnte, dass die Speicherung und Sekretion des Leberkupfers für den Verlauf der Krankheit maßgebend ist und dass die Linsenkerndegeneration eine Folge des Einbaus von „freiem Kupfer“ im ZNS ist (5). Es zeigte sich weiterhin, dass die Speicherkapazität der Leber in den ersten Lebensjahren so groß ist, dass in vielen Fällen keine Leberzellnekrosen auftreten. Die Krankheit bleibt dann biochemisch und klinisch asymptomatisch (Stadium I nach Deiss), obwohl sich quantitativ-biochemisch sehr hohe Kupferkonzentrationen in der Leber nachweisen lassen.

**Da in diesem Stadium das Kupfer aber sehr feinkörnig im Zytoplasma der Leberzellen abgelagert ist, lässt es sich mit histochemischen Färbemethoden nicht nachweisen. Dieser Umstand ist leider nicht allen Pathologen bekannt. Diese lehnen dann den Morbus Wilson ab, weil die Kupferfärbung negativ ist.**

Bis 1957 hielten alle Wilson-Experten den Kayser-Fleischer-Ring für ein obligates Symptom der Krankheit (7).

**Inzwischen ist erwiesen, dass der Kayser-Fleischer-Cornealring sich erst entwickelt, wenn Kupfer aus der Leber freigesetzt und in andere Organe gestreut wird. Somit ist er bei Kindern meist nicht vorhanden.**



Prof. Dr.  
Dietrich Feist

Priv.-Doz. Dr.  
Mark Schäfer

Prof. Dr.  
Klaus-Michael Keller

Seit 1930 ist die schon lange bestehende Vermutung bestätigt, dass der Morbus Wilson keine Intoxikation ist, sondern ein autosomal-rezessiv vererbter Enzymdefekt des Kupferstoffwechsels in der Leber (7). 1974 entdeckte DJ Frommer, dass der damals noch unbekannte Gendefekt zu einer verminderten Ausscheidung von Kupfer aus der Leberzelle in die Galle und somit

Stadium I	<b>Präsymptomatisch</b> trotz stark erhöhten Kupfergehalts, <b>Transaminasen</b> normal oder erhöht, evtl. Hepatomegalie; <b>Fettleber</b>
Stadium IIA	Hepato(spleno)megalie, Transaminasen erhöht, Hämolyse und fulminantes Leberversagen möglich
Stadium IIB	Dekompensierte Leberzirrhose; Aszites, evtl. Ikterus
Stadium III	<b>Kupferakkumulation im ZNS ohne neurologische Symptome, aber oft Kayser-Fleischer-Cornealring;</b> Leberzirrhose obligat, aber meist klinisch stumm
Stadium IV	<b>Klassische neurologische Symptomatik mit obligatem K-F-Ring, Hepatosplenomegalie oft; Transaminasen in der Regel normal, da Zirrhose inaktiv!</b>
Stadium V	Unter Dauertherapie mit Penicillamin ausgeglichene Kupferbilanz

Tab. 1: Klinische Stadien nach Deiss 1971

zur Kupferspeicherung in der Leber führt. Der Defekt konnte 1985 auf dem Chromosom 13 lokalisiert und 1993 identifiziert werden. Es handelt sich um das sog. ATP-7B-Gen, das die Bildung einer Kationen transportierenden ATP-ase kodiert, die für die Ausschleusung von Kupfer aus der Leberzelle in die Galle verantwortlich ist (8, 9, 10).

Bis 1956 war der Morbus Wilson eine unheilbare, stets tödlich verlaufende Krankheit. In diesem Jahr führte der britische Neurologe J. M. Walshe den Kupfer-Chelator D-Penicillamin in die Therapie des Morbus Wilson ein. Mit diesem Mittel ist es möglich, im präsymptomatischen Stadium das Auftreten von Symptomen zu verhüten und bei fortgeschrittenem Verlauf die weitere Progredienz zu stoppen und fast immer eine Besserung zu erreichen, wenn die Behandlung lebenslang durchgeführt wird.

**Deshalb ist bei entsprechendem Verdacht die Frühdiagnose mit allen Mitteln anzustreben und eine entkupfernde Dauertherapie einzuleiten.**

## Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von weltweit etwa 1: 30.000 ist der M. Wilson nicht so selten. Die Prävalenz be-

wegt sich im Bereich von Stoffwechselerkrankungen wie MCAD-Mangel (1 : 20.000) oder Galaktosämie (1 : 60.000), welche im Neugeborenencreening enthalten sind. Die Hauptmanifestation des M. Wilson bewegt sich im Altersbereich von 4 – 40 Jahren. Noch jünger könnten Kinder im Rahmen eines genetischen Familienscreenings nach einem neuen Wilsonfall in der Familie entdeckt werden. Jenseits von 40 Jahren detektierte Fälle sind selten, aber beschrieben (11).

## Pathogenese

Unabhängig von den Ernährungsgewohnheiten einer Population wird mit der Nahrung immer mehr Kupfer zugeführt als der Organismus benötigt. Dieses wird im Dünndarm resorbiert, an Metallothionein gebunden und als Albumin-Verbindung über die Pfortader in die Leber transportiert. Im Durchschnitt werden pro Tag 3 - 4 mg Kupfer resorbiert, aber weniger als 1 mg zum Einbau in Proteine und Enzyme benötigt. Beim Gesunden wird das überschüssige Kupfer zu einem kleinen Teil in das Transportprotein Coeruloplasmin eingebaut und zum größten Teil durch das Transportenzym ATPase 7B in die Galle ausgeschieden. Beide Reaktionen sind beim Wilson-Patienten durch den Enzymdefekt blockiert. Diese Blockade führt von der Geburt an zur Speicherung von Kupfer in den Leberzellen und zu einer Verminderung des enzymatisch aktiven „Holocoeruloplasmins“ im Serum auf Werte unter 20 mg/dl als Folge des fehlenden Einbaus von Kupfer in das hepatozelluläre, kupferfreie „Apocoeruloplasmin“.

**Die Leber des Wilson-Patienten kann sehr große Kupfermengen speichern, bevor es zu biochemisch (erhöhte Transaminasen!) oder klinisch fassbaren Zeichen einer Leberschädigung kommt,** also, zum Stadium IIA bzw. b nach Deiss (Tab. 1).

Histologisch führt die Kupferspeicherung in der Leber zu toxischer Verfettung und später auch Fibrose, bis Zirrhose, sowie den schon erwähnten Glykogen- oder Lochkernen (11).

Das präsymptomatische Stadium des Morbus Wilson kann sehr unterschiedlich lange dauern. Meist geht es im Grundschulalter in das durch Leberzellnekrosen und Kupfer-Sekretion gekennzeichnete Stadium II über. In unserem Heidelberger Patientenkollektiv fanden wir aber bei der Suche nach erkrankten Geschwistern auch Patienten, die mit 20 Jahren noch asymptomatisch waren. Dagegen ist ein gesicherter Fall mit dekompensierter Zirrhose im dritten Lebensjahr als seltene Ausnahme anzusehen (14). Nach dem Übergang in das Stadium II wird das bisher feinkörnig im Zytoplasma der Leberzellen gespeicherte Kupfer teilweise in die Lysosomen umgelagert, teilweise als sogenanntes freies Kupfer in die Zirkulation sezerniert und von dort in andere Organe, wie ZNS, Cornea, Niere etc. transportiert bzw. im Urin ausgeschieden. Das in den Lysosomen gespeicherte Kupfer ist kompakt abgelagert, so dass es auch histochemisch nachweisbar ist. Während die Kupferkonzentration im Zytoplasma der Leberzellen sehr hoch ist (oft > 1000 µg/g Trockengewicht) fällt sie bei

Speicherung in den Lysosomen deutlich ab, bleibt aber über der oberen Norm von 250 µg/g Trockengewicht (Tab. 1).

**In den zirrhotischen Regeneratknoten neu gebildete Leberzellen haben dagegen einen normalen Kupfergehalt.**

Das muss der Kliniker wissen, wenn er bei einer laparoskopischen Leberbiopsie, wie allgemein bei Zirrhosen üblich, einen Regeneratknoten gezielt oder bei einer Blindpunktion ungewollt punktiert (sog. sampling error).

## Symptomatik (unterschiedliche klinische Stadien)

Die Symptomatik ab Stadium II besteht aus so **unspezifischen Symptomen** wie unerklärliche Lethargie, Unpässlichkeit, Anorexie, Bauchschmerzen und Verhaltensauffälligkeiten. Es kann auch zu den Bildern einer akuten Hepatitis mit Ikterus kommen oder einer schleichenden Zirrhoseentwicklung mit Hämatomeigung infolge Gerinnungsstörungen (niedriger Quickwert, Thrombopenie), Aszites, Ikterus und Ösophagusvarizenblutung. Selten aber dramatisch ist das fulminante Leberversagen mit Coombs-test-negativer Hämolyse infolge massiver Kupferfreisetzung aus der Leber, was die Erythrozytenmembran zerstört (Tab. 2). Wird das Stadium II nicht erkannt und überlebt, folgt Stadium III mit einer eher wieder **asymptomatischen Krankheitsphase, in der nach Abschluss des Leberumbaus (Zirrhose) mit normalen Transaminasen Kupfer im ZNS und der Cornea abgespeichert wird.** Individuell unterschiedlich schnell stellen sich dann die **neurologischen Symptome ein mit z.B. auffällig sich verschlechterndem Schriftbild und nachlassenden Schulleistungen** (Tab. 2). Wird der M. Wilson immer noch nicht diagnostiziert und behandelt, entwickelt sich mit der Zeit das klassische von Wilson beschriebene neurologische Bild (Stadium IV) mit Dysarthrie, Hypersalivation, Dysphagie, Intentionstremor und zunehmenden choreoathetotischen Bewegungsstörungen bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit. Diese neurologischen Symptome können in der Adoleszenz etwa ab dem 12. Lebensjahr, selten früher, beginnen, betreffen aber meist erst erwachsene Patienten.

**Die Initialsymptomatik des M. Wilson ist ausgesprochen unspezifisch mit Lethargie, Leistungsschwäche, Anorexie und Bauchschmerzen, später auftretende neurologische Erstsymptome können sich verschlechternde Schulleistungen, Verhaltensauffälligkeiten und ein schlechteres Schriftbild sein!**

**Der Kinder- und Jugendarzt darf die „Leberphase des M. Wilson“ nicht verpassen!**

## Diagnostik

**Entscheidend für die Diagnose eines M. Wilson ist: „Daran denken!“**

Da der M. Wilson in jedem Stadium behandelt werden muss, sollte diese Krankheit bei jeder Leberfunk-

<b>Asymptomatisch</b>	Entdeckung beim Familienscreening
	Zufallsbefund: erhöhte Transaminasen
	Zufallsbefund in der Sonographie: Steatosis hepatis
<b>Hepatisch</b>	Schleichend und unspezifisch: Bauchschmerzen, Abgeschlagenheit, Leistungsknick, u.U. gefolgt von Ikterus
	Akute Hepatitis
	Fulminantes Leberversagen mit Hämolyse
	Gallensteine
	Portale Hypertension mit Varizenblutung, Aszites
	Dekompensierte Leberzirrhose
<b>Neurologisch</b>	Nachlassende Schulleistungen, Verhaltens- und Stimmungsschwankungen, Ruhe- und Intentionstremor
	Dyskoordination (schlechteres Schriftbild, Dysarthrie, Hypersalivation, Dysphagie, Maskengesicht)
<b>Hämatologisch</b>	Akute hämolytische Anämie (Coombs-Test negativ)
<b>Renal</b>	Renal-tubuläre Dysfunktion (Fanconi-Syndrom, Azidose, Aminoazidurie)
<b>Skelett</b>	Rachitis, Osteomalazie, Arthropathie

Tab. 2: Vielfalt der klinischen Symptomatik nach den Stadien von Deiss

	Normalbereich	M. Wilson
Gesamtes Serumkupfer	70 – 155 µg/dl (11 – 24,5 µmol/l)	< 60 µg/dl (< 9,4 µmol/l)
„freies Serumkupfer“*	5 – 12 µg/dl (0,8 – 1,9 µmol/l)	>25 µg/dl (>3,9 µmol/l)
Coeruloplasmin im Serum	20 – 40 mg/dl	<20 mg/dl
Kupfer im 24h Urin	<70 µg/Tag (<1,1 µmol/Tag)	>100 µg/Tag (>1,8 µmol/Tag)
Leberkupfer µg/g/ Trockengewicht (TG)	15 - 55 µg/g TG (0,24 – 0,87 µmol/g TG)	250 – 3000 µg/g TG (3,9 – 47 µmol/g TG)

\* (Freies Kupfer in µg/dl = Gesamtkupfer in mg/dl minus 3x Coeruloplasmin in mg/dl)

Tab. 3: Parameter des Kupferstoffwechsels bei M. Wilson

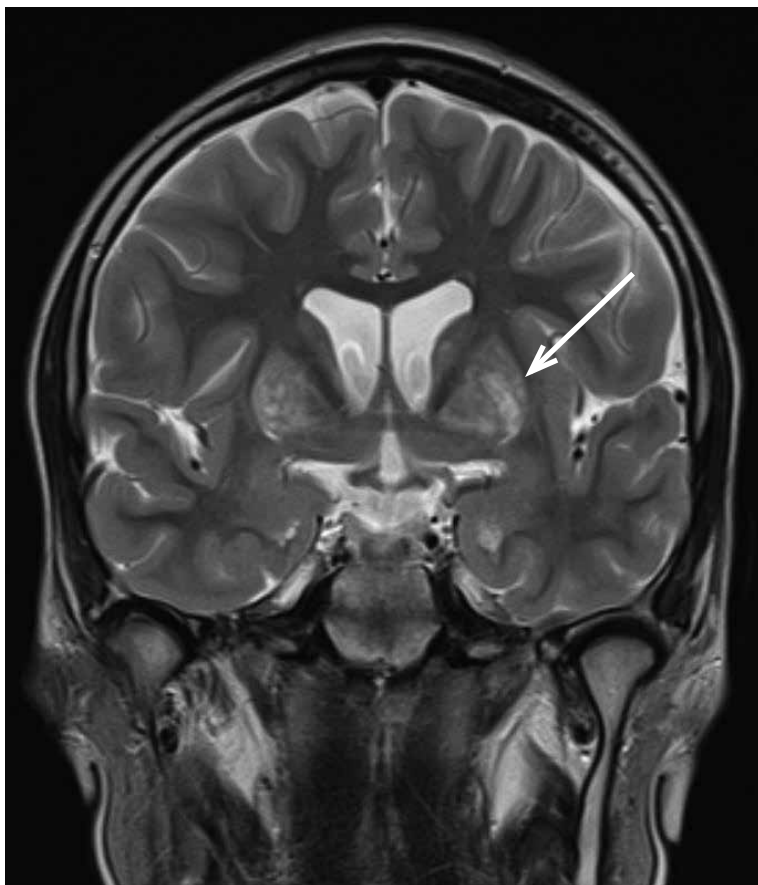


Abb. 1: T2-gewichtetes MRT des Gehirns bei dem 13 Jahre alten Jungen mit M. Wilson und neurologischer Symptomatik: abnorm hyperintense Signale im Bereich der Stammganglien ←

tionsstörung/Lebererkrankung unklarer Genese durch die in Tab. 3 genannten Untersuchungen im Serum und Sammelurin ausgeschlossen werden.

**Erhöhte Transaminasen mit erniedrigtem Coeruloplasmin im Serum beweisen ein hepatisches Stadium. Das Serumkupfer ist meist, aber nicht immer erniedrigt, die Kupferausscheidung im 24-h-Sammelurin ist meist, aber nicht immer erhöht!**

**Der Kayser-Fleischer-Cornealring mit erniedrigtem Serumcoeruloplasmin beweist ein neurologisches Stadium!**

**Da im präsymptomatischen Stadium klinische und biochemische Befunde normal sein können, muss der M. Wilson bei Geschwistern gesicherter Patienten meist durch eine Leberbiopsie mit Bestimmung des Leberkupfergehaltes bewiesen oder ausgeschlossen werden.**

Die typische Histologie zeigt dann eine Leberzellverfettung und Lochzellkerne, spezifische Alterationen der Mitochondrien können in diesem Stadium ebenfalls die Diagnose beweisen (15).

Ist die individuelle Mutation des ATP-7B Gens bei gesicherten Fällen in der Familie bekannt (homozygot oder compound heterozygot), kann die Suche nach dieser Mutation bei präsymptomatischen Geschwistern helfen, die Diagnose M. Wilson ohne invasive Diagnostik zu stellen.

Seit der Klonierung des Wilson-Gens auf dem Chromosom 13 wurden über 500 zur Krankheit führende Mutationen identifiziert. **Allerdings konnte bei bis zu 20 % der gesicherten Wilson-Patienten keine der bekannten Mutationen nachgewiesen werden (16).**

**Die Mutationsanalyse des Wilson-Gens kann in speziellen Fällen hilfreich sein, Es ist jedoch unverantwortlich, auf die Gentestergebnisse zu warten, und die diagnostisch entscheidende Leberbiopsie mit Bestimmung des Leberkupfergehalts zu postponieren oder ganz auf diese zu verzichten.**

Genauso unverantwortlich ist es, wenn humangenetische Institute bei negativem Mutationsbefund in ihrem Gutachten schreiben, „dass ein M. Wilson unwahrscheinlich sei“. Dies kann dazu führen, dass die u. U. entscheidende invasive Diagnostik mit Bestimmung des Leberkupfergehalts unterbleibt und die „Leberphase“ des M. Wilson verpasst wird, und der Patient in eine evtl. irreversible neurologische Krankheitsphase gerät. Dies unterstreicht der folgende klassische und lehrreiche Fallbericht:

10 Jahre alter Junge mit GOT 64 U/l, GPT 79 U/l (erhöht) und niedriger Cholinesterase von 3,46 kU/l, niedrigem Serumkupfer von 19 µg/dl und sehr niedrigem Serum Coeruloplasmin von 0,03 g/l. Sonographisch wurde eine Fettleber festgestellt. Eigentlich wäre somit die Diagnose eines M. Wilson schon bewiesen gewesen. Aber die unnötige Mutationssuche im ATP-7B-Gen, die sich im Verlauf als falsch negativ herausstellte, verhinderte die Diagnose M. Wilson in der „Leberphase“. Zwei Jahre später kam es bei dem gut integrierten und motivierten Realschüler in der 5. Klasse zu zunehmend impulsivem Verhalten bei Konflikten, Verweigerung jeglicher Kooperation, Verlassen des Klassenzimmers, Sitzen unter dem Tisch, Konzentrations- und Leistungsschwäche sowie stark verschlechtertem Schriftbild. Erst ein weiteres Jahr später wurde bei dem dann 13 Jahre alten Jugendlichen die Diagnose M. Wilson gestellt, als er Gangstörungen, Hypersalivation, Somnolenz, Wesensveränderungen und eine Art „akuten Krampfanfall“, wahrscheinlich eine Choreathetose, entwickelte. Es fanden sich jetzt im neurologischen Stadium normale Transaminasen, aber ein niedriges Coeruloplasmin von 29 mg/l, eine compound heterozygote Mutation im Wilson Gen, ein Kayser-Fleischer-Cornealring und erhebliche Veränderungen im MRT des Schädels (Abb. 1). Eine Besserung der neurologischen Symptomatik unter Behandlung mit Penicillamin zeichnet sich zum Glück ab (17).

Leider gibt es in Deutschland kein Institut mehr, das routinemäßig Haplotypenanalysen von sog. Mikrosatelliten-Markern, die mit dem Wilson-Gen gekoppelt sind, beim fraglichen Patienten, seinen Geschwistern und Eltern durchführt. Dies wäre eine sichere, nicht invasive Methode für ein genetisches Screening.

## Bewertung von Laborbefunden

Coeruloplasmin im Serum:

Das Coeruloplasmin ist ein in der Leber synthetisiertes, als Oxidase wirkendes Enzym, an das 90 – 95 %



des Serumkupfers fest gebunden sind (sog. Holocoeruloplasmin). Beim M. Wilson ist die Beladung der Vorstufe Apocoeruloplasmin mit Kupfer in der Leberzelle blockiert, so dass zu wenig Holocoeruloplasmin in die Zirkulation gelangt. Der erniedrigte Coeruloplasminspiegel im Serum ist der entscheidende Laborbefund beim M. Wilson in der Differenzialdiagnose zu anderen Leberkrankheiten. Heute gängige immunologische Labormethoden lassen leider eine Unterscheidung zwischen Holo- und Apocoeruloplasmin nicht zu. Gelangt bei ausgedehnten Leberzellnekrosen außer den Transaminasen auch Apocoeruloplasmin ins Serum, kann auch bei gesicherten Wilsonpatienten das Coeruloplasmin im Serum erhöht sein. Das kann zu Fehldiagnosen führen. Auch eine **Schwangerschaft (18) oder der Einsatz von Ovulationshemmern können zur Erhöhung des Coeruloplasmins** führen. Coeruloplasmin ist ferner auch ein Akutphaseprotein, so dass jede Art von systemischer Entzündung zur Normalisierung oder Erhöhung des Coeruloplasmins führen kann. Diese diagnostischen Fallstricke muss der Kliniker, vor allem der Kindergastroenterologe kennen.

## Behandlung

### Penicillamin

Die 1956 von Walshe eingeführte, lebenslange Therapie mit dem Kupfer-Chelator D-Penicillamin ist nach Meinung der meisten Experten immer noch der Goldstandard der Behandlung in allen Stadien des Morbus Wilson (19). Es war ebenfalls Walshe, der den Chelatbildner Trientine (=Triäthyl-Tetramin-Dihydrochlorid) als Alternative bei schwerer Penicillamin-Intoleranz bzw. präexistenten Nierenschäden und Autoimmunerkrankungen eingeführt hat (20). Schließlich können Patienten, die durch Chelatbildner weitgehend „entkupfert“ sind, mit Zinksalzen (Zink-Azetat oder Zink-Sulfat) auf Dauer behandelt werden. Während die Chelatbildner freies Kupfer binden und im Urin ausscheiden, hemmt Zink die Kupferresorption im Darm, indem es die Bildung von Metallothionein in der Darmschleimhaut induziert. Da Metallothionein eine größere Affinität zu Kupfer als zu Zink hat, bindet es vermehrt Kupfer und vermindert so dessen Resorption. Im Rahmen der üblichen Epithelabschilferung gelangt das an Metallothionein gebundene Kupfer in die Fäces und wird schließlich im Stuhl ausgeschieden. Penicillamin-bedingte Nebenwirkungen kommen bei der Behandlung des Morbus Wilson im Gegensatz zu anderen Indikationen nur selten vor (19). Eine spezifische, frühe Komplikation ist die sog. Hypersensitivitätsreaktion, die 1 bis 3 Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten kann. Sie ist charakterisiert durch Fieber, urtikarielles oder morbiliformes Exanthem, Leuko/Thrombopenie.

Die Hypersensitivitätsreaktion ist kein Grund, auf ein anderes entkupferndes Mittel umzustellen. Es genügt, wenn man Penicillamin absetzt und es dann un-

Stadium	Coeruloplasmin (CPL)	Gesamtkupfer im Serum	Freies Kupfer im Serum	Kupfer im 24h-Sammelurin
Stadium I	normal oder ↓	normal oder ↓	↓	normal
Stadium II	u. U. normal, meist ↓	↓	↑	↑
Stadium III	↓	↓	↑	Meist ↑
Stadium IV	↓	↓	↑	↑
Akutes Leberversagen	↓ oder ↑	↑↑	↑↑	↑↑

Tab. 4: Stadien des M. Wilson und ihre Laborkonstellationen

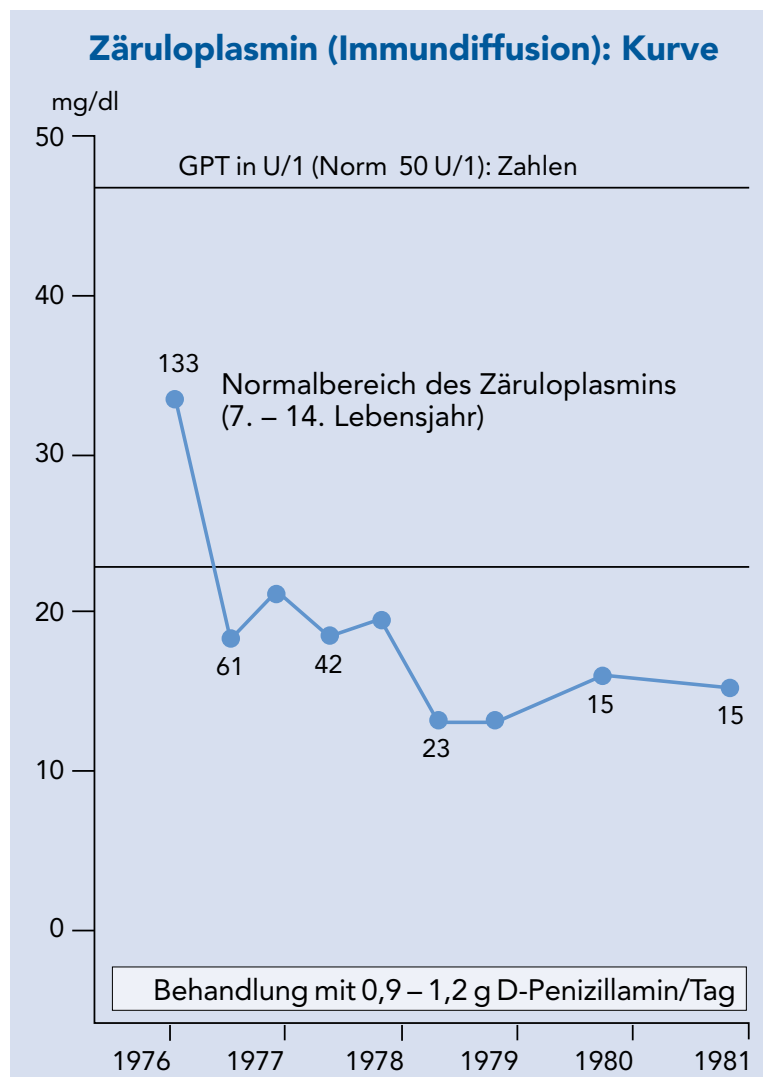


Abb. 2: 10 Jahre altes Mädchen mit hepatischer Form des M. Wilson. Verlauf des Serumcoeruloplasmins unter Therapie mit 0,9 – 1,2 g Penicillamin: zu Beginn hochnormale Werte, welche unter Therapie in den erniedrigten Bereich abfallen.

ter Cortisonschutz in Dosen von 150 mg innerhalb von 2 Wochen bis zur Enddosis von 20 mg/kg steigert. Späte Nebenwirkungen, die einen Therapiewechsel erfordern, kommen bei ca. 3 bis 7 % der erwachsenen Patienten nach mehreren Monaten vor, sind nach unserer Erfahrung bei Kindern aber ausgesprochen selten. Es sind vor allem: Nephrotisches Syndrom, Lupus erythematoses, Myositis, Myasthenia gravis und Knochenmarkdepression. Eine Proteinurie von < 500 mg/ Tag oder die isolierte Erhöhung antinukleärer Faktoren ist keine, einen Therapiewechsel erfordernde Nebenwirkung.

### Zink

Patienten, die nach längerer Penicillamintherapie weitgehend entkupfert sind - feststellbar durch eine Leberbiopsie mit Bestimmung des Kupfergehalts - können mit Zink weiter behandelt werden. Zinkacetat wird 3 x täglich 1 Stunde vor den Mahlzeiten gegeben. Dosis: 3 x 25 mg < 10 Jahren, später 3 x 50 mg. Obwohl Zink im Gegensatz zu den Chelatbildnern praktisch atoxisch ist, verursacht es häufig so starke Magenbeschwerden, dass die Kinder die Einnahme verweigern. Weitere Nachteile der Zinktherapie sind:

- Es muss unbedingt eine Stunde vor den Mahlzeiten genommen werden, da es nur in einem leeren Darm resorbiert wird.
- Es dauert etwa 3 Monate, bis es ausreichend wirksam ist.
- In einigen Fällen verliert es nach mehreren Jahren seine Wirksamkeit (21). Es können dann nach rein hepatischer Manifestation unspezifische neurologische Symptome auftreten. In einem solchen Fall fanden wir im MRT des Schädels zwar keine Wilsonspezifischen Befunde in den Stammganglien, aber eine beginnende Hirnatrophie.

Da Zink kein gespeichertes Kupfer aus dem Organismus entfernt, erscheint es uns, entgegen der Meinung einzelner Experten, für die Behandlung präsymptomatischer Patienten nicht empfehlenswert. Weil Zink sogar die Speicherung des Kupfer-Metallothionein-Komplexes in der Leber erhöht, vergleicht es der australische Kinderhepatologe DM Danks mit einer Zeitbombe (22).

### Trientine

Trientine ist in Deutschland nicht als Arzneimittel erhältlich und wesentlich teurer als Penicillamin. Die Behandlung wird deshalb nur bei nachgewiesener Unverträglichkeit von Penicillamin von den Krankenkassen bezahlt. Wegen der Seltenheit der Penicillamin-Intoleranz gibt es kaum Erfahrungen mit der Trientine-Behandlung bei Kindern. Eine Studie von mehreren deutschen und österreichischen Universitätskliniken, in der 326 erwachsene Patienten mit Penicillamin und 141 mit Trientine behandelt wurden, hat gezeigt, dass Trientine die gleichen Nebenwirkungen haben kann wie Penicillamin, wenngleich etwas seltener. Dagegen fand sich eine neurologische Verschlechterung häufiger bei den mit Trientine behandelten Patienten (23).

**Unabhängig vom Alter des Patienten und vom Erkrankungsstadium sollte der Kindergastroenterologe immer die Behandlung mit Penicillamin beginnen. Die Anfangsdosis von 2x150 mg pro Tag wird alle 3 Tage um 150 mg gesteigert, bis eine Enddosis von 20 mg/kg erreicht ist, die möglichst aus 3 Einzelgaben pro Tag besteht.**

Da Penicillamin zu einem Vitamin B6-Mangel führen kann, sind täglich 25 mg Pyridoxin zu geben. Eine Langzeitbetreuung zur Überwachung der Therapieadhärenz und Früherkennung von Komplikationen durch den/die hepatologisch versierten Kindergastroenterologen/In in Zusammenarbeit mit dem Pädiaater vor Ort etwa alle 3 – 4 Monate ist medizinisch geboten. Neben der klinischen und sonographischen Untersuchung ist auch eine regelmäßige Bestimmung des Kupfers im 24h-Sammelurin hilfreich zur Überwachung der Therapietreue.

Adressen sind über den Verein Morbus Wilson ([www.morbus-wilson.de](http://www.morbus-wilson.de)) oder die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung ([www.gpge.de](http://www.gpge.de)) abrufbar.

Bei der Manifestation als akutes Leberversagen sollte das Kind unverzüglich in ein Transplantationszentrum eingewiesen werden. Da diese Patienten als „high-urgency-Fälle“ gelten, werden sie in der Regel innerhalb von 48 Stunden lebertransplantiert. Da der Enzymdefekt durch die transplantierte Leber korrigiert wird, ist anschließend keine entkupfernde Behandlung mehr nötig.

### Kupferarme Diät

Der Versuch, durch eine kupferarme Kost die Kupferspeicherung zu vermindern, ist schon deshalb zum Scheitern verurteilt, weil eine Populationsstudie gezeigt hat, dass aus einer kupferarmen Kost mehr Kupfer resorbiert wird als aus einer kupferreichen (24). Unter den in Mitteleuropa verwendeten Nahrungsmitteln enthält lediglich Leber so viel Kupfer, dass z. B. Leberwurst nicht täglich gegessen werden sollte. Das gleiche gilt für Meeresfrüchte, Pilze, Nüsse und auch Schokolade. Es ist aber nicht gerechtfertigt, wenn man einem Kind den gelegentlichen Genuss verbietet.

### Prognose

Die Langzeitprognose ist entscheidend abhängig von einer strikten Behandlungsadhärenz. Ist diese gegeben, ist die Prognose für Patienten mit einem Therapiebeginn vor einer neurologischen Symptomatik exzellent. Auch neurologische Symptome können reversibel sein (17). Selbst für Patienten mit verifizierter Wilson-Zirrhose zum Zeitpunkt der Diagnose kann unter konsequenter Chelatortherapie von einer ausgezeichneten Langzeitprognose ausgegangen werden (25). Es kann für uneinsichtige Wilson-Patienten und ihre Familien durchaus einmal sinnvoll sein, bei einer der Jahresveranstaltungen der Selbsthilfegruppe (Morbus Wilson e. V.) mit eigenen Augen zu sehen, welche schwerwiegende Beeinträchtigungen ein spät erkannter Wilson-Patient im Rollstuhl zu erdulden hat.

## Fazit für die Praxis

### **Wir Kinder- und Jugendärzte dürfen die hepatische Phase des M. Wilson nicht verpassen!**

Dies bedeutet, bei unklaren Lebererkrankungen als auch bei unklaren neurologischen und psychiatrischen Konstellationen häufiger an die Möglichkeit eines M. Wilson zu denken. Ein Screening beinhaltet zunächst die Bestimmung von Transaminasen, Coeruloplasmin und Kupfer im Serum und der Kupferausscheidung im 24h- Sammelurin. Zeigt eine Sonographie der Leber zudem eine Fettleber, sollte der Kindergastroenterologe herangezogen werden. Die Suche nach einem Kayser-Fleischer-Corneal-Ring und Veränderungen in den Stammganglien mittels MRT des Schädels macht nur bei neurologisch-psychiatrischen Patienten Sinn. Eine Suche nach Mutationen im ATP-7B-Gen kann erfolgen, sollte jedoch nicht abgewartet werden, da ein negativer Befund einen M. Wilson nicht ausschließt. Entscheidend ist die Leberbiopsie mit histologischer Dokumentation von Verfettung und sog. Lochzellkernen sowie die Bestimmung des Leberkupfergehaltes. Ist eine Cholestase auszuschließen, beweist der erhöhte Leber-

kupfergehalt die Diagnose M. Wilson. Eine lebenslange kupferentspeichernde Therapie ist obligat.

Literatur bei den korrespondierenden Autoren.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

**Prof. Dr. med Dietrich Feist**  
*Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin*  
*Früher Univ.-Kinderklinik Heidelberg*  
*Trajanstr. 21 a, 68526 Ladenburg*

**Priv.-Doz. Dr. med Mark Schäfer**  
*Facharzt für Innere Medizin, Gastroenterologie*  
*Poststr. 24-26, 69115 Heidelberg*

**Prof. Dr. med Klaus-Michael Keller**  
*Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin*  
*Kindergastroenterologe, DKD Helios Klinik*  
*Aukammallee 33, 65191 Wiesbaden*  
*E-Mail: Klaus-michael.keller@helios-kliniken.de*

*Red.: Keller*