

Morbus Wilson bei Kindern und Jugendlichen

Roderick Houwen und Thomas Müller

Definition

Der Morbus Wilson (hepatozelluläre Degeneration) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Kupferspeichererkrankung, die durch eine verminderte biliäre Kupferausscheidung sowie eine gestörte Inkorporation von Kupfer in das von der Leber synthetisierte Protein Coeruloplasmin charakterisiert ist. Die verminderte Kupferausscheidung führt primär zu einer pathologischen Kupferakkumulation in der Leber, sekundär auch in anderen Organen, insbesondere ZNS, Kornea und Nieren. Die toxische Kupferablagerung in diesen Organen resultiert in primär hepatischen oder neurologischen Symptomen. Der unbehandelte, natürliche Verlauf des Morbus Wilson ist immer letal. Die Früherkennung des Morbus Wilson im Kindesalter ist für den Kinderarzt von zentraler Bedeutung, denn sie ermöglicht dank medikamentöser Therapieoptionen eine exzellente Langzeitprognose mit normaler Lebenserwartung.

Epidemiologie

Die Prävalenz wird mit ca. 12–30/Mio. angegeben, wird aber in geografischen Isolationen wie Sardinien deutlich höher geschätzt. In der Pädiatrie präsentieren sich die meisten Patienten mit hepatischer Manifestation, seltener mit neurologischer Symptomatik.

Pathogenese

Mutationen im Wilson-Gen *ATP7B* führen zu einem Funktionsverlust des Wilson-Proteins, der eine verminderte Ausscheidung von Kupfer in die Galle bewirkt. Dieser biliäre

Ausscheidungsdefekt führt in den ersten Lebensjahren zu einer symptomlosen Akkumulation von Kupfer im Hepatozyten, da die Toxizität von Kupfer durch die Bindung an Metallothioneinproteine verhindert wird. Bei Überschreiten der Bindungskapazitäten von Metallothionein kommt es zur verstärkten Generierung von freien Radikalen. Der daraus resultierende kupfermedierte oxidative Stress sowie die Aktivierung von Zelltodprogrammen führen zur Degeneration der Hepatozyten. Manche Patienten zeigen bereits zu diesem Zeitpunkt Zeichen der chronisch-progredienten Lebererkrankung bis hin zur dekompensierten Leberzirrhose. Bei anderen Patienten mit kompensierter Leberzirrhose führt eine Freisetzung von (nichtcoeruloplasmingebundenem) Kupfer aus den geschädigten Leberzellen in die Zirkulation zu einer Umverteilung in andere Organe, insbesondere in die Basalganglien und die Kornea. In diesem Stadium der Erkrankung zeigen bis zu 90 % der Patienten einen Kayser-Fleischer-Kornealring. Derselbe Mechanismus bedingt die toxischen Kupferablagerungen in den Tubuluszellen der Niere, die zu Glukosurie, Aminoazidurie und schließlich zum Vollbild des renalen Fanconi-Syndroms führen können. Bei akuter Freisetzung von großen Kupfermengen kann es durch Zerstörung der Erythrozytenmembran zur massiven hämolytischen Krise kommen.

Genetik

Der Genloкус für das *ATP7B*-Gen liegt auf Chromosom 13q14.3. Bis heute sind über 500 Mutationen beschrieben worden, die in der Wilson Disease Mutation Database (www.wilsondisease.med.ualberta.ca) eingetragen sind. Die Verteilung der Mutationen innerhalb verschiedener ethnischer Gruppen ist sehr heterogen. In Mittel- und Osteuropa z. B. dominiert die *H1069Q*-Mutation in Exon 14, während in Asien die *R778L*-Mutation prävalent ist.

R. Houwen (✉)
Dept. of Pediatric Gastroenterology, University Medical Centre Utrecht,
Utrecht, Niederlande
E-Mail: r.houwen@umcutrecht.nl

T. Müller (✉)
Universitätsklinik für Pädiatrie I, Medizinische Universität, Innsbruck,
Österreich
E-Mail: thomas.mueller@i-med.ac.at

Klinische Symptome

Das typische Erkrankungsalter für Patienten mit hepatischer Erstmanifestation liegt zwischen 5 und 18 Jahren. Ein früherer (3 Jahre) bzw. späterer Erkrankungsbeginn (Erwachsenenalter) ist möglich, aber selten. Sowohl der Schweregrad als auch die Art der hepatischen Präsentation zeigen ein großes Spektrum: asymptomatische Erhöhung der Leberfunktionsproben (Zufallsbefund z. B. vor Operationen), akute Hepatitis ohne serologischen Virusnachweis, chronische Hepatitis im Sinne von persistierend abnormalen Leberfunktionsproben ohne Hinweis für Autoimmunhepatitis, Zeichen der dekompensierten chronischen Leberinsuffizienz sowie fulminantes Leberversagen mit assoziierter Coombs-negativer hämolytischer Anämie. Nur bei ca. 50 % der pädiatrischen Patienten mit hepatischer Manifestation lässt sich ein Kayser-Fleischer-Kornealring nachweisen. Extrapyramidale oder zerebelläre Symptome treten meist in der 2. Lebensdekade auf, obwohl bereits Patienten mit 6 bzw. 8 Jahren beobachtet wurden. Bewegungsstörungen oder rigide Dystonie sind typische neurologische Leitsymptome. Bewegungsstörungen präsentieren sich als extrapyramidalen Tremor, Koordinationsstörungen, Verlust der feinmotorischen Fähigkeiten oder Chorea-ähnliche Bewegungen. Ein bei Schulkindern frühes Symptom ist die Verschlechterung des Schriftbildes bis hin zur Unleserlichkeit, sowie eine verwachsene Sprache (Dysarthrie) und Dyskinesien. Selten dominieren psychiatrische Symptome.

Diagnose

Der erste und wichtigste diagnostische Schritt ist, aufgrund der oben genannten Symptome an die Diagnose Morbus Wilson überhaupt zu denken. Der abnorme Kupferstoffwechsel des Morbus Wilson ist biochemisch durch ein erniedrigtes Serumkupfer und Serumcoeruloplasmin, eine erhöhte Kupferausscheidung im 24-h-Harn sowie eine deutlich erhöhte Kupferkonzentration im Lebergewebe charakterisiert (Tab. 1). Kein einzelner dieser biochemischen Tests per se sichert bzw. schließt die Diagnose Morbus Wilson definitiv aus. Nur die kombinierte Durchführung aller verfügbaren biochemischen Tests sowie deren kritische Interpretation unter Berücksichtigung ihrer Limitationen ermöglicht eine zuverlässige Diagnostik bzw. Ausschlussdiagnostik. Um die Resultate der Diagnostik richtig zu interpretieren wurde ein Scoring-System entwickelt.

Der Nachweis eines Kayser-Fleischer-Kornealrings mittels Spaltlampenuntersuchung durch einen erfahrenen Augenarzt ist hochverdächtig für das Vorliegen eines Morbus Wilson. Kayser-Fleischer-Kornealringe werden jedoch nur bei ca. 50 % der pädiatrischen Patienten gefunden. Bei Patienten mit hepatischer Präsentation kann das Serumcoeruloplasmin bei bis zu 40 % der Patienten im Normbereich sein. Diagnostische Schwierigkeiten können auch bei heterozygoten Anlageträgern auftreten, die nicht selten erniedrigte Werte

zeigen. Die Spezifität und Sensitivität der basalen Kupferausscheidung im 24-h-Harn ist nicht absolut. Symptomatische Patienten werden fast immer erhöhte Werte aufweisen, während präsymptomatische meist eine normale oder nur grenzwertig erhöhte Ausscheidung zeigen. Die Spezifität kann bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung durch den sog. Penicillaminbelastungstest deutlich erhöht werden. Bei diesem Test erfolgt die 1. Gabe von 500 mg D-Penicillamin zu Beginn der 24-h-Harn-Sammlung zur Stunde 0 und die 2. Gabe zur Stunde 12 während der 24-h-Harn-Sammlung. Eine Kupferausscheidung im 24-h-Harn $> 1500 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ist hochverdächtig für einen Morbus Wilson. Die praktischen Schwierigkeiten einer kompletten 24-h-Harn-Sammlung sowie eine potenzielle exogene Kupferkontamination limitieren jedoch die diagnostische Aussagekraft dieser Harnuntersuchungen. Bei Patienten mit einem Kayser-Fleischer-Kornealring und erniedrigtem Serumcoeruloplasmin ist die Diagnose gesichert und eine Leberbiopsie nicht notwendig. Bei Patienten ohne Kayser-Fleischer-Kornealring, bei denen mit nichtinvasiven biochemischen bzw. genetischen Untersuchungen keine sichere Diagnose gestellt werden kann, sollte eine Leberbiopsie mit Bestimmung der quantitativen Kupferkonzentration durchgeführt werden. Obwohl oft als Goldstandard bezeichnet, sind falsch-negative Ergebnisse aufgrund eines sampling error (bzw. inhomogener Kupferverteilung in zirrhotischen Lebern) möglich. Umgekehrt können bei signifikanter chronischer Cholestase ähnlich hohe Kupferwerte im Lebergewebe beobachtet werden. Deshalb sollten die gemessenen Kupferkonzentrationen immer im Kontext mit weiteren biochemischen Ergebnissen interpretiert werden.

Durch direkte Mutationsanalyse mittels Sequenzierung wird bei ca. 10 % der pädiatrischen Patienten mit gesichertem Morbus Wilson nur eine Mutation und bei 1–2 % keine Mutation in der codierenden Region gefunden. Diese Patienten haben wahrscheinlich eine Mutation im nicht codierenden Teil des Gens. Wenn beim Indexpatienten in einer Familie beide Mutationen bekannt sind, können Geschwister sicher und effizient auf diese Mutationen untersucht werden. Sind bei einem Indexpatient mit biochemisch gesicherter Diagnose die Mutationen nicht bekannt, so kann mittels Haplotypenanalyse festgestellt werden, ob asymptomatische Geschwister die Wilson-Allele(n) von ihren Eltern geerbt haben.

Therapie

Die Therapieziele bei Patienten mit Morbus Wilson sind eine Besserung der klinischen Symptome bis hin zur Beschwerdefreiheit sowie eine Normalisierung der Leberfunktionsproben. Dafür stehen 3 Medikamente zur Verfügung: D-Penicillamin, Trientine (Triäthylentetraaminhydrochlorid) und Zink(-salze). Die primäre Therapieoption hängt von der initialen klinischen Präsentation ab.

Tab. 1 Biochemische Parameter des Kupferstoffwechsels bei Morbus Wilson und gesunden Kontrollen

	Morbus Wilson	Normalwerte
Serumcoeruloplasmin (mg/l)	0–200	200–400
Serumkupfer (µmol/l)	<11	11–24
Basale Kupferausscheidung im 24-h-Harn (µg/24 h)	>40	<40
Leberkupfer (µg/g Trockengewicht)	>250	<50

Patienten mit klinischen bzw. laborchemischen Zeichen der chronischen Lebererkrankung, akuter Leberdysfunktion ohne Lebersversagen sowie Patienten mit hämolytischer Anämie sollten primär mit D-Penicillamin behandelt werden. Die Therapie erfolgt in einschleichender Dosierung mit einem Dosisziel von 20 mg/kg KG/Tag in 2 oder 3 Dosen (Erwachsene 1000–1500 mg/Tag). D-Penicillamin soll nicht unmittelbar gemeinsam mit den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit dann deutlich abnimmt. In den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn mit D-Penicillamin können Hypersensitivitätsreaktionen wie Fieber, Lymphadenopathie, urtikarielles Exanthem, Leuko- bzw. Thrombopenie und Proteinurie auftreten. Die Chance diese Hypersensitivitätsreaktionen kann reduziert werden wenn mit 25 % der Dosis angefangen wird, mit Verdoppelung in jeder Woche bis die Zieldosis erreicht ist. Späte Reaktionen sind Knochenmark- und Nephrotoxizität sowie dem systemischen Lupus erythematodes ähnliche Reaktionen.

Beim Auftreten von Penicillaminintoleranz sowie präexistenten Nieren- bzw. Autoimmunerkrankungen ist Trientine das Mittel der Wahl. Die Dosierung beträgt 20 mg/kg KG/Tag in 2 oder 3 Dosen, und soll ebenfalls nicht zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Im Gegensatz zu D-Penicillamin werden keine Hypersensitivitätsreaktionen und insgesamt weniger Nebenwirkungen beobachtet. Diskutiert wird jedoch die Frage, ob Trientine gleich effizient wirksam ist wie D-Penicillamin. Trientine ist für Kinder zugelassen, muss aber derzeit über die Auslandsapothek aus Großbritannien bezogen werden, jedoch hat die EMA (European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur) kürzlich ein neues Präparat (Cuprior®) zugelassen, welches in Zukunft leichter verfügbar sein sollte.

Bei präsymptomatischen Patienten, die mittels Familienscreening identifiziert wurden, kann ab dem 3. Lebensjahr Zink als primäre Therapieoption empfohlen werden. Im Gegensatz zu D-Penicillamin und Trientine steigert Zink nicht die urinaire Kupferausscheidung, sondern induziert im Dünndarmepithel eine erhöhte Metallothioneinsynthese und damit eine vermehrte Kupferbindung im Enterozyten. Durch die natürliche Epithelerneuerung kommt es zur fäkalen Ausscheidung von den Kupfer-Metallothionein-Komplexen, und zu einer negativen Kupferbilanz. Erwachsene brauchen 100–200 mg elementares Zink pro Tag, Kinder unter 5 Jahren 2-mal 25 mg/Tag, unter 50 kg KG 3-mal 25 mg/Tag und über 50 kg KG 3-mal 50 mg/Tag. Wegen der besseren Verträglich-

keit bezüglich dyspeptischer Symptome sollte Zinkacetat (Wilzin®) der Vorzug gegenüber anderen Zinksalzen gegeben werden.

Die Überwachung der Behandlung ist essenziell, mit engmaschigen Kontrollen am Anfang der Therapie und 2- bis 4-mal jährlich während der Erhaltungstherapie. In dieser Phase ist der Zielwert der Kupferausscheidung im 24-h-Harn 200–500 µg/24 h mit Penicillamin oder Trientine und 30–75 µg/24 h unter Zinktherapie. Eine Ausscheidung unter 30 µg/24 h unter Zinkbehandlung weist auf eine Überdosierung hin.

Schwierigkeiten bereitet die Initialtherapie von Patienten mit primär neurologischer Präsentation, da 25–50 % Residualsymptome bzw. sogar eine Verschlechterung der neurologischen Problematik nach Behandlungsbeginn mit einem Chelatbildner zeigen. Für diese Patientengruppe wird manchmal auch Zink als Primärtherapie eingesetzt. Bei Patienten mit schwerer, progressiver Leberinsuffizienz, die nicht auf eine Therapie mit einem Chelatbildner ansprechen, ist eine Lebertransplantation indiziert. Für die frühzeitige Identifikation dieser Non-Responder, die ohne Lebertransplantation ein sehr hohes Mortalitätsrisiko haben, ist der revidierte King's Score ein wertvoller Prädiktor (Tab. 2). Die Therapie mit Chelatbildner oder Zink bei nichttransplantierten Patienten ist lebenslang notwendig und darf unter keinen Umständen unterbrochen bzw. abgesetzt werden.

Tab. 2 Prognostischer Index im akuten Lebersversagen bei Morbus Wilson

Score*	Bilirubin (µmol/l)	INR	AST (IU/l)	Leukozyten (× 10 ⁹ /l)	Albumin (g/l)
0	0–100	0–1,29	0–100	0–6,7	>45
1	101–150	1,3–1,6	101–150	6,8–8,3	34–44
2	151–200	1,7–1,9	151–300	8,4–10,3	25–33
3	201–300	2,0–2,4	301–400	10,4–15,3	21–24
4	>301	>2,5	>401	>15,4	<20

*Bei einem Score >11 ist eine sofortige Transferierung in ein Lebertransplantationszentrum für eine „High Urgency“-Listung bei Eurotransplant indiziert! INR International Normalized Ratio; AST Aspartataminotransferase

Weiterführende Literatur

- Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G (2005) Wilson's disease in children: 37 year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 11:441–448
- European Association for the Study of the Liver (2012) EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 56:671–685

- Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al (2003) Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 3:139–142
- Müller T, Tanner S (2017) Disorders of copper metabolism. In: Kelly DA (Hrsg) *Diseases of the liver and biliary system in children*, 4. Aufl. Wiley Blackwell, Oxford England, S 323–339
- Müller T, Koppikar S, Taylor RM et al (2007) Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 47:270–276
- Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R (2010) Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 52:1948–1956
- Socha P, Janczyk W, Dhawan A et al (2018) Wilson's Disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66:334–344
- Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RHJ (2009) Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 29:947–958