

Akutes Leberversagen und hämolytische Anämie

Die junge ikterische Patientin

Aurélie B. Leuenberger^a, dipl. Ärztin; PD Dr. med. Dr. phil. Christine Bernsmeier^b;
Prof. Dr. med. Roland Bingisser^a; Dr. med. Gregory Mansella^a

Universitätsspital Basel

^a Notfallzentrum; ^b Gastroenterologie und Hepatologie

Fallbeschreibung

Eine 19-jährige Patientin stellte sich im Notfallzentrum vor wegen seit einer Woche andauernder rechtsseitiger Oberbauchschmerzen, verbunden mit Nausea und Ikterus. Der Stuhlgang sei unauffällig, der Urin jedoch seit vier Tagen braun verfärbt. Zwei Tage zuvor habe sie eine Temperatur von 38 °C gemessen. Als Analgetikum habe sie Paracetamol (maximal 2 g/d) für zwei Tage eingenommen, dies jedoch wegen fehlender Wirkung wieder sistiert. Bis anhin sei sie gesund gewesen, an frühere Laborkontrollen könne sie sich nicht erinnern. Schwangerschaft, relevante Reiseanamnese sowie regelmässiger Alkohol- oder Drogenkonsum wurden verneint. Der Hepatitis-B-Impfstatus war unbekannt und die Familienanamnese negativ.

Bei Eintritt präsentierte sich die allseits orientierte Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Die Vitalzeichen waren unauffällig. Im Status zeigten sich ein Skleren- und Hautikterus sowie eine Druckdolenz im rechten Oberbauch.

Auffallend im Eintrittslabor (Tab. 1) war das gleichzeitige Vorhandensein einer Bizytopenie (Anämie und Thrombozytopenie), Koagulopathie und Hepatopathie.

Frage 1: Was gehört nicht zu den unmittelbar nächsten diagnostischen Schritten?

- Differentialblutbild und grosser Gerinnungsstatus
- Haptoglobin
- Coombs-Test
- Abdomensonographie
- Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP)

Das Differentialblutbild zeigte eine Retikulozytose und viele Targetzellen (kokardenförmige Erythrozyten), die unter anderem im Rahmen einer hämolytischen Anämie zu finden sind. Passend dazu fand sich ein vermindertes Haptoglobin (<0,05 g/l, Norm 0,3–2 g/l), so dass bei negativem Coombs-Test eine Coombs-negative hämolytische Anämie bestand. Im Gerinnungsstatus waren die Faktoren II (25%), V (45%) und VII (8%) vermindert (Norm jeweils 70–120%) bei normwertigem Fibrinogen. In Zusammenschau mit der Hepatopathie und Hypalbuminämie wurde ursächlich am ehesten von

einer akuten Leberinsuffizienz ausgegangen («acute liver failure», ALF) und nicht von einer disseminierten intravasalen Gerinnung. Bei ikterischer Hepatopathie erfolgte als primäre Bildgebung eine Sonographie zur Beurteilung der Gallenwege, Lebermorphologie sowie Lebergefässe. Hier zeigte sich perihepatisch Aszites und eine Splenomegalie (15 cm) bei sonst unauffälliger Sonographie. Eine MRCP wird erst in zweiter Linie empfohlen unter anderem bei sonographischem Nachweis von erweiterten Gallenwegen und vermuteter Galleabflussstörung durch beispielsweise einen Gallenstein oder Tumor. Die Thrombopenie wurde auf die Splenomegalie zurückgeführt. Aufgrund der bisherigen Befunde wurde bei unserer Patientin ein Kausalzusammenhang zwischen der Coombs-negativen hämolytischen Anämie und Hepatopathie vermutet.

Tabelle 1: Laborbefunde bei Eintritt.

Hämatologie		Normwerte	
Hämoglobin	80 g/l ↓	120–160 g/l	
MCV	90 fl	79–95 fl	
MCHC	330 g/l	320–360 g/l	
Leukozyten	9 G/l	3,5–10 G/l	
Thrombozyten	90 G/l ↓	150–450 G/l	
Gerinnung			
INR	2,4 ↑	<1,3	
Quick	26% ↓	70–120%	
Chemie			
Natrium	138 mmol/l	135–145 mmol/l	
Kalium	3,7 mmol/l	3,6–4,8 mmol/l	
Kreatinin	60 µmol/l	40–80 µmol/l	
Harnstoff	4,2 mmol/l	2,6–6,7 mmol/l	
Glukose	4,8 mmol/l	4,3–6,4 mmol/l	
CRP	9 mg/l	<10 mg/l	
LDH	370 U/l ↑	135–214 U/l	
Lactat	1,6 mmol/l	0,5–2,2 mmol/l	
Albumin	24 g/l ↓	35–52 g/l	
Bilirubin	270 µmol/l ↑	<15 µmol/l	
ASAT	170 U/l ↑	11–34 U/l	
ALAT	60 U/l ↑	8–41 U/l	
γGT	300 U/l ↑	6–40 U/l	
Alkalische Phosphatase	60 U/l	45–87 U/l	
Pankreas-Amylase	36 U/l	13–53 U/l	



Aurélie B. Leuenberger

Frage 2: Bei welcher Krankheit findet man typischerweise kein ALF mit gleichzeitiger hämolytischer Anämie?

- a) HELLP-Syndrom
- b) Malaria
- c) Autoimmunhepatitis
- d) Akute virale Hepatitis
- e) Morbus Wilson (M. Wilson)

Das HELLP-Syndrom ist charakterisiert durch die Trias «hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count». Für die nicht schwangere Patientin wurde diese Differentialdiagnose verworfen. Bei einer schweren Malaria können eine Coombs-negative hämolytische Krise und ein ALF auftreten. Eine Malariatestung wurde bei fehlender Reiseanamnese nicht durchgeführt. Bei einer Autoimmunhepatitis kann sehr selten eine Coombs-negative als auch Coombs-positive hämolytische Anämie auftreten. Bei viraler Hepatitis ist eine hämolytische Anämie nicht typisch, in sehr seltenen Fällen wurde eine aplastische Anämie beschrieben. Bei unserer Patientin ergaben sich serologisch keine Hinweise auf eine Autoimmunhepatitis (die Autoantikörper [Ak] antinukleär [ANA], «anti-smooth muscle» [SMA] und «anti-liver-kidney microsomal» [LKM1] waren negativ). Ebenso gab es keine Anhaltspunkte für eine Autoimmunerkrankung der Gallenwege (anti-Mitochondrien [AMA-M2] und anti-neutrophile cytoplasmatisch [ANCA] negativ) oder

akute virale Hepatitis (HAV Ak positiv [>60 IU/l], HAV IgM negativ, entsprechend eines Status nach Hepatitis-A-Infektion oder -Impfung; HBs-Antigen (Hbs Ag) und HBc Ak negativ, HCV Ak negativ, HEV Ak negativ). Bei M. Wilson kann ein ALF mit gleichzeitiger Coombs-negativer hämolytischer Anämie auftreten.

Frage 3: Welche Abklärungen dienen nicht der Diagnosestellung bei Verdacht auf M. Wilson?

- a) Coeruloplasmin im Serum und Kupfer im Urin
- b) Spaltlampenuntersuchung
- c) Leberbiopsie
- d) Genetische Testung
- e) MR-tomographische Kupferbestimmung in der Leber

Die Diagnosestellung erfolgt durch die Kombination verschiedener Untersuchungen (klinisch, laborchemisch, histologisch, genetisch), wobei die MR-tomographische Kupferbestimmung der Leber nicht dazu gehört. Im ersten Schritt sollten die Bestimmung des Coeruloplasmins im Serum (erniedrigt in 85–90% der Fälle) sowie der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Urin erfolgen (>100 $\mu\text{g}/24$ h suggestiv für M. Wilson). Bei pathologischem Befund sollten ergänzend eine Spaltlampenuntersuchung zur Suche eines Kayser-Fleischer-Kornealarings und eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Mittels Spezialfärbungen kann die hepatische Kupferansammlung nachgewiesen und photometrisch der Kupfergehalt bestimmt werden.

Tabelle 2: Leipzig-Score, adaptiert nach [1].

Kayser-Fleischer-Kornealring	Pkt.	Coombs-negative hämolytische Anämie	Pkt.
Vorhanden	2	Vorhanden	1
Fehlend	0	Fehlend	0
Neurologische Symptome oder cMRT-Befund*	Pkt.	Coeruloplasmin im Serum	Pkt.
Schwer	2	Normal ($>0,2$ g/l)	0
Mild	1	0,1–0,2 g/l	1
Fehlend	0	$<0,1$ g/l	2
Kupfergehalt im Lebertrockenbiopsat	Pkt.	24-Stunden-Kupferurin	Pkt.
>250 $\mu\text{g/g}$	2	Normal	0
>50 und <250 $\mu\text{g/g}$	1	100–200 $\mu\text{g/d}$	1
Normal (<50 $\mu\text{g/g}$)	–1	>200 $\mu\text{g/d}$	2
Rhodaminpositive Granula (falls keine hepatische Kupfermessung möglich)	1	Normal, aber Anstieg >5 -fach oberer Normwert nach D-Penicillamin-Gabe**	2
ATP7B-Mutationsanalyse	Pkt.		
Mutation auf beiden Chromosomen	4		
Mutation auf einem Chromosom	1		
Keine Mutation	0		
Totalscore		Beurteilung	
≥ 4 Punkte		Diagnose hochwahrscheinlich	
2–3 Punkte		Diagnose möglich, weitere Tests notwendig	
< 2 Punkte		Diagnose unwahrscheinlich	

* Hyperintensität (in T2) in Basalganglien, Thalamus und Hirnstamm (Tectum und zentraler Pons).

** D-Penicillamin-Belastungstest (nur für pädiatrisches Kollektiv gut validiert).

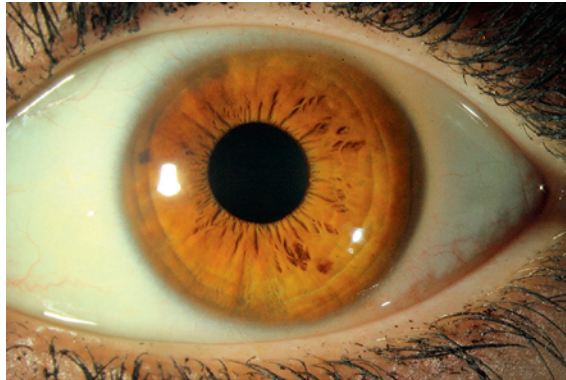


Abbildung 1: Kayser-Fleischer-Kornealring (goldbraun-grüne Verfärbung des Kornealrandes durch Kupferablagerung auf der kornealen Descemet-Membran am Rand der Iris (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. med. S. Rothenbühler, Augenklinik, Universitätsspital Basel).

Werte $\geq 250 \mu\text{g/g}$ Trockengewicht sprechen für das Vorhandensein eines M. Wilson, Werte $< 50 \mu\text{g/g}$ schliessen ihn aus. Bei Werten zwischen 50 und 250 $\mu\text{g/g}$ sollte ergänzend eine genetische Testung durchgeführt werden [1, 2]. Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für die Diagnose M. Wilson in weniger eindeutigen Fällen wurde der Leipzig-Score entwickelt (Tab. 2). Bei unserer Patientin war das Coeruloplasmin mit 0,18 g/l leicht erniedrigt (Norm 0,2–0,6 g/l). Das Kupfer im Urin konnte bei Anurie nicht bestimmt werden. In der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich eine diskrete zirkuläre bräunliche Verfärbung der limbalen Hornhautrückseite, vereinbar mit einem Kayser-Fleischer-Kornealring (Abb. 1). Die Leberbiopsie zeigte eine chronische Hepatitis mit schwerer Aktivität und unvollständigem zirrhotischem Umbau. In der Sonderfärbung mit Rhodamin konnte eine Kupferakkumulation nachgewiesen werden (Abb. 2A–C) mit einem hepatischen Kupfergehalt von 543 $\mu\text{g/g}$ (Norm 10–35 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht). In Zusammenschau aller bisherigen Befunde (vermindertes Coeruloplasmin, Kayser-Fleischer-Kornealring und hoher hepatischer

Kupfergehalt) wurde die Verdachtsdiagnose eines M. Wilson bestätigt.

Frage 4: Welches Organ ist bei einem M. Wilson nicht betroffen?

- a) Lunge
- b) Nieren
- c) Herz
- d) Haut
- e) Gehirn

Da die Leber und das Gehirn am häufigsten von der vermehrten Kupferablagerung betroffen sind, stehen hepatische, neurologische und psychiatrische Symptome im Vordergrund. Tabelle 3 fasst die diversen klinischen Manifestationen zusammen. Eine pulmonale Beteiligung wurde bis anhin nicht beschrieben.

Frage 5: Welche Aussage trifft nicht zu?

- a) Kupferchelatbildner sowie Zink gelten als Medikamente der Wahl.
- b) Unter medikamentöser Therapie mit Kupferchelatbildner haben die Patienten eine gute Langzeitprognose.
- c) Kupferfreie Ernährung ist essentieller Bestandteil der Therapie.
- d) Die Lebertransplantation ist bis heute die einzige kurative Therapie.
- e) Ein Familienscreening des an M. Wilson erkrankten Patienten wird empfohlen.

Die Therapie besteht in der frühzeitigen und lebenslangen Einnahme von Kupferchelatbildner (D-Penicillamin oder Trientine) sowie Zink, worunter bei frühzeitiger Diagnosestellung und Therapie in der Regel eine normale Lebenserwartung besteht. Die Chelatbildner binden das in Organen abgelagerte Kupfer und scheiden es als Kupferkomplex renal aus. Zink reduziert die enterale Kupferaufnahme. Ziel ist primär die Entfernung des überschüssigen akkumulierten Kupfers und sekundär das Verhindern einer erneuten Akkumulation. Ohne Therapie ist die Erkrankung letal. Insbesondere zu Beginn der Therapie sollten kupferfrei-

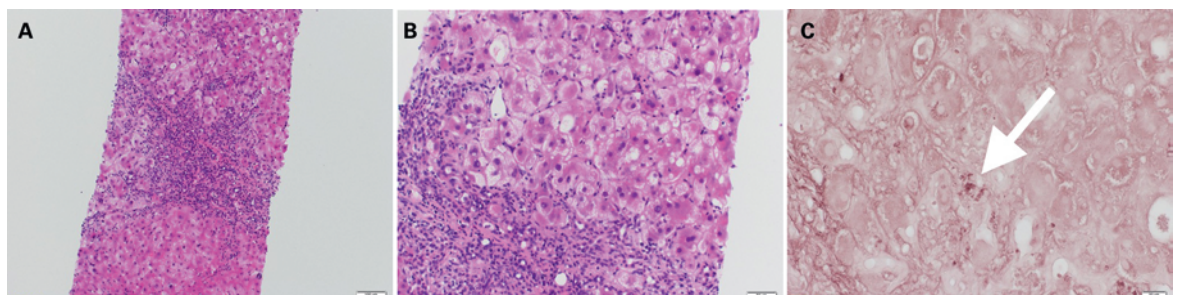


Abbildung 2: Histologie der Leberbiopsie. **A, B** Die Hämatoxylin- und Eosin-Färbungen (100-fache Vergrößerung und 200-fache Vergrößerung) zeigen lympho-plasmazelluläre Entzündungsinfiltrate in Portalfeldern mit «Grenzzone Hepatitis» und die **C** Orcein-Färbung (400-fache Vergrößerung) zeigt eine Kupferakkumulation in vereinzelt Hepatozyten und Makrophagen. (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. L. Terracciano, Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel).

Tabelle 3: Klinische Manifestationen des Morbus Wilson, zusammengestellt aus [1–5].

Organsystem	Symptome
Leber	<i>Häufig:</i> asymptomatische Transaminasenerhöhung, Steatosis hepatis, akute Hepatitis, chronisch-aktive Hepatitis mit progressiver Fibrose, Leberzirrhose <i>Selten:</i> fulminantes Leberversagen
Nervensystem	<i>Häufig:</i> Tremor, Dystonie, Choreoathetose, Parkinsonismus, Dysarthrie, Hypersalivation, Dysgraphie, Konzentrationsstörungen, kognitive Störung, Wesensveränderungen, Persönlichkeitsstörung, Angstzustände, Depression, Psychose, Halluzinationen <i>Selten:</i> Dysphagie, Ataxie, epileptische Anfälle, Katatonie, Schlafstörungen, bei Leberversagen: Enzephalopathie
Augen	<i>Häufig:</i> Kayser-Fleischer-Kornealring (bei isoliert hepatischem Befall in bis zu 50%, bei neurologischem Befall in bis zu 90% der Fälle nachweisbar), Sonnenblumenkatarakt
Hämatologisch	<i>Häufig:</i> Splenomegalie <i>Selten:</i> Leukopenie, Thrombozytopenie <i>Häufig (bei Leberversagen):</i> Coombs-negative Hämolyse, Koagulopathie
Bewegungsapparat	<i>Häufig:</i> Osteoporose/Osteomalazie, Arthritis/Arthralgie, degenerative Wirbelsäulenveränderungen <i>Selten:</i> Myopathie
Endokrinologisch	<i>Häufig:</i> Amenorrhö, ovarielle/testikuläre Dysfunktion, Infertilität, Abort <i>Selten:</i> Hypoparathyreoidismus, Gigantismus
Nieren	<i>Selten:</i> Aminoacidurie, Nephrolithiasis, Fanconi-Syndrom (proximale tubuläre Azidose)
Herz	<i>Selten:</i> Arrhythmien, Kardiomyopathie
Magen-Darm-Trakt	<i>Selten:</i> Pankreatitis, Cholelithiasis
Haut	<i>Selten:</i> Lunulae, Acanthosis nigrans, Hyperpigmentierung

che Nahrungsmittel (Schalentiere, Nüsse, Kakao, Pilze oder Innereien) vermieden werden, aber eine kupferfreie Ernährung ist nicht notwendig und praktisch auch nicht durchführbar [2, 3]. Die Indikation zur Lebertransplantation besteht bei ALF sowie bei terminaler Leberzirrhose. Da durch die Lebertransplantation der genetisch bedingte Defekt des Kupfertransportproteins in den Hepatozyten aufgehoben ist, gilt der Patient als geheilt [3]. Da bei Geschwistern eines an M. Wilson erkrankten Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 1:4 und bei Kindern 1:200 besteht ebenfalls zu erkranken, wird ein genetisches Familienscreening zur frühzeitigen Therapieeinleitung von noch präsymptomatischen Patienten empfohlen [2, 4]. Aufgrund des ALF wurde unsere Patientin ins nächste Lebertransplantationszentrum verlegt, wo bei zunehmender hepatischer Enzephalopathie, Koagulopathie und dialysepflichtigem Nierenversagen vier Tage später die

Lebertransplantation erfolgte. Der postoperative Verlauf gestaltete sich erfreulich mit vollständiger Normalisierung der Leber- und Nierenfunktion.

Diskussion

Der M. Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung mit einer Inzidenz von 1:30 000. Durch das mutierte Gen *ATP7B* wird die Funktion des hauptsächlich hepatischen Kupfertransportproteins *ATP7B* gestört, woraus eine reduzierte biliäre Kupferausscheidung und eine reduzierte Kupferbindung an Coeruloplasmin resultiert [3]. Das mit der Nahrung täglich aufgenommene Kupfer (1–2 mg/d) wird in der Folge intrahepatisch angesammelt und führt zum Untergang der Hepatozyten mit Freisetzung von ungebundenem, sogenanntem freiem Kupfer, in die Blutbahn. Auf diesem Weg erfolgt die Kupferablagerung in weiteren Organen mit daraus resultierenden Funktionsstörungen [1, 2]. Die Coombs-negative hämolytische Anämie kommt durch den toxischen Effekt des freien Kupfers auf die Erythrozyten zustande [3].

Als Sonderfall gilt die Diagnosestellung des M. Wilson bei ALF, da hier die klassischen diagnostischen Laborparameter unter Umständen nicht verwertbar sind: Coeruloplasmin kann falsch normal/erhöht sein und die Kupferausscheidung im Urin bei gleichzeitigem Nierenversagen nicht angewendet werden [1]. Des Weiteren können beim ALF bestimmte Laborveränderungen bereits diagnostische Hinweise auf das Vorliegen eines M. Wilson geben. So finden sich wie bei unserer Patientin häufig eine gleichzeitige Coombs-negative hämolytische Anämie, eine im Vergleich zur Hyperbilirubinämie deutlich tiefere alkalische Phosphatase (alkalische Phosphatase:Gesamtbilirubin <4) und ein hoher De-Ritis-Quotient (ASAT:ALAT) >2,2 [1–3]. Obwohl der M. Wilson mit rund 5% insgesamt betrachtet eine seltene Ursache für ein ALF ist, tritt es jedoch umgekehrt bei Patienten mit M. Wilson in bis zu 10% der Fälle auf. Der M. Wilson sollte daher bei jedem ALF differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2020.08389>.

Korrespondenz:
Aurélie B. Leuenberger,
dipl. Ärztin
Universitätsspital Basel
Petersgraben 2
CH-4031 Basel
[aurelie.leuenberger\[at\]usb.ch](mailto:aurelie.leuenberger[at]usb.ch)

Antworten:

Frage 1: e; Frage 2: d; Frage 3: e; Frage 4: a; Frage 5: c.