

Hereditärer alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Klinik und Genetik

Der α 1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Er manifestiert sich vor allem in der Lunge in Form von chronischer Bronchitis bzw. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Lungenemphysem, sowie in der Leber mit der Entstehung des neonatalen hepatischen Syndroms, einer Hepatitis, einer Leberzirrhose oder sogar eines hepatozellulären Karzinoms. Die Prävalenz des hereditären AAT-Mangels in der mitteleuropäischen Bevölkerung beträgt 0,01-0,02 %. Schätzungsweise ist ein Drittel der Betroffenen manifest erkrankt. Bei etwa 2 % aller Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung besteht ursächlich ein AAT-Mangel. Die frühzeitige Erkennung ist entscheidend zur Einleitung präventiver und therapeutischer Maßnahmen. Rauchen stellt ein wesentlicher Risikofaktor für die pulmonale Beteiligung bei Patienten mit AAT-Mangel dar.

Ursache für den hereditären AAT-Mangel ist ein Defekt im SERPINA1-Gen (α 1-Antitrypsin-Gen). Das normale Wildtyp-Allel wird als PiM gekennzeichnet. Mutationen im α 1-Antitrypsin-Gen bewirken eine verminderte oder fehlerhafte Synthese und Freisetzung von α 1-Antitrypsin-Proteinmolekülen. Mittlerweile sind mehr als 100 genetische Varianten identifiziert. Die häufigsten Defektallele sind PiS und PiZ.

Labordiagnostik

In der Serumweiß-Elektrophorese wandert das α 1-Antitrypsin in der α 1-Globulinfraktion, die bei AAT-Mangel stark vermindert sein oder fehlen kann. Unauffällige Elektrophorese-Befunde schließen einen AAT-Mangel jedoch nicht aus, so dass dieses Verfahren nicht zum Screening geeignet ist. Bei auffälliger Serumprotein-Elektrophorese bzw. entsprechendem klinischen Verdacht ist zunächst die quantitative Bestimmung von α 1-Antitrypsin im Serum erforderlich. Da AAT als Akutphase-Protein bei Entzündungsreaktionen ansteigt und ein Mangel maskiert werden kann, sollte zeitgleich der CRP-Wert gemessen werden. Stark verminderte bis fehlende Konzentrationen von α 1-Antitrypsin weisen auf einen homozygoten Mangeltyp hin. Bei heterozygoten Trägern von Mangelallelen werden meist Konzentrationen im unteren Normalbereich gemessen. Die Bestimmung des AAT-Spiegels ist daher zur Identifizierung heterozygoter Merkmalsträger ungeeignet. **Erniedrigte oder im unteren Normbereich liegende AAT-Spiegel bedürfen der weiteren Abklärung mittels der AAT-Genotypisierung oder der AAT-Phänotypisierung.**

Der Phänotyp wird klassisch anhand der Wanderungsgeschwindigkeit der unterschiedlichen (auch seltenen) Varianten mittels isoelektrischer Fokussierung (IEF) ermittelt, deren Durchführung und Interpretation arbeitsintensiv ist und viel Erfahrung verlangt.

Die molekulargenetische Analyse (α 1-Antitrypsin-Genotypisierung) ist einzig beweisend für den AAT-Mangel. Sie erfasst die zwei wichtigsten Defizientallele im α 1-Antitrypsin-Gen und unterscheidet eindeutig zwischen hetero- und homozygotem Status. Sie ersetzt in zunehmendem Maße die Phänotypisierung.

Literatur:

- Schmid-Scherzer K, Kneussl M. Alpha-1 Antitrypsinmangel, Wien Klin Wochenschr Educ 2011;6:23-34
- Schroth S, Bals R. α 1-Antitrypsin-Mangel in der COPD- und Emphysementstehung, Pneumologie 2010;7:49-58
- Köhnlein T, Rifai K. α 1-Antitrypsin-Mangel, Internist 2010;51:269-276
- Schwerk N, Kardorff. R. α 1-Antitrypsin-Mangel aus pädiatrischer Sicht, Pneumologie 2010;7:365-369

LaborInfo 196.2, Stand: 01/2016

Genotyp	α 1-Antitrypsin-Konzentration in % des Normwertes
PiMM	100
PiMS	70-90
PiMZ	55-60
PiSS	50-60
PiSZ	< 40
PiZZ	10-20

Indikationen zum Ausschluss eines AAT-Mangels:

- positive Familienanamnese
- Icterus prolongatus des Neugeborenen
- neonatale oder (früh)kindliche Hepatitis
- COPD insbesondere bei jüngeren (< 50 Jahre) oder nicht rauchenden Patienten
- frühe Entwicklung eines Lungenemphysems
- unklare Lebererkrankung
- nekrotisierende Pannikulitis
- c-ANCA- bzw. Proteinase-3-positive Vaskulitis

Material

- α 1-Antitrypsin-Konzentration** (Serum)
- AAT-Genotypisierung** (EDTA-Blut und Einwilligung nach GenDG)
- AAT-Phänotypisierung** (Serum und Einwilligung nach GenDG)