

# Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

## Erhöhtes Risiko für Lunge und Leber

### Ätiologie

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel) ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit, bedingt durch eine Mutation auf dem SERPINA1-Gen (Serin-Protease-Inhibitor Serpin A1-Gen). Zu den häufigsten AAT-Mangelallelen gehören PiZ und PiS, wobei homozygote PiZZ-Träger das höchste Risiko einer klinischen Manifestation aufweisen.

Die Mutation bewirkt eine verminderte und/oder fehlerhafte Sekretion des Alpha-1-Antitrypsins in den Hepatozyten. Bei einer dauerhaft erniedrigten Serumkonzentration kann es zu einer pulmonalen und hepatischen Beteiligung kommen.

### Epidemiologie

Die Prävalenz des homozygoten Alpha-1-Antitrypsinmangels wird europaweit mit 0,01–0,02 % angegeben. In Deutschland wird die Anzahl der homozygot Betroffenen auf etwa 24 von 100.000 Personen ge-

### Das Wichtigste auf einen Blick

Die durch eine Mutation bedingte Erniedrigung des AAT kann zu schweren Schädigungen von Lunge und Leber bis hin zu chronisch-aktiver Hepatitis und Leberzirrhose führen. Die rechtzeitige und vollständige Diagnose ist von großer Bedeutung, da mit einer frühzeitig begonnenen medikamentösen Therapie sowie Rauchverzicht die Lungenfunktion stabilisiert und die Prognose begünstigt werden kann.

schätzt. Der AAT-Mangel wird somit als sogenannte seltene angeborene Erkrankung eingestuft. Innerhalb der weißen Bevölkerung mit europäischer Abstammung handelt es sich aber tatsächlich um eine der häufigsten hereditären Stoffwechselerkrankungen. Oftmals wird der AAT-Mangel jedoch gar nicht oder erst Jahre nach dem Auftreten erster Beschwerden diagnostiziert. Grund hierfür ist die zum Teil fehlende, zum Teil polymorphe Symptomatik der Patienten.

### Bei welchen Patienten sollte ein AAT-Mangel ausgeschlossen werden?

- Junge Patienten mit Lungenemphysem
- Patienten mit chronischer Lungenerkrankung
- Verwandte von Patienten mit AAT-Mangel
- Patienten mit neonatalem hepatischem Syndrom
- Patienten mit Leberzirrhose unklarer Genese

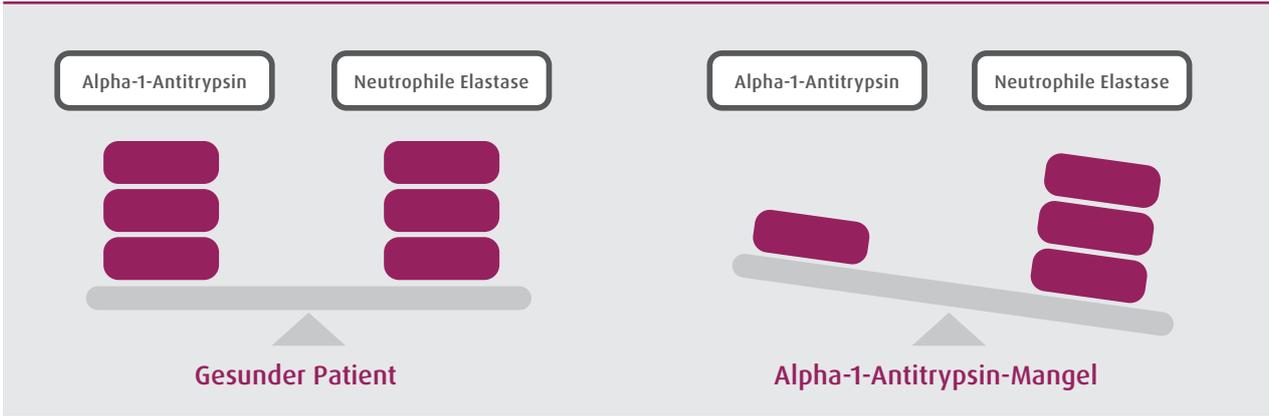
### Klinik

Durch den großflächigen Kontakt mit der Atemluft spielen sich in der Lunge ständig zahlreiche zelluläre Abwehrvorgänge ab, in deren Rahmen die neutrophilen Granulozyten hochaktive proteolytische Enzyme freisetzen. Zu den bedeutendsten Proteasen zählt die neutrophile Elastase, welche eingeatmete Schadstoffe, Keime sowie abgestorbenes Gewebe zersetzt. Ist

### Lebenszeitrisiko nach Genotyp [9]

Genotyp	Europaweite Prävalenz (%)	Serum-Konzentration (g/L)	Risiko für pulmonale Beteiligung	Risiko für hepatische Beteiligung
PiMM*	91,1	1,02–2,54	nicht erhöht	nicht erhöht
PiMS	6,6	0,86–2,18	nicht erhöht	nicht erhöht
PiMZ	1,9	0,62–1,51	leicht erhöht	leicht erhöht
PiSS	0,3	0,43–1,54	leicht erhöht	nicht erhöht
PiSZ	0,1	0,33–1,08	erhöht	leicht erhöht
PiZZ	0,01–0,02	≤0,29–0,52	hoch	hoch

\* MM = Wildtyp



die AAT-Serumkonzentration dauerhaft erniedrigt, können die Proteasen nicht ausreichend neutralisiert werden und greifen auch gesundes Lungengewebe an. Es kommt zu einer Zerstörung der Alveolen mit schwerer Lungenschädigung in Form einer chronisch-obstruktiven Bronchitis und Lungenemphysem. Erste pulmonale Symptome wie Husten, Auswurf, Belastungs- sowie Ruhedyspnoe manifestieren sich typischerweise zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.

**Klinik im Überblick**

**Pulmonale Beteiligung**

- Lungenemphysem
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

**Hepatische Beteiligung**

- Cholestatischer Ikterus
- Chronisch-aktive Hepatitis
- Hepatomegalie
- Leberzirrhose
- HCC

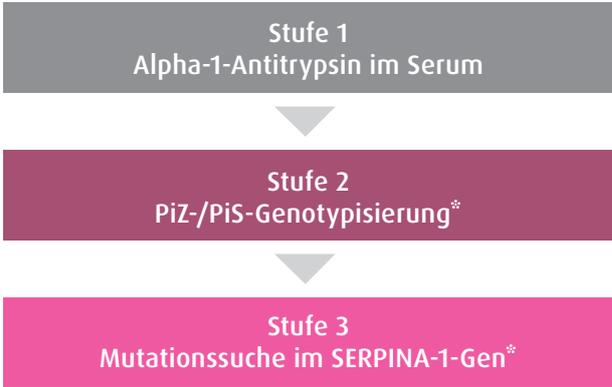
**Weitere Manifestationsmöglichkeiten**

- c-ANCA-positive Vaskulitis
- Nekrotisierende Pannikulitis

Zudem kommt es durch die fehlerhafte Synthese und Sekretion von Alpha-1-Antitrypsin zu einer Akkumulation in den Hepatozyten. Die Retention des defekten Enzyms in der Leber bedingt eine chronisch-aktive Hepatitis und führt langfristig zur Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Hier werden zwei Altersgruppen unterschieden: Säuglinge und Kleinkinder – wobei ca. 2-3% eine transplantationspflichtige bzw. letale Leberzirrhose entwickeln –, sowie Patienten ab dem 40. Lebensjahr – hier zeigen etwa 10-20% eine Leberbeteiligung.

**Labordiagnostik**

Die vollständige Diagnostik des AAT-Mangels ist mehrstufig und umfasst verschiedene Labormethoden. An erster Stelle steht die Bestimmung der AAT-Serumkonzentration, wobei zu beachten ist, dass es sich bei Alpha-1-Antitrypsin um ein Akute-Phase-Protein handelt. Auch bei einem eigentlichen Mangelsyndrom können somit, beispielsweise im Rahmen einer Infektion, erhöhte AAT-Werte gemessen werden. Deshalb empfiehlt sich die zeitgleiche CRP-Bestimmung. Bei erniedrigter AAT-Serumkonzentration gilt die Phänotypisierung mittels isoelektrischer Fokussierung nach den Empfehlungen der American Thoracic Society und der European Respiratory Society von 2003 immer noch als Goldstandard, wird jedoch in zunehmendem Maße von der Genotypisierung abgelöst. Zunächst wird dabei nach den häufigsten AAT-Mangel-Allelen PiZ und PiS gesucht, in einem zweiten Schritt folgt gegebenenfalls die Komplettssequenzierung des SERPINA1-Gens zum Nachweis seltener Pi-Mangelvarianten. Für die Molekulargenetik wird die schriftliche Einwilligung des Patienten gemäß Gendiagnostikgesetz benötigt.



\* Schriftliche Einwilligung gemäß GenDG erforderlich

**Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung**

<b>Probenmaterial</b>	1 ml Serum, 3 ml EDTA				
<b>Probentransport</b>	Standardtransport				
<b>Methode</b>	Nephelometrie, Turbidimetrie, PCR-ASO-Hybridisierung				
	<b>EBM</b>		<b>GOÄ</b>	<b>1-fach</b>	<b>1,15-fach</b>
<b>Alpha-1-Antitrypsin</b>	32438	€ 10,70	3739	€ 10,49	€ 12,06
<b>C-reaktives Protein (CRP)</b>	32460	€ 4,90	3741	€ 11,66	€ 13,41
<b>Alpha-1-Antitrypsin Genotypisierung*</b>	2 x 11521, 1 x 11301 -	€ 67,42	1 x 3920, 1 x 3922, 2 x 3924 -	€ 116,58	€ 134,06

\* Schriftliche Einwilligung zur humangenetischen Untersuchung gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) erforderlich.

**Therapie**

Das Therapiekonzept des AAT-Mangels deckt sich weitestgehend mit dem der chronisch-obstruktiven Bronchitis. Bei zeitgerechter Diagnosestellung kann durch eine medikamentöse COPD-Behandlung sowie Rauchverzicht eine Stabilisation der Lungenfunktion erreicht werden. Bei schwerem AAT-Mangel wird der pulmonale Krankheitsverlauf durch eine Substitutions-therapie verlangsamt. Im Endstadium der Erkrankung kann eine Lungen- oder Lebertransplantation notwendig sein.

Autor: Dr. Maren Werner, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Lascano JE et al.: The important role of primary care providers in the detection of alpha-1 antitrypsin deficiency, Postgrad Med. 2017 Nov; 129 (8): 889–895.
2. Stoller JK et al.: Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD, Cleve Clin J Med. 2016 Jul; 83 (7): 507–14.
3. Greulich T et al.: Seltene Lungenerkrankungen, 2016/02, pp 369–383
4. Alpha-1-Antitrypsinmangel: Erstmals Nutzenbeleg für eine Substitutionstherapie, Dtsch Arztebl 2016; 113 (13): A-620.
5. Ricci KS et al.: A Case in Point: When Extended Genotyping of  $\alpha$ -1 Antitrypsin (SERPINA1) is Indicated, Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015 Nov-Dec; 23 (10): 744.
6. Luisetti M.: Diagnosis and management of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency, Breathe 2007/04, pp 38–46.
7. Stoller JK et al.: Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, GeneReviews®, 2006/10.
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency, Am J Respir Crit Care Med. 2003 Oct 1; 168 (7): 818–900.
9. Stoller JK, Lacbawan FL, Aboussouan LS: Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: GeneReviews®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA) 1. Januar 1993.

Stand: September/2018

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Fachärzte für Laboratoriumsmedizin**  
**Abteilung für Immunologie**  
**und Molekularbiologie**  
 E-Mail: [info@labor-gaertner.de](mailto:info@labor-gaertner.de)  
 Telefon: +49 751 502-0