

Morbus Wilson

Eine oft unerkannte Erkrankung

Ätiologie

Der Morbus Wilson (M. Wilson) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels, die zu einer gestörten biliären Kupferexkretion und zu einem verminderten Einbau von Kupfer in Coeruloplasmin führt. Sie wurde erstmals 1912 vom Londoner Neurologen Samuel Wilson beschrieben. Durch die toxische Akkumulation von Kupfer, vorrangig in Leber und Gehirn, kommt es zu einer hepatischen und/oder neurologischen Symptomatik sowie unbehandelt zu einem tödlichen Verlauf.

Epidemiologie

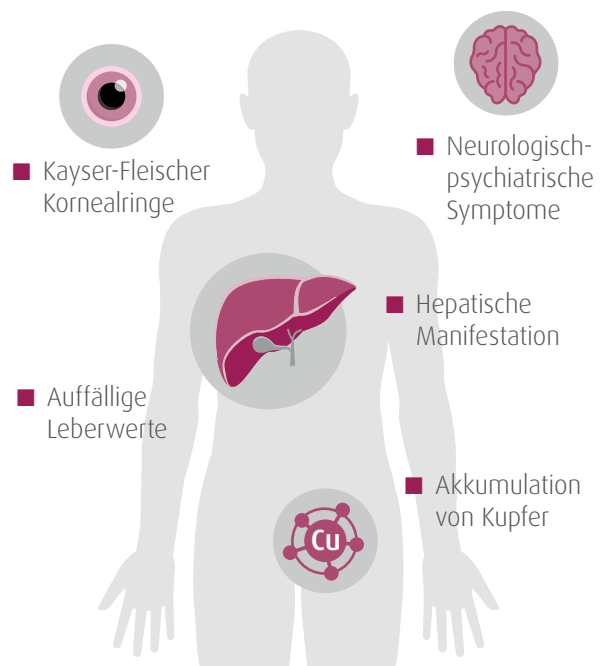
Die Prävalenz schätzt die WHO auf ca. 1 : 10.000 bis 1 : 30.000. Es sind über 500 Mutationen des ATP7B-Gens auf Chromosom 13 bekannt. Die Erkrankung zeigt eine große Heterogenität, was Schweregrad und Symptomatik betrifft. Das Manifestationsalter wird zwischen dem 5. bis 45. Lebensjahr (Lj.) angegeben, der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 13. und 24. Lj. (Löbner et al. 1990, Roberts und Cox 1998). Frühmanifestationen ab dem 5. Lj. zeigen sich meist in Form von erhöhten Transaminasen, diskretem Ikterus und Leistungsminderung, es werden aber auch Erstmanifestationen von akutem Leberversagen bei Leberzirrhose beschrieben. Nach dem 10. Lj. ist zusätzlich mit dem Auftreten von neurologischen Symptomen infolge erhöhter Kupferablagerungen in der Leber und im ZNS zu rechnen. Das Transportprotein Coeruloplasmin für Kupfer ist im Blut dagegen stark vermindert, im Urin findet sich eine vermehrte Kupferausscheidung.

Klinik

Es liegt immer eine hepatische Manifestation vor, im späteren Verlauf kommt es bei 45% der Betroffenen zu neurologisch-psychiatrischen Symptomen wie Rigor, grobschlägigem Tremor der Hände und Unterarme (Wing-Beating-Tremor), Dysarthrie, feinmotorischen Störungen, zerebellärer Ataxie wie Gangstörungen sowie Depressionen. Ophthalmologisch imponiert wegen der Kupferablagerung der Kayser-Fleischer-Kornealring. Der Krankheitsverlauf kann in ein präklinisches/asymptomatisches und klinisches/symptomatisches Stadium eingeteilt werden.

Das Wichtigste auf einen Blick

Morbus Wilson ist eine oft unerkannte Störung des Kupferstoffwechsels, bei der die toxische Akkumulation von Kupfer zu hepatischen und/oder neurologischen Symptomen und unbehandelt zum Tod führt. Bei Verdacht empfiehlt sich die Messung von Kupfer in Serum und Urin sowie Coeruloplasmin. Zusätzlich steht mit dem relativ austauschbaren Kupfer (REC) ein neuer Marker zur Verfügung.



Fallbeispiel

Ein 18-jähriger Student stellt sich wegen zunehmender Sprach-, Schreib- und Schluckstörungen sowie Krämpfen beim Neurologen vor. In der Laborroutine fallen erhöhte Leberwerte auf. Differenzialdiagnostisch sollte in diesem Fall an einen Morbus Wilson gedacht werden.

Therapie

Kupferarme Diät, gemieden werden sollten Innereien wie Leber, Niere, sowie Nüsse, Kakao und Schokolade, Trockenobst, Pilze. Dagegen werden Milch- und Getreideprodukte, Gemüse und Obst empfohlen. Achtung bei Wasser aus Kupferrohrleitungen. Des Weiteren kann die Kupferausscheidung mit Chelatbildnern wie D-Penicillamin gefördert werden, unter Substitution von Zink und Vitamin B6. Letztendlich hilft bei schwerer Hepatopathie nur die Lebertransplantation.

Labordiagnostik

Nach der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) geben folgende Parameter einen Anhalt für M. Wilson:

1. Freies Kupfer im Serum $> 250 \mu\text{g/l}^*$. Das Gesamtkupfer im Serum oder Plasma dagegen unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit morgendlichem Maximum und nimmt mit dem Alter zu. Unter Kortikosteroidtherapie und beim endogenen Hyperkortisolismus finden sich erniedrigte Werte.
2. Coeruloplasmin $< 0,2 \text{ g/l}$. Es kann jedoch als Akute-Phase-Protein bei inflammatorischen Prozessen, bei Einnahme von Östrogenen oder oralen Kontrazeptiva oder in der Schwangerschaft erhöht sein.
3. Kupfer-Ausscheidung im Urin $> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$
4. Leber-Biopsie mit Kupferkonzentrationen $> 250 \mu\text{g/g}$ Trockengewicht

5. Genetische Untersuchung auf eine Mutation im ATP7B-Gen

Zusätzlich steht mit der Ratio des relativ austauschbaren (exchangeable) Kupfers (REC) ein sensitiver und spezifischer Marker für den M. Wilson zur Verfügung (siehe LaborAktuell „REC [Relative Exchangeable Copper]“). Es handelt sich dabei um den locker an Albumin gebundenen Anteil des Kupfers, der mittels EDTA leicht extrahiert und dann gemessen werden kann. Bezogen auf die Gesamtkupferkonzentration im Serum (Quotient austauschbares Kupfer/Gesamtkupfer) ergibt sich die Ratio des REC. Werte $> 18,5\%$ weisen auf einen M. Wilson hin.

Bei fulminanten Verläufen findet sich bisweilen eine stark verminderte Aktivität der alkalischen Phosphatase.

Präanalytik

1 ml Serum, 5 ml eines 24-h-Sammelurins ohne Zusätze, ggf. Leber-Stanzbiopsie nativ ohne Zusätze. Standardprobentransport. 2 ml Serum, tiefgefroren, für die Analyse von REC.

* So angegeben in der aktuell in Überarbeitung befindlichen Leitlinie Morbus Wilson. In alternativen Quellen wird ein Cut-off-Wert von $500 \mu\text{g/l}$ angegeben (Deutsches Ärzteblatt 2003; 100: A 192-197 [Heft 04]).

Autoren:
Dr. med. Dr. rer. nat. Ebbo M. Schnaith, Dr. med. Andreas Krebs,
Limbach Gruppe

Literatur:

1. Thomas L: Labor und Diagnose, 8. Aufl. (2012). Bd. 2; 1219-1224, TH-Books Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main.
2. Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. AASLD practice guidelines. Hepatology 2008; 47: 2089-2111.
3. AWMF-Leitlinie M. Wilson Nr. 030/91, wird zurzeit überarbeitet.
4. Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al.: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver International 2003; 23: 139-142.

Stand: September/2018

stoffwechsel@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eweldd.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com