

**Fallvorstellung Morbus Wilson im Rahmen der
Pädiatrischen Fallkonferenz der Universität am 30.01.08
R. Seul, T. Berger, F. Austrup; Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
ATCGene und Institut für Humangenetik, Datteln (www.atcgene.de)**

Einleitung: Der Morbus Wilson ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Kupferstoffwechsels. Sie wurde erstmals im Jahre 1912 beschrieben von Samuel Wilson, der sie „hepatocerebrale Degeneration“ nannte. Die Inzidenz der Erkrankung in Europa beträgt etwa 1:30.000, jeder hundertste ist Anlageträger. Inzwischen sind für den Gendefekt auf Chromosom 13 über 250 Mutationen beschrieben.

Pathogenese: Durch die defekte ATPase 7B kommt es in der Hepatozytenmembran zu einer gestörten Übertragung des Kupfers auf intrazelluläre Transportproteine und daher wiederum zu einer fehlenden Übertragung auf das eigentliche Kupfertransportprotein Coeruloplasmin. Im Serum findet sich folglich im Verlauf eine Erniedrigung des proteingebundenen Kupfers in Verbindung mit einem erniedrigten Coeruloplasmin. Durch Überschwemmung des Körpers mit Kupfer kommt es zu Ablagerungen in allen Organen. Die häufigsten Symptome sind abdominell, gefolgt vom Kayser-Fleischer-Kornealring und neurologischen Symptomen.

Fallvorstellung: Die kurdisch-stämmige Familie besteht aus den Eltern, die Cousin und Cousine ersten Grades sind. Sie haben insgesamt sieben Kinder im Alter von 9 bis 19 Jahren. Wegen unspezifischer Bauchschmerzen bei der 14-jährigen Tochter wurde Blut abgenommen und es fielen auf das Dreifache der Altersnorm erhöhte Transaminasen auf. Eine infektiöse oder Autoimmun-Hepatitis wurden ausgeschlossen und Kupfer bzw. CPL bestimmt, die signifikant erniedrigt waren. Ein Familienscreening erbrachte gleichartig veränderte Werte bei drei Kindern. Zur weiteren Abklärung wurden bei der 14-jährigen Tochter Penizillamin-Belastungstest (880 ug/dl Cu/24h), MRT-Schädel (unauffällig) und Leberbiopsie durchgeführt (unspezifische Verfettung, periportale Fibrose, Kupferfärbung negativ, im Trockenbestand 1260 ug/g Cu). Alle „Verdachtsfälle“ und der Vater wurden molekulargenetisch untersucht.

Genetische Untersuchung: Bei Morbus Wilson werden mit einer kompletten Sequenzierung des ATP7B-Gens ca. 95 Prozent der krankheitsverursachenden Veränderungen erfasst. Eine Genotyp-Phänotyp-Kopplung kann nicht gefunden werden. Heterozygote Anlageträger zeigen nach bisherigem Kenntnisstand keine klinischen Auffälligkeiten. Während bei Patienten kaukasischer Abstammung die Mutation p.H1069Q im Exon 14 mit einer Allelfrequenz von 57 Prozent angegeben wird, ist diese Häufung bei Patienten kurdischer / türkischer Abstammung nicht zu finden. Die Eltern der Patienten haben durch ihre Konsanguinität 1/8 ihrer Gene gemeinsam. Untersucht wurde zunächst die Indexpatientin, anschließend die weiteren auffälligen Familienmitglieder sowie der Vater. Bei drei Kindern (unter anderem auch die Indexpatientin) wurde die Mutation c.3809A>G (p.N1270S) im Exon 18 des ATP7B-Gens homozygot gefunden, bei einem Kind und dem Vater heterozygot. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Mutter der Kinder diese Mutation mindestens ebenfalls heterozygot tragen sollte. Für den Fall, dass beide Eltern heterozygote Anlageträger einer autosomal rezessiven Erkrankung sind, errechnet sich ein Wiederholungsrisiko für weitere Kinder des Paares von 25%.

Verlauf: Die 14-jährige Indexpatientin zeigte bislang keine typischen klinischen Symptome des Morbus Wilson. Ihre Leberwerte sind aber erhöht. Trotz formell nicht Wilson-typischem Penizillamin-Belastungstest führten wir die Leberbiopsie durch, die einen deutlich erhöhten Kupferanteil zeigte, so dass sie nun auf den Chelatbildner Penizillamin eingestellt werden wird. Bei den beiden anderen Kindern (12 und 10 Jahre) besteht die gleiche präsymptomatische Situation, so dass sie nun zur Leberbiopsie einbestellt sind.