

Differenzialdiagnose des Morbus Wilson

W. Hermann¹, C. Tinta²

¹SRO AG Langenthal, Neurologie; ²Klinik für Neurologie, Klinikum Chemnitz gGmbH

Schlüsselwörter

Morbus Wilson, Kupferstoffwechsel, ATPasen, Ikterus, Bewegungsstörungen

Zusammenfassung

Nach dem Stellen der Verdachtsdiagnose Morbus Wilson gilt es, diese zu bestätigen. Bis zum eindeutigen Nachweis bzw. bei Ausschluss einer autosomal-rezessiven Störung des hepatischen Kupfertransporters ATP 7B sind Differenzialdiagnosen anhand der vorliegenden Befunde zu prüfen. Laborchemische Parameter des Kupferstoffwechsels weisen außer auf nicht relevante Normabweichungen auch auf andere Störungen im Kupferstoffwechsel hin.

Neben bekannten Erkrankungen wie den Morbus Menkes, das Occipital Horn Syndrom (OHS), die Indian childhood cirrhosis (ICC) und den Coeruloplasminmangel werden neu entdeckte Störungen berücksichtigt. Dazu gehören das MEDNIK-Syndrom, das Huppke-Brendel-Syndrom und der Chaperonmangel CCS. Einen weiteren Schwerpunkt stellen alterskorrelierte Differenzialdiagnosen des kindlichen Ikterus und der Anämie sowie extrapyramidalmotorischer Bewegungsstörungen

gen dar. Der Kayser-Fleischer-Kornealring wird als klassische ophthalmologische Manifestation relativiert. Mit der neu beschriebenen Manganspeichererkrankung besteht eine weitere seltene Metallstoffwechselstörung, die eine dem Morbus Wilson ähnliche Symptomatik hat.

Wie diese Übersicht zeigt, ordnet sich der Morbus Wilson in ein weites Spektrum interistischer und neurologischer Krankheitsbilder mit Ikterus, Anämie und EPS ein. Auch neu entdeckte Krankheitsbilder des Mangan- und Kupferstoffwechsels sind relevant.

Keywords

Wilson's disease, copper metabolism, ATPases, icterus, movement disorders

Summary

After a tentative diagnosis of Wilson's disease has been made it has to be confirmed. Until the unequivocal proof or the exclusion of an autosomal recessive disorder of the hepatitis copper transporter ATP 7B differential diagnoses have to be examined based on

the existing findings. Laboratory-chemical parameters of the copper metabolism, except for irrelevant deviations from the normal value, point to other disorders in the copper metabolism.

In addition to known diseases like Menkes syndrome, occipital horn syndrome (OHS), Indian childhood cirrhosis (ICC) and coeruloplasmin deficiency newly discovered disorders are taken into account. These include the MEDNIK-syndrome, the Huppke-Brendel-syndrome and chaperone deficiency CCS. Another main focus is on differential diagnoses of childhood icterus correlated with age and anemia as well as disorders of the extrapyramidal motor system. The Kayser-Fleischer ring is relativized as classical ophthalmological manifestation. With the recently described manganese storage disorder there is an additional metabolism disorder which shows symptoms similar to Wilson's disease.

As this overview shows, Wilson's disease fits into a broad spectrum of internal and neurological disease pattern with icterus, anemia and EPS. Newly discovered clinical pictures of the manganese and copper metabolism are also relevant.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. W. Hermann
Chefarzt Neurologie
SRO AG Spital Langenthal
St. Urbanstrasse 67, CH – 4900 Langenthal
w.hermann@sro.ch

Differential diagnosis of Wilson's disease

Nervenheilkunde 2018; 37: 679–688
eingegangen am: 5. Mai 2018
angenommen am: 20. Mai 2018

Der Morbus Wilson wird aufgrund seiner Symptomvielfalt mit zeitlich unterschiedlichem Auftreten sowie seiner individuellen Prägung oft verkannt. Umgekehrt kommt es auch zur Fehldiagnose eines Morbus Wilson infolge Fehlinterpretation der Befundlage. Durch den autosomal-rezessiven Defekt des hepatischen Kupfertransporters ATP 7B (Chromosom 13q14.3; *ATP 7B*; *WND* gene) (1, 2) bestehen zunächst bio-

chemische Abweichungen gefolgt von variablem Auftreten hepatischer und extrapyramidalmotorischer Symptome (EPS) sowie der Beeinträchtigung anderer Organe (3–6).

Unter Berücksichtigung der klinischen Manifestation vorrangig zwischen dem 5. und 45. Lebensjahr (6), in Einzelfällen schon im ersten bzw. bis zum 70. Lebensjahr (7–9), sind differenzialdiagnostische

Betrachtungen erforderlich. Dabei dient die nosologische Klassifikation des Morbus Wilson für die Einordnung und Beurteilung der aktuellen Befundlage und dem Ausschluss untypischer Befunde als erster notwendiger Schritt zur Abgrenzung anderer Ätiologien (10).

Neben dem rechtzeitigen Behandlungsbeginn ist es aus therapeutischer Sicht erforderlich, die Diagnose korrekt zu stellen,

um eine nebenwirkungsbelastete Therapie zu rechtfertigen (5, 11). Bei Ausschluss einer autosomal-rezessiven Störung des hepatischen Kupfertransporters ATP 7B steht die Abklärung von Differenzialdiagnosen anhand der vorliegenden Befunde im Vordergrund.

In der vorliegenden Übersicht erfolgt die differenzialdiagnostische Betrachtung befundbezogen. Berücksichtigt werden wichtige biochemische Parameter und klinische Leitsymptome des Morbus Wilson. Zur Eingrenzung auf relevante Differenzialdiagnosen dienen sowohl das Manifestationsalter als auch das typische Spektrum hepatischer oder neurologischer Befunde.

Störungen im Kupferstoffwechsel

Abweichungen von Parametern des Kupferstoffwechsels sind nicht ausschließlich auf einen Morbus Wilson zurückzuführen. An der Kupferhomöostase sind komplexe biochemische Prozesse beteiligt. Störungen dieser Abläufe führen zu eigenständig beschriebenen Erkrankungen in Abgrenzung zum ATP-7B-Defekt. Für deren Verständnis dienen folgende Ausführungen zur Physiologie der Kupferregulation.

Normwertdiskussion

Durch die Mutation im ATP-7B-Gen wird das Gleichgewicht der Hauptregulatoren der Kupferbalance (das MNK- und das WND-Protein) gestört (12). Das MNK-Protein (ATP 7A, Menke-Protein; lokalisiert an der basalen Membran der Dünndarmenterozyten) ist verantwortlich für die intestinale Kupferresorption (13, 14) und das WND-Protein (ATP 7B; in Hepatozyten) sowohl für die hepatobiliäre Exkretion als auch den Kupfereinbau in das Apocoe-ruloplasmin im Hepatozyten (15).

Im Blut bindet sich resorbiertes Kupfer lose an Albumin in einer Relation von einem Atom pro Albuminmolekül, wobei den Histidinresten des Albumins für die Komplexbildung mit den Kupferatomen Bedeutung zukommt (16). Histidin hat von den Aminosäuren im Plasma die höchste Affinität zu Kupfer (16) und transportiert es selbst in geringen Mengen als Kupferhis-

Tab. 1 Normwerte des Kupferstoffwechsels des Erwachsenen (nach 19, 20); * Berechnung nach der Formel: $\text{Cp-Cu } [\mu\text{g/dl}] = \text{Cp } [\text{mg/dl}] \times 3$; ** Berechnung nach der Formel: $\text{fCu } [\mu\text{g/dl}] = \text{Cu } [\mu\text{g/dl}] - 3 \times \text{Cp } [\text{mg/dl}]$; $\text{fCu } [\mu\text{mol/l}] = \text{Cu } [\mu\text{mol/l}] - 53 \times \text{Cp } [\text{g/l}]$; *** bei Neugeborenen physiologisch stark erhöht

Parameter	SI-Einheit	Sonstige Einheit
Kupfer im Serum (Adult)		
Männer	12,4–20,6 $\mu\text{mol/l}$	79–131 $\mu\text{g/dl}$
Frauen	11,6–19,2 $\mu\text{mol/l}$	74–122 $\mu\text{g/dl}$
Coeruloplasminkupfer *	–	> 90% des Serumkupfers
freies Kupfer im Serum **	< 1,5 $\mu\text{mol/l}$	< 10 $\mu\text{g/dl}$
Coeruloplasmin	0,200–0,600 g/l	20–60 mg/dl
Urinkupfer	< 1,0 $\mu\text{mol/d}$	< 65 $\mu\text{g/d}$
Leberkupfer ***	–	< 50 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht

tidin (17). Weiterhin werden geringe Mengen Kupfer durch Transkuprein und andere Peptide im Blut gebunden (17). Mit dem kovalenten Einbau von 6–7 Kupferatomen in Apocoe-ruloplasmin erfolgt die Bildung von Coeruloplasmin, das in das Serum abgegeben wird (16). In dieser Form werden ca. 95% des Serumkupfers zu den anderen Organen transportiert (18). Nur ein kleiner Prozentsatz liegt als „freies“ Kupfer im Serum vor. Bei intakter ATPase 7B gelten die Normwerte aus ►Tabelle 1 zur Orientierung.

Da Coeruloplasmin im Serum die größte Kupferfraktion darstellt, kommt es bei seiner Synthesestörung infolge mangelnden Einbaus von Kupfer (ATPase-7B-Defekt) zu einer gravierenden Erniedrigung des Gesamtkupferspiegels im Serum. Nur marginale Unterschreitungen des Referenzbereiches sind bei seiner großen Spannbreite nicht richtungsweisend für einen Morbus Wilson.

Freies Kupfer im Serum ist erhöht, da es aus zerfallenden Hepatozyten freigesetzt wird ohne feste Bindung an andere Transportproteine. Bei seinem Wert handelt es sich um eine (empirisch) errechnete Größe, die allein nur wenig aussagekräftig ist. Nur im Kontext mit anderen Befunden ist dieser Befund plausibel interpretierbar.

Coeruloplasmin selbst hat einen großen Referenzbereich und ist bei Vorliegen eines Morbus Wilson auf basale Werte (typisch < 0,05 g/l) erniedrigt (21, eigene Daten). Die Erniedrigung des Coeruloplasmin ist nicht 100% sensitiv oder spezifisch (21). Irrtümlicherweise werden grenzwertige Erniedri-

gungen oft als Hinweis auf einen Morbus Wilson erachtet. Diese sind jedoch alimentär, bei Lebersynthesstörungen oder renal verursacht bzw. individuell ohne Krankheitswert. Selbst bei heterozygoten Anlageträgern der ATP-7B-Mutation besteht noch eine suffiziente Coeruloplasminsynthese ohne klinische Manifestation eines Morbus Wilson. Auch die Acoeruloplasminämie verursacht keine Wilson-Symptomatik (22). Konform zum Anstieg freien Kupfers steigt die renale Tagesausscheidung auf > 1 $\mu\text{mol/d}$. Dieser Parameter sollte durch zweimalige Bestimmung bestätigt werden. Der Leberkupfergehalt gilt erst ab > 250 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht als pathologisch (23, 24). Für eine sichere Aussage der Leberbiopsie ist ein repräsentatives Biopsat nötig, ggf. muss eine Mehrfachbiopsie infolge inhomogener hepatischer Kupferverteilung erfolgen (5).

Bereits vor Ausbildung der hepatolentikulären klinischen Leitsymptomatik durch die toxische Wirkung des Kupfers ist ein charakteristisches pathologisches Profil der Parameter des Kupferstoffwechsels nachweisbar. Ein einzelner pathologischer Befund bei normalen anderen Werten bzw. nur marginale Abweichungen sind nicht plausibel für einen Morbus Wilson. Nach klinischer Manifestation ist zur Unterstützung der Aussagekraft der Paraklinik die Korrelation zur Leitsymptomatik (Hepathopathie, EPS, Kayser-Fleischer-Kornealring) zu prüfen (21).

Zellulär enzymatische Ebene

An Albumin gebunden wird das Kupfer rasch zur Leber transportiert und gelangt über einen energieabhängigen Mechanismus (hCTR1, hochaffiner Kupfertransporter) in die Hepatozyten (15). Innerhalb der Leberzellen werden Transport, Ausscheidung und Speicherung zur Erhaltung der Kupferhomöostase organisiert.

Glutathion ist dabei der wichtigste cytosolische Chelatbildner, über 60% liegen als Cu(I)-GSH vor (25). Das Kupferglutathion (Cu(I)-GSH) ist der Donator von Kupfer an Metallothionin und die Superoxiddismutase (15). Hepatisches Kupfermetallothionin dient sowohl als Kupferspeicher als auch als Kupferlieferant für andere Proteine (15). Zur Vermeidung unerwünschter toxischer Reaktionen ausgelöst durch Kupferionen werden diese ständig durch verschiedene Begleitproteine (Chaperone wie HAH1, Cox17, CCS, Sco1/Sco2) intrazellulär eskortiert (26–28).

Als zentraler Mechanismus der Kupferhomöostase fungiert die hepatische ATPase 7B. Sie ist ein intrazellulärer Kupfersensor mit spiegelabhängiger Umverteilung (15). Bei niedrigem intrazellulärem Kupfer ist die ATPase im Golgi-System lokalisiert und vermittelt den Kupferereinbau in die kupferhaltigen Enzyme insbesondere in das Apoceroeluplasmin (15, 27). Sobald der Kupferspiegel steigt, gelangt sie in die apikale Position um die biliäre Kupferausscheidung in die Gallekanälchen zu gewährleisten (15, 29). Diese komplexe Funktion wird durch die Mutationen gestört.

Zwei weitere intrazelluläre Proteine, XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis, Caspaseinhibitor) und MURR1 (Copper Metabolism MURR1 Domain Protein 1, COMMD1), sind an der Kupferhomöostase beteiligt (30, 31). Während MURR1 die vesikuläre Kompartimentierung und biliäre Exkretion von Kupfer bewirkt (31), forciert XIAP dessen proteasomalen Abbau durch Ubiquitinierung (30). Der genaue Mechanismus der MURR1-Wirkung ist noch unbekannt, aber eine Interaktion mit dem ATP-7B-Transporter wird diskutiert (32, 33). MURR1 reguliert die Faltung, Stabilität und den proteasomalen Abbau der ATP 7A, ATP 7B sowie anderer Proteine (33).

In dieser komplexen intrazellulären Regulierung waren bislang humanpathogen die ATPasen bekannt. In den Jahren 2012/2013 wurden drei neue Störungen des intrazellulären Kupferstoffwechsels beschrieben, das MEDNIK-Syndrom, das Huppke-Brendel-Syndrom und der Chaperonmangel CCS. ATPasen sind Enzyme (Hydrolasen) und gleichzeitig Transportproteine, die an einer Membran (Zellmembraninnenseite, Organellmembran) freierwende Energie durch ATP-Hydrolyse für den aktiven Transport gegen ein Konzentrationsgefälle nutzen (34). Sie sind durch eine spezielle chemische und räumliche Struktur substratspezifisch und werden nach Substrat und Vorkommen in der Zelle bzw. in Organismen (Pro- und/oder Eukaryoten, ausschließlich bei Bakterien oder Pflanzen) in mehrere Typen unterschieden (z. B. ABC-Transporter, F-Typ, V-Typ, P-Typ, A-Typ, E-Typ) (35). Die Bildung eines phosphorylierten Intermediats ist eine charakteristische Eigenschaft der Transporter vom P-Typ, zu denen auch die ATP 7A und ATP 7B gehören (36).

Die P-Typ ATPase 7B hat Substratspezifität für Kupferionen (25, 35–38). Ihre Struktur ist von ATP-Bindungsstellen, 8 transmembranalen Domänen und aminoterminal von 6 kupferbindenden Sequenzen gekennzeichnet (25, 36). Sie kommt besonders in Leber und Nieren, aber in geringerem Ausmaß auch in Gehirn, Lunge, Plazenta, Skelettmuskel und Pankreas vor (1, 2, 25, 37, 38). Ihr Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 13 (13q14–21-Locus) lokalisiert (39) und etwa 7,5 Kilobasen lang. Der kodierende Teil für die 1411 Aminosäuren beträgt 4,3 Kilobasen verteilt auf 21 Exons (17). Homozygote oder compound heterozygote Mutationen führen zum Morbus Wilson.

Zwischen ATPase 7B und ATPase 7A, ebenfalls eine P-Typ ATPase mit Kupferionenspezifität, besteht eine hohe Übereinstimmung in den funktionell bedeutsamen Regionen (25, 36, 40, 41). Die ATP 7A wird x-chromosomal codiert (Locus X 13.3). Sie ist im Darm an der basalen Membran der Enterozyten lokalisiert und verantwortlich für die Kupferaufnahme (25, 26, 38). Ihr Defekt verursacht den Morbus Menkes (Tricho-poliiodystrophie), der nur bei Knaben auftritt (25). Gestörte kupferabhängige

Enzyme im ZNS und Bindegewebsstoffwechsel sind verantwortlich für die Symptomatik. Als mildere Variante des ATP-7A-Defektes mit hauptsächlichlicher Bindegewebsstörung gilt das Occipital-Horn-Syndrom (OHS; Auftreten occipitaler Exostosen und Verkalkungen) (►Tab. 2) (42).

Bemerkenswerterweise hat die ATP7A-assoziierte distale motorische Neuropathie (X-linked dHMN) keine der klinischen oder biochemischen Abnormalitäten der Menkes-Krankheit oder des OHS. Sie ähnelt der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 2. Dies zeigt, dass die ATP7A eine wichtige Rolle bei der Erhaltung von Motoneuronen spielt. Der noch unbekannte Pathomechanismus der ATP7A-assoziierten distalen motorischen Neuropathie unterscheidet sich vom Morbus Menkes und OHS (42). Von weiteren ATPase-Defekten kommen die Dyt 12 und das Kufor-Rakeb-Syndrom (PARK 9) mit einem Parkinsonsyndrom bzw. extrapyramidal-motorischen Symptomen differenzialdiagnostisch in Betracht (►Tab. 2).

Von der Indischen Kinderzirrhose (indian childhood cirrhosis, ICC) wurde angenommen, dass sie in Indien endemisch und einzigartig ist. Inzwischen wurde die Erkrankung aber auch bei Kindern nicht indischer Herkunft dokumentiert (non indian childhood cirrhosis, NICC) (52). Als Nordamerikanische Indische Kinderzirrhose (North American Indian childhood cirrhosis, NAIC) wurde ein autosomal rezessiver Defekt des Cirhin codierenden CIRH1A-Gen beschrieben (54). Brewer sieht auch die Analogie der ICC zur Tiroler infantilen Zirrhose (Tyrolean infantile cirrhosis, TIC), einer epidemischen Lebererkrankung von Kindern in Österreich (3).

Adapterproteine (AP) regulieren den Transport von transmembranösen Proteinen und den von Clathrin-beschichteter Vesikel zwischen Golgi-System, Endosomen und Plasmamembran. AP1 ist verantwortlich für die normale Funktion von ATP 7A, ATP 7B und Clathrin. Bei Mutationen im Gen der AP1-Komplexuntereinheit Sigma 1A (AP1S1) kommt es zur Funktionsstörung der ATP 7A und ATP 7B trotz intakter Enzymaktivitäten (56). Ihre Mislokation führt zu Störungen im Kupferstoffwechsel, Reduktion kupferabhängiger Enzyme sowie fehlendem Kupfertransport.

Tab. 2 Differenzialdiagnosen der ATPasen – Defekte und zellulärer Funktionsstörungen im Kupferstoffwechsel

Erkrankung	Manifestationsalter / Pathophysiologie	Symptomatik	Labor	Therapie Prognose
ATP-7A-Mutation (x-chromosomal-rezessiv)				
Morbus Menkes (43–45) (Trichopoliodystrophie)	Feten intrauterin geschädigt 0–1. Lebensjahr → enterale Kupferaufnahme ↓ gestörte Kupferverteilung • erhöht in Darm, Herz, Nieren und Pankreas • erniedrigt in Leber und ZNS kupferabh. Enzyme ↓ • ZNS – Schädigung • Bindegewebsstörung	• epileptische Anfälle (43) • mentale Retardierung, Hirnatrophie • anfangs spärliches und glanzloses (silbriges), später krauses und brüchiges Haar (Pili torti, Trichorrhexis) • trockene Haut • Mikrogenie • Trichterbrust • überstreckbare Gelenke • muskuläre Hypotonie • Gefäßschlingelung • oft Blasendivertikel • Frakturen möglich	Erniedrigung • Cu ⁺⁺ und Coeruloplasmin (Cpl) i. S. erst nach 2–8 Wochen • Harn-Cu ⁺⁺ oder normal • Dopamin-β-Hydroxylase → Noradrenalin in Serum und Liquor noch kompensiert (46) Erhöhung • β2-Mikroglobulin im Urin	• Kupferhistidinat, Kupfererostat • gute Prognose möglich bei Restaktivität von ATP 7A und frühem Therapiebeginn (42, 45) • nur Normalisierung -des Kupfergehaltes • Fehlbildung des -Neuralrohres, Bindegewebsstörung nicht beeinflusst • meist letal als Kind, selten bis Adult
Occipital Hornsyndrom (OHS) (47)	3.–10. Lebensjahr mildere Variante des Morbus Menkes, kaum ZNS-Beteiligung kupferabhängige Enzyme gestört • Lysyloxidase ↓ → Kollagensynthese ↓ • Dopamin-β-Hydroxylase → Noradrenalin ↓	Muskelschwäche Verkalkung • am Os occipitale (Exostosen = "occipitalhorn") • des M. trapezius • des M. sternocleidomastoideus überstreckbare Gelenke Cutis laxa Hernien, Blasendivertikel, Gefäßschlingelung Skelettanomalien widerspenstiges Haar autonome Störungen	Erniedrigung • Cu ⁺⁺ und Cpl i. S. erniedrigt oder normal	• L-threo - DOPS • Hypotoniebehandlung • Kupferhistidinat • Bindegewebsstörung nicht beeinflusst • Prognose ist unterschiedlich • die Lebenserwartung ist erheblich länger als beim Morbus Menkes
X-linked dHMN (48, 49) (= distale hereditäre motorische Neuropathie)	5.–50. Lebensjahr ATP7A-related distal motor neuropathy (42)	• Kraftminderung • distale Muskelatrophie • N. peroneus – Parese • axonale Nervenläsion	keine spezifischen Laborwerte	• Kupfersubstitution • Prognose unbekannt
ATP-7B-Mutation (autosomal-rezessiv)				
Morbus Wilson	vorrangig 5.–45. Lebensjahr	hepatolentikuläre Leitsymptomatik • Leberinsuffizienz • EPS	Erniedrigung • Cu ⁺⁺ und Cpl i. S. Erhöhung • Harnkupferausscheidung	• Chelatbildner, D-Penicillamin, Trientine • Zinkacetat /-sulfat
Genetik noch unklar, wahrscheinlich autosomal-rezessiv (50, 51)				
ICC (Indian childhood cirrhosis) und NICC (Non-Indian childhood cirrhosis) (52, 53)	ab Geburt–3. Lebensjahr Verdacht genetischer Disposition für kupferassozierten Leberschaden CIRH1A – Gen -Defekt (54) (codiert Cirhin) Kupferablagerung in der Leber	Leberzirrhose mit Mallory-Denk-Körper rasche Zirrhoseprogredienz Leberinsuffizienz keine neurologischen Symptome	Cu ⁺⁺ und Cpl i. S. normal Erhöhung • cholestatisches Enzymprofil (Gesamt-Bilirubin) • Leberkupfer	• D-Penicillamin (Gabe vor Zirrhose nötig) vermindert Letalität (53) ohne Therapie tödlich
Adaptinopathien (AP1S1-Mutation, Locus 7q22.1, autosomal-rezessiv)				
MEDNIK (55, 56)	ab Geburt–1. Lebensjahr	Mentale Retardierung Enteropathie Taubheit (Deafness) periphere Neuropathie Ichthyose Keratodermatitis	Erniedrigung • Cu ⁺⁺ und Cpl i. S. Erhöhung • Leberkupfer • very long chain fatty acid (VLCFA)	• Zinkacetat /-sulfat • Leberstörung behandelbar • neurologische Defizite persistierend

Tab. 2 Fortsetzung

Erkrankung	Manifestationsalter / Pathophysiologie	Symptomatik	Labor	Therapie Prognose
Andere ATPase-Defekte mit EPS				
Dyt 12 (Orphanet, 57, 58) autosomal-dominant	Kind-Adult 4.–55. Lebensjahr Missense-Mutationen im <i>ATP1A3</i> -Gen (Locus 19q13.2)	rapide (plötzlich) einsetzende Dys-tonie und Parkinsonismus	• Homovanilinmandelsäu-re ↓ im Liquor	• keine Therapie • Lebenserwartung unver-ändert • Lebensqualität beein-trächtigt
Kufor-Rakeb-Syn-drom (59, 60) (sel-tene erbliche Variante des Parkinson, PARK 9) autosomal-rezes-siv	Jugendalter 10.–19. Lebensjahr ATP13A2-Mutation (Locus 1p36) neuronale lysosomale P-Typ ATPa-se • im ZNS, besonders in Substan-tia nigra • Transmembrantransporter NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation)	axial betontes atypisches Parkinsonsyndrom mit • Augenbewegungsstörung • Pyramidenbahnzeichen • Myoklonien • mentale Störung MRT (T2w) • Hypointensität im Globus palli-dus, Putamen, Nc. caudatus • Hinweis für Eisenansammlung	• keine speziellen Befunde • Gentest	• keine spezielle Therapie • langsame Progression
Chaperonstörung				
CCS-Mangel (61)	ab Geburt bis 1. Lebensjahr	Entwicklungsstörung Epilepsie Pericarderguss Hypotonie	SOD1-Aktivität ↓	• keine Therapie • infaust

Patienten mit MEDNIK-Syndrom (Akronym, siehe Tabelle 2, autosomal-rezessiver Erbgang) haben kombinierte klinische und biochemische Symptome sowohl von Morbus Menkes als auch Morbus Wilson (55).

Eine weitere Störung von Proteinen des Kupferstoffwechsels ist die autosomal-rezessive Mutation des Kupferchaperons CCS (copper chaperone for SOD1). CCS ist für die intrazelluläre Kupferesortierung und dessen Transport zur Cu/Zn-Superoxiddismutase (SOD1) verantwortlich (► Tab. 2). Der Mangel an CCS führt zum Defekt der SOD1 mit letalem Ausgang (61).

Alimentäre Störung

Von den täglich mit der Nahrung aufgenommenen 2 bis 4 mg Kupfer werden 0,5 bis 1,2 mg im oberen Dünndarm resorbiert, der Rest verlässt den Organismus über den Stuhl. Als integraler Bestandteil von mindestens 16 Metalloproteinen hat Kupfer essenzielle Aufgaben insbesondere beim Bindegewebsstoffwechsel, im ZNS und bei der Hämatopoese (62, 63). Auch für die enterale Eisenresorption ist Kupfer mitverantwortlich (64). Ursächlich für ei-

nen Kupfermangel sind sowohl ungenügende orale Zufuhr als auch Malabsorption (z. B. infolge Adipositaschirurgie) (65). Eine erhöhte Zinkaufnahme (durch Nahrungsergänzungsmittel, Haftcreme; 66) senkt auch den Serumkupferspiegel (67). Die Einnahme von Valproinsäure führt über einen nicht geklärten Mechanismus zum Kupfermangel (68). Bei etwa 20% aller Patienten findet sich keine Ursache des Kupfermangels, er ist idiopathisch.

Klinische Erscheinungen der Hypocuprämie sind eine sensomotorische Polyneuropathie, die Schädigung des N. opticus sowie des Myelons mit sensibler Ataxie und Pyramidenbahnzeichen (67, 69, 70). Im Blutbild findet sich eine mikrozytäre hypochrome Anämie und im Knochenmark bestehen Zelldysplasien (67, 69, 70). Anämie, erniedrigter Coeruloplasminspiegel sowie Funktionsstörungen des Immunsystems (Neutropenie), Pigmentstörungen der Haut und Wachstumsstörung sind auch Folgen des sekundären Eisenmangels (71). Weiterhin können Osteoporose sowie erhöhte Glukose- und Cholesterinwerte auftreten.

Eine Kupferüberladung ist selten, bis 10 mg/d werden auch längerfristig toleriert. Größere Dosen Kupfersalze lösen Brechreiz, Bauchkrämpfe und Durchfall aus (72). Hohe Dosen im Grammbereich führen zu Leber- und Nierenschädigung, Hämolyse, Gehirnschäden, Koma und Tod (73, 74).

Störung der Coeruloplasminbildung

Acoeruloplasminämie und Coeruloplasminerniedrigung

Coeruloplasmin (Molekulargewicht von 151 kDalton), ein alpha-2-Glycoprotein, ist auf dem langen Arm des Chromosom 3 (CP-Gen, 3q23-q24) verschlüsselt (17, 18). Es wird vorrangig in der Leber, weniger auch im Gehirn gebildet und kann bis zu 8 Kupferionen (Cu^{++}) pro Molekül transportieren. Ca. 95% des Serumkupfers sind an Coeruloplasmin gebunden und geben ihm seine bläuliche Färbung (75, 76). Neben der Funktion als Kupfertransporter hat es auch eine kupferabhängige Oxidaseaktivität (Ferrooxidase) (77). Durch die Eisen-

Tab. 3 Differenzialdiagnose des Ikterus (86–88)

Erkrankung	Anmerkung
Entzündliche Lebererkrankungen	
Infektiöse Ursachen	
• Virushepatitis B	Infektion während des Geburtsvorganges
Nicht infektiöse Hepatitis	
• Autoimmunhepatitis	selten, 5.–30. Lebensjahr
Hepatobiliäre Ausscheidungsstörungen	
progressive familiäre Cholestase	3 Formen; genetische Störung des Galle- und Lipidtransportes
benigne rekurrende Cholestase	ATPase-Mutation; Bilirubin; gute Prognose
unkonjugierten Hyperbilirubinämien	
• Gilbert-Meulengracht-Syndrom	ab 15.–30. Lebensjahr
• Crigler-Najjar-Syndrom	Manifestation ab Geburt
konjugierte Hyperbilirubinämien	
• Dubin-Johnson-Syndrom	spontan gute Prognose
• Rotor-Syndrom	spontan gute Prognose
Stoffwechseldefekte im Kindesalter mit Ikterus	
Zystische Fibrose (Mukoviszidose)	Mutation eines Chloridkanals
Tyrosinämie Typ I	Mutation → Fumarylacetoacetase ↓
A1-Antitrypsinmangel	Mutation; fehlende Proteinaseinhibition
Gallesäuresynthesedefekte	–
Morbus Niemann Pick Typ C	autosomal-rezessiv; ca. ab 6. Lebensjahr Hepatosplenomegalie vertikale supranukleäre Blickparese zerebelläre Störung, Kognition ↓ Epilepsie

oxidation von Fe^{++} zu Fe^{+++} wird dessen Transport durch Transferrin ermöglicht. Als akutes Phaseprotein wirkt es als starkes Antioxidanz (75). Die Acoeruloplasminämie ist eine meist im späteren Erwachsenenalter um das 50.–60. Lebensjahr beginnende seltene autosomal-rezessive neurodegenerative Erkrankung (78). Sie gehört zu der Gruppe der Eisenablagerungskrankheiten (NBIA, Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) mit Eisenspeicherung im Gehirn, besonders in den Basalganglien und in der Leber (79). Bei homozygoter Mutation besteht ein vollständiger Mangel der Ferroxidaseaktivität (76). Im Serum zeigen sich ein niedriger Kupfer- und Eisenspiegel bei erhöhtem Ferritin. Die renale Kupferausscheidung ist normal (80).

Neurologisch kommt es zu Ataxie, Dysarthrie, Hyperkinese (Tremor, Chorea), Dystonie sowie Parkinsonismus begleitet von Depression und kognitiven Störungen (81). Internistisch kennzeichnend sind Anämie, Retinopathie, Diabetes mellitus und z. T. eine Herzinsuffizienz durch Ei-

senüberladung (80). Die Prognose wird durch die Herzinsuffizienz bestimmt.

Das Huppke-Brendel-Syndrom ist ein autosomal-rezessiver Defekt des SLC33A1-Gens für einen AcetylCoA-Transporter. Dies führt zur Störung der posttranslationalen Coeruloplasminmodifikation und dessen verminderter Sekretion ins Blut. Noch vor dem ersten Lebensjahr manifestiert sich die Erkrankung mit Entwicklungsverzögerung, Hypotonie, Hypakusis, Hirnatrophie, Katarakt und Nystagmus ohne Basalganglien- und Leberbeteiligung (82, 83). Im Serum sind Kupfer und Coeruloplasmin erniedrigt (82, 83). Bei aktuell fehlender Therapie ist die Prognose schlecht (83).

Beim Morbus Wilson und dem Menkes-Syndrom ist die Coeruloplasminkonzentration im Serum stark erniedrigt, geringer auch bei heterozygoten Merkmalsträgern des Morbus Wilson (84). Homozygot verursacht der Morbus Wilson eine Coeruloplasminsynthesestörung so, dass das inaktive Apoceruloplasmin ohne Ferroxidaseaktivität vorliegt. Demgegenüber stellen

der Morbus Menkes und das OHS eine Kupferresorptionsstörung als Ursache des Coeruloplasminmangels dar. Coeruloplasminerniedrigungen treten auch bei Leberinsuffizienz (Hepatitis) und Protein-Verlustsyndrom auf (84). Im Säuglingsalter ist Coeruloplasmin physiologisch erniedrigt (85).

Coeruloplasminerniedrigung

Exogene Ursachen einer Coeruloplasminerniedrigung sind Kupferintoxikation, Zinkmangel und die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva. Endogen reagiert Coeruloplasmin als Akute-Phase-Protein bei Entzündungen (75) und auf hormonale Veränderungen (Schwangerschaft). Östrogene können seine Bildung stimulieren (84). Auch bei Lymphom, Morbus Alzheimer und Cholestase werden Erhöhungen der Coeruloplasminserumkonzentration beobachtet. Klinische Störungen durch Coeruloplasminerniedrigung selbst sind nicht beschrieben.

Differenzialdiagnostik typischer klinischer Befunde

Ikterus und Anämie

Bei Auftreten hepatischer Befunde, insbesondere eines Ikterus, sowie einer unklaren Anämie sind Erkrankungen mit vorrangiger bzw. möglicher Manifestation im Kleinkindesalter bis zur Pubertät neben einem Morbus Wilson differenzialdiagnostisch bedeutsam (►Tab. 3). Bei kindlichen Anämien sind u. a. Hämoglobinopathien, Eisenmangel, lymphatische Leukämie, Erythroblastopenie, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel und autohämolytische Störungen in Betracht zu ziehen. Die Häufigkeit verschiedener Anämieformen variiert stark. In Europa stellen die Eisenmangelanämie und die Thalassämia minor den überwiegenden Anteil aller Anämieursachen im Kindes- und Jugendalter dar (89).

Neurologische und psychiatrische Symptome mit Manifestation ab der Pubertät

Unklare basalganglionäre und zerebelläre Symptome sind differenzialdiagnostisch

besonders vor dem 45. Lebensjahr, in Ausnahmen auch darüber hinaus, auf das Vorliegen eines Morbus Wilson zu prüfen. Die Kenntnis der klinischen Verlaufsformen (Prägnanztypen) des Morbus Wilson hilft abweichende klinische Befunde zu erkennen (10). ► Tabelle 4 fasst relevante neurologische Bewegungsstörungen im vergleichbaren Manifestationsalter wie ein Morbus Wilson zusammen. Besonders unklare kognitive Störungen (z. B. Verschlechterung in der Schule) sollten im Pubertätsalter die Möglichkeit einer primär psychiatrischen Manifestation des Morbus Wilson einbeziehen (3, 4). Das psychopathologische Spektrum kann alle Bereiche erfassen so, dass eine differenzialdiagnostische Eingrenzung a priori nicht möglich ist. Im Neurostatus ist das Auftreten extrapyramidalmotorischer Befunde ein entscheidender Hinweis.

Kayser-Fleischer-Kornealring (KFR)

Der KFR ist das makroskopisch erkennbare Phänomen der Kupferablagerung in der Descemet-Membran der Cornea. Er wurde bereits 1902 von Kayser (93) und damit 10 Jahre vor Publikation der progressiven lentikulären Degeneration durch Wilson (94) beschrieben. Am Cornearand entsteht er als nicht immer geschlossener bräunlicher Ring. Bei der Aufzählung der Befunde des Morbus Wilson wird er in Lehrbüchern immer genannt und gilt als Hauptsymptom (95). Dennoch gibt es in der Literatur zahlreiche differente Aspekte.

Einerseits gehört der KFR zu den Initialsymptomen (96), andererseits fehlt er oft in frühen Krankheitsstadien bei Kindern (92). Bei großen Populationen von Wilsonpatienten mit hepatischer Verlaufsform wurde ein Auftreten des KFR nur bei 44–62% der Patienten benannt (97, 98), und bei Kindern mit Lebererkrankung fehlt er gewöhnlich (99). Weiterhin wird er zum Diagnosezeitpunkt häufiger bei homozygoter H1069Q-Mutation als bei compound heterozygoten Patienten beobachtet (100). Zunächst galt der KFR als pathognomonisch für einen Morbus Wilson, er wurde selten aber auch bei anderen Lebererkrankungen gefunden, wie der primär biliären Zirrhose, der chronischen Cholestase (101, 102) und bei Kindern mit neonata-

Tab. 4 Differenzialdiagnose der extrapyramidalmotorischen und zerebellären Befunde (90, 91)

Erkrankung	Anmerkung
Differenzialdiagnose der zerebellären Ataxie	
Multiple Sklerose	auch sensible Symptome
Morbus Friedreich	autosomal-rezessiv; ab ca. 20. Lebensjahr
Ataxia teleangiectasia Louis Bar	autosomal-rezessiv; ab 3. Lebensjahr
Creutzfeldt – Jakob – Krankheit	Prion-Störung
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit	Prion-Störung
SCA 2, 6, 12	dominierende Ataxiesymptomatik
Morbus Niemann-Pick Typ C (92)	autosomal-rezessiv; ca. ab 6. Lebensjahr
	Coeruloplasmin erniedrigt
Differenzialdiagnose des Parkinsonsyndroms / Tremors	
juveniler Morbus Parkinson (Hunt) (PARK 2)	vor dem 45. Lebensjahr; autosomal-rezessiv
Parkinson (+)	–
Kufor-Rakeb-Syndrom (PARK 9)	Eisenablagerung in Basalganglien
ALS-Parkinson-Demenz-Komplex	motorische Ausfälle, Faszikulationen
SCA 3 (Machado-Joseph-Krankheit)	auch Rigor, Dystonie, Spastik u. a.
essenzieller Tremor	keine weiteren EPS
Westphal-Variante	initiale Hypokinese
progressive supranukleäre Blickparese	meist nach dem 45. Lebensjahr
toxisch (MPTP, Methcathinon, CO)	
Differenzialdiagnose der choreoathetoiden Hyperkinesen /Dystonie	
Neuroakanthozytose (4 Formen)	Dyskinesien, Demenz, Akanthozyten
Morbus Huntington	distal betonte Hyperkinesen
Dystonie fokal und generalisiert (Dyt 3, 12)	Dystonie-Parkinson-Komplex
Morbus Fahr	zerebelläre und basalganglionäre Verkalkung
NBIA-Disorders (PKAN, PLAN, BPAN, FAHN)	Eisenablagerung in Basalganglien
Segawa-Syndrom	L-Dopa-Response

ler Cholestase (103). Differenzialdiagnostisch kommen Hornhauttrübungen anderer Ursache, wie die Galaktosialodose (104), in Betracht. Andere Autoren bezeichnen dieses Auftreten bei „Nicht-Wilson-Erkrankten“ auch als Pseudo-KFR (102, 105). Trotz dieser Aspekte gilt der KFR als klassische ophthalmologische Manifestation des Morbus Wilson, während der Sonnenblumenkatarakt durch Kupferakkumulation in der Augenlinse selten ist (106, 107). Unter entkupfernder Therapie kann der KFR abblassen und nach Jahren verschwinden (108).

Manganspeichererkrankung

Durch eine autosomal-rezessive Mutation im Mangantransportergen (SLC30A10) wird die neu erkannte Manganspeichererkrankung verursacht (109). Sie gilt als „neue Wilsonerkrankung“ mit der Manifestation einer generalisierten Dystonie in

der Kindheit (2.–14. Lebensjahr) und einem asymmetrischen Parkinsonsyndrom mit früher posturaler Instabilität vor dem 60. Lebensjahr (110, 111). Die Patienten entwickeln auch eine Leberzirrhose und „spiegeln“ so den Morbus Wilson (79).

Paraklinisch finden sich eine Polyzythämie, erniedrigtes Ferritin, vermehrte Eisenbindungskapazität und erhöhte Manganspiegel im Serum (109). Die Basalganglien zeigen hyperintense Läsionen in der T1-Wichtung (109). Therapeutisch wird mit Kalzium-Natrium-EDTA-Infusionen die renale Manganausscheidung gefördert (79, 112). Darunter kommt es zu einer guten neurologischen Verbesserung bei rechtzeitigem Therapiebeginn (109, 112).

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Fazit

Ist durch Zuordnung der aktuellen Befundlage anhand eines Klassifikationsschemas die klinische Verdachtsdiagnose Morbus Wilson gestellt, gilt es bis zur genetischen Absicherung differenzialdiagnostische Betrachtungen vorzunehmen. Sowohl untypische Symptome als auch abweichende Verläufe erfordern ebenfalls weitere Diagnostik.

Es ist zu berücksichtigen, dass bei Manifestation der Erkrankung nicht das Vollbild vorliegt. Infolgedessen sind Differenzialdiagnosen zu den jeweiligen Symptomen einzubeziehen. Besonders für die Interpretation der paraklinischen Daten ist ein umfassenderes Verständnis des Kupferstoffwechsels und bekannter Störungen neben dem Morbus Wilson wichtig.

Wie diese Übersicht zeigt, ordnet sich der Morbus Wilson in ein weites Spektrum internistischer und neurologischer Krankheitsbilder mit Ikterus, Anämie und EPS ein. Auch neu entdeckte Krankheitsbilder des Mangan- und Kupferstoffwechsels sind relevant.

Einerseits ist ein früher Therapiebeginn des Morbus Wilson erforderlich, aber andererseits rechtfertigt nur eine gesicherte Diagnose die nebenwirkungsbelastete Therapie. Auch unter den Differenzialdiagnosen sind ein rechtzeitiger Behandlungsbeginn, das Vermeiden einer falschen Medikation sowie die prognostische Einschätzung wichtig.

Literatur

- Cuthbert AJ. Wilson's Disease: A new gene and an animal model for an old disease. *J Investig Med* 1995; 43(4): 323–336.
- Maier-Dobersberger T. Morbus Wilson. Diagnosestellung mit konventionellen und molekularbiologischen Methoden. *Deutsch med Wschr* 1999; 124: 493–496.
- Brewer GJ. Wilson's disease: A clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Boston Dordrecht London: Kluwer Academic Publishers 2001.
- Hermann W, Huster D. Diagnostik des Morbus Wilson. *Nervenarzt* 2018; 89(2): 115–122.
- Hermann W, Huster D, Ransmayr G et al. Morbus Wilson. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Diener H, Weimar C (eds.). Stuttgart: Thieme 2012; 200–209.
- Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1998; 12(2): 237–256.
- Abuduxikuer K, Li LT, Qiu YL. Wilson disease with hepatic presentation in an eight-month-old boy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(29): 8981–84.
- Ala A, Borjigin J, Rochwarger A et al. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005; 41: 668–670.
- Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U et al. Late-Onset Wilson's Disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1294–98.
- Hermann W, Tinta C. Klassifikation des Morbus Wilson. *Nervenheilkunde* 2018; 37: 426–432.
- Hermann W, Hennig C, Hoffmann J. Fehldiagnose eines Morbus Wilson trotz positiver Genetik. *Nervenarzt* 2018; im Druck.
- Mercer JFB. Gene regulation by copper and the basis for copper homeostasis. *Nutrition* 1997; 13: 48–49.
- Lutsenko S, Gupta A, Burkhead JI et al. Cellular multitasking: the dual role of human Cu-ATPases in cofactor delivery and intracellular copper balance. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2008; 476(1): 22–32.
- Valentine JS, Gralla EB. Biochemistry – delivering copper inside yeast and human cells. *Science* 1997; 278: 817–818.
- Ferenci P, Zollner G, Trauner M. Hepatic transport systems. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 105–112.
- Gollan JL. Copper metabolism, Wilson's disease, and hepatic copper toxicosis. In: *Hepatology – A textbook of liver disease*. Zankin D, Boyer T D (Hrsg.). Philadelphia: Saunders 2nd edition 1990; 1249–1272.
- Cox DW. Molecular advances in Wilson disease. In: *Prog Liver Dis (United States)* 1996; 14: 245–264.
- Harris ED. Copper transport: an overview (review). *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 196: 130–140.
- Stremmel W, Niederau C, Strohmeyer G. Genetisch determinierte Lebererkrankungen, Teil II: Morbus Wilson. *DIA-GM* 1990; 10: 953.
- Thomas L. Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 1998.
- Gressner AM, Arndt T. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin Heidelberg: Springer 2013.
- Yoshida K, Furihata K, Takeda S et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995; 9: 267–272.
- Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 229–239.
- Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 811–818.
- DiDonato M, Bibudhendra S. Copper transport and its alterations in Menkes and Wilson diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* 1360. Amsterdam: Elsevier 1997; 3–16.
- Cuthbert JA. Wilson's disease. Update of a systematic disorder with protean manifestations. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998; 27(3): 655–681.
- Hamza I, Schaefer M, Klomp LW et al. Interaction of copper chaperone HAH1 with the Wilson disease protein is essential for copper homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13363–68.
- Harrison MD, Jones CE, Solio M et al. Intracellular copper routing. The role of copper chaperons. *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 29–32.
- Roelofs H, Wolters H, van Luyn MJA et al. Copper-induced apical trafficking of ATP 7B in polarized hepatoma cells provides a mechanism of biliary copper excretion. *Gastroenterology* 2000; 119: 782–793.
- Burstein E, Ganesh L, Dick RD et al. A novel role for XIAP in copper homeostasis through regulation of MURR1. *The EMBO Journal* 2004; 23: 244–254.
- Klomp AEM, van de Sluis B, Klomp LWJ et al. The ubiquitously expressed MURR1 is absent in canine copper toxicosis. *J Hepatol* 2003; 39: 703–709.
- Tao TY, Liu F, Klomb L et al. The copper toxicosis gene product MURR1 directly interacts with the Wilson disease protein. *J Biol Chem* 2003; 278: 41593–96.
- Vonk WIM, Kakkar V, Bartuzi P et al. The Copper Metabolism MURR1 Domain Protein 1 (COMMD1) Modulates the Aggregation of Misfolded Protein Species in a Client-Specific Manner. *PLOS ONE* 2014; 9(4): e92408.
- Vaupel P, Scheible HG, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 7. Auflage 2015.
- Jennifer McDowall/Interpro: ATP Synthase: The ATPase-Family.
- Tsivkovskii R, Eisses JF, Kaplan JH et al. Functional Properties of the Copper-transporting ATPase ATP7B (The Wilson's Disease Protein) Expressed in Insect Cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 976–983.
- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-Type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genetics* 1993; 5: 327–337.
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nature Genetics* 1993; 5: 343–350.
- Bowcock AM, Farrer LA, Hebert JM et al. Eight closely linked loci place the Wilson disease locus within 13q14-q21. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 664–674.
- Carafoli E. P-Typ ATPases. Introduction. *J Bioenerg Biomembr* 1992; 24: 245–247.
- Vulpe DC, Packman S. Cellular copper transport. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 293–322.
- Kaler SG. ATP 7A-Related copper transport diseases –Emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(1): 15–29.
- Bahi-Buisson N, Kaminska A, Nabbout R et al. Epilepsy in Menkes disease: analysis of clinical stages. *Epilepsia* 2006; 47(2): 380–86.
- Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1(1): 85–98.
- Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 605–614.
- Kaler SG, Goldstein DS, Holmes C et al. Plasma and cerebrospinal fluid neurochemical pattern in Menkes Disease. *Ann Neurol* 1993; 33: 171–175.

47. Tang J, Robertson SP, Lem KE et al. Functional copper transport explains neurologic sparing in occipital horn syndrome. *Genet Med* 2006; 8: 711–718.
48. Kennerson ML, Nicholson GA, Kaler SG et al. Missense mutations in the copper transporter gene ATP7A cause X-linked distal hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 343–352.
49. Yi L, Donsante A, Kennerson ML et al. Altered intra-cellular localization and valosin-containing protein (p97 VCP) interaction underlie ATP7A-related distal motor neuropathy. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 1794–1807.
50. Barthel H, Hermann W, Kluge R et al. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson disease. *Am J Neurol* 2003; 24 (2): 234–238.
51. Barthel H, Sorger D, Kühn HJ et al. Differential alteration of nigrostriatal dopaminergic system in Wilson's disease investigated with (123 I)β-CIT and high resolution SPET. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1656–63.
52. Nayak NC, Chitale AR. Indian childhood cirrhosis (ICC) & ICC-like diseases: The changing scenario of facts versus notions. *The Indian Journal of Medical Research* 2013; 137(6): 1029–42.
53. Tanner MS. Role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(5): 1074–81.
54. Freed EF, Prieto JL, McCann KI et al. NOL11, Implicated in the Pathogenesis of North American Indian Childhood Cirrhosis, Is Required for Pre-mRNA Transcription and Processing. *PLoS Genet* 2012; 8(8): e1002892.
55. Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain* 2013; 136(Pt 3): 872–881.
56. Montpetit A, Cote S, Brusteine E et al. Disruption of API51, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord. *PLoS Genet* 2008; 4(12): e1000296.
57. Leroy P, Meyer F, Vaessen S et al. Dystonia 12: A rare and difficult diagnosis. *Arch Pediatr* 2017; 24(7): 637–639.
58. Rosewich H, Baethmann M, Ohlenbusch A et al. A novel ATP13A3 mutation with unique clinical presentation. *J Neurol Sci* 2014; 341 (1–2): 133–135.
59. Hampshire D, Roberts E, Crow Y et al. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet* 2001; 38(10): 680–682.
60. Prashanth LK, Murugan S, Kamath V et al. First Report of Kufor-Rakeb Syndrome (PARK 9) from India, and a Novel Nonsense Mutation in ATP13A2 Gene. *Mov Disord Clin Pract* 2015; 2(3): 326–327.
61. Huppke P, Brendel C, Korenke GC et al. Molecular and biochemical characterization of a unique mutation in CCS, the human copper chaperone to superoxide dismutase. *Hum Mutation* 2012; 33: 1207–15.
62. Aspin N, Sass-Kortsak A. Copper. In: Bronner F, Coburn J W (eds.) *Disorders of mineral metabolism*, Vol I: Trace minerals. New York: Academic Press 1981.
63. Lindner MC, Hazeigh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 797S–811S.
64. Kreutzig T. *Kurzlehrbuch Biochemie*. München: Urban & Fischer-Verlag/Elsevier GmbH 2006.
65. Kumar N. Neurologic complications of bariatric surgery. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2014; 20(3): 580–597.
66. Nations SP, Boyer PJ, Love LA et al. Denture cream: An unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology* 2008; 71: 639–643.
67. Rowin J, Lewisaff SL. Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 750–751.
68. Lampon N, Tutor JC. A preliminary investigation on the possible association between diminished copper availability and non-alcoholic fatty liver disease in epileptic patients treated with valproic acid. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2011; 116(2): 148–154.
69. Prohaska JR. Impact of copper deficiency in humans. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1314: 1–5.
70. Wazir SM, Ghobrial I. Copper deficiency, a new triad: anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2017; 7(4): 265–268.
71. Mingyi C, Krishnamurthy A, Mohamed AR et al. Hematological Disorders following Gastric Bypass Surgery: Emerging Concepts of the Interplay between Nutritional Deficiency and Inflammation. *BioMed Res Int* 2013; Article ID 205467.
72. Pizarro F, Olivares M, Uauy R et al. Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107(2): 117–121.
73. Franchitto N, Gandia-Mailly P, Georges B et al. Acute copper sulphate poisoning: a case report and literature review. *Resuscitation* 2008; 78: 92–96.
74. Ludewig R, Lohs KH. *Akute Vergiftungen. Ratgeber für toxikologische Notfälle*. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag 1966.
75. Egger G. *Die Akute Entzündung: Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität*. Wien: Springer 2005.
76. Hellmann NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 439–458.
77. Saenko EL, Yaropolov AI, Harris ED. The biological functions of ceruloplasmin expressed through copperbinding sites and a cellular receptor. *J Trace Elem Exp Med* 1994; 7: 69–88.
78. Kono S. Aceruloplasminemia: an update. *Int Rev Neurobiol* 2013; 110:125–151.
79. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015; 14: 103–113.
80. Ogimoto M, Anzai K, Takenoshita H et al. Criteria for early identification of aceruloplasminemia. *Intern Med* 2011; 50(13): 1415–18.
81. McNeill A, Pandolfo M, Kuhn J et al. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur Neurol* 2008; 60(4): 200–205.
82. Chiplunkar S, Bindu PS, Nagappa M et al. Huppke-Brendel syndrome in a seven month old boy with a novel 2-bp deletion in SLC33A1. *Metabolic Brain Disease* 2016; 31(5): 1195–98.
83. Huppke P, Brendel C, Kalscheuer V et al. Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin. *Am J Hum Genet* 2012; 90(1): 61–68.
84. Caspary U, Leuschner S, Zeuzem S. *Therapie von Leber- und Gallekrankheiten*. Berlin: Springer 2001.
85. Fryer AA, Jones P, Strange R et al. Plasma protein levels in normal human fetuses: 13 to 41 weeks' gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 850–855.
86. Manns MP, Schneidewind S. *Praxis der Hepatologie*. Berlin Heidelberg: Springer 2016.
87. Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie*. Heidelberg: Springer 2013.
88. Wiener CM, Fauci AS, Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Education – Europe, 19th edition 2017.
89. Kunz JB, Kulozik AE. *Differentialdiagnose der kindlichen Anämie*. Monatsschrift Kinderheilkunde 2012; 160(4): 395–406.
90. Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Amsterdam: Elsevier 2015.
91. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX (Hrsg) *Neurologie compact*. Stuttgart: Thieme 2017.
92. Roberts EA, Socha P. Wilson disease in children. In: *Morbus Wilson*. Czlonkowska A, Schilsky ML (Volume Editor) In: *Handbook of clinical neurology*. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (Series Editor), 142, 3rd Series, Elsevier 2017; 141–156.
93. Kayser B. Über einen Fall von angeborener Grünlichverfärbung der Cornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1902; 40: 22–25.
94. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295–507.
95. Walshe JM. History of Wilson disease: a personal account. In: *Morbus Wilson*. Czlonkowska A, Schilsky ML (eds.) In: *Handbook of clinical neurology*. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (Series Editor), 142, 3rd Series, Amsterdam: Elsevier 2017; 1–7.
96. Cocos R, Sendroiu A, Schipor S et al. Genotype-phenotype correlations in a mountain population community with high prevalence of Wilson's disease: genetic and clinical homogeneity. *PLoS One* 2014; 9: e98520.
97. Merle U, Schaefer M, Ferenci P et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56(1): 115–120.
98. Steindl P, Ferenci P, Dieners HP et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212–218.
99. Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 186–190.
100. Folhoffer A, Ferenci P, Csak T et al. Novel mutations of the ATP7B gene among 109 Hungarian patients with Wilson's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(2): 105–11.
101. Fleming CR, Dickson ER, Hellenhorst ER et al. Pigmented corneal rings in a patient with biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1975; 69: 220–225.
102. Tauber J, Steinert RF. Pseudo-Kayser-Fleischer ring of the cornea associated with non-Wilsonian

- liver disease. A case report and literature review. *Cornea* 1993; 12: 74–77.
103. Dunn LL, Annable WL, Kliegman RM. Pigmented corneal rings in neonates with liver disease. *J Pediatr* 1987; 110: 771–776.
104. Mongalgi MA, Toumi NH, Cheour M et al. Galactosialidosis with Kayser-Fleischer's ring. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 193–195.
105. Finelli PF. Kayser-Fleischer ring: hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Neurology* 1995; 45(7): 1261–62.
106. Caim JE, Parry WH, Walshe JM. "Sunflower cataract" in Wilson's disease. *British Med Journal* 1969; 3: 95–96.
107. Caim JE, Parry WH, Walshe JM. The Kayser Fleischer ring. *Trans Ophthalmol Soc* 1970; 90: 187–190.
108. Löbner A, Löbner J, Bachmann H et al. The Kayser – Fleischer ring during long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). A follow up study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224: 152–155.
109. Stamelou M, Tuschl K, Chong WK et al. Dystonia with Brain manganese accumulation resulting from SLC30A10 mutations: a new treatable disorder. *Mov Disord* 2012; 27(10): 1317–22.
110. Quadri M, Federico A, Zhao T et al. Mutations in SLC30A10 cause parkinsonism and dystonia with hypermanganesemia, polycythemia, and chronic liver disease. *Am J Hum Genet* 2012; 90(3): 467–477.
111. Tuschl K, Clayton PT, Gospe SM Jr et al. Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia caused by mutations in SLC30A10, a manganese transporter in man. *Am J Hum Genet* 2012; 90(3): 457–466.
112. Di Toro Mammarella L, Mignarri A, Battisti C et al. Two-year follow-up after chelating therapy in a patient with adult-onset parkinsonism and hypermanganesemia due to SLC30A10 mutations. *J Neurol* 2014; 261(1): 227–228.