

## Hereditärer alpha-1-Antitrypsin-Mangel

### Klinik und Genetik

Der  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel) wird autosomal rezessiv vererbt und 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 beträgt 1:2000 in Deutschland. 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 ( $\alpha$ 1-Antitrypsin-Gen). Das normale Wildtyp-Allel wird als PiM gekennzeichnet. Mutationen im  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Gen bewirken eine verminderte oder fehlerhafte Synthese und Freisetzung von  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Proteinmolekülen. Mittlerweile sind mehr als 150 genetische Varianten identifiziert. Die häufigsten Defektallele sind PiS und PiZ.

### Labordiagnostik

In der Serumeiweiß-Elektrophorese wandert das  $\alpha$ 1-Antitrypsin in der  $\alpha$ 1-Globulinfraktion, die bei AAT-Mangel stark vermindert sein kann. Unauffällige Elektrophorese-Befunde schließen einen AAT-Mangel jedoch nicht aus, so dass dieses Verfahren nicht zum Screening geeignet ist. Bei auffälliger Serumeiweiß-Elektrophorese bzw. entsprechendem klinischen Verdacht ist zunächst die quantitative Bestimmung von  $\alpha$ 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  $\alpha$ 1-Antitrypsin weisen auf einen homozygoten Mangeltyp hin. Bei heterozygoten Trägern von Mangelallelen werden meist Konzentrationen im unteren Referenzbereich 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 ( $\alpha$ 1-Antitrypsin-Genotypisierung) ist einzig beweisend für den AAT-Mangel. Sie erfasst die zwei wichtigsten Defizientallele (PiS und PiZ) im SERPINA1-Gen und unterscheidet eindeutig zwischen hetero- und homozygotem Status.

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

### Indikationen zum Ausschluss eines AAT-Mangels:

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

### Material:

- $\alpha$ 1-Antitrypsin-Konzentration (Serum)
- AAT-Genotypisierung ggf. SERPINA1-Gensequenzierung (EDTA-Blut und Einwilligung nach GenDG)
- AAT-Phänotypisierung (Serum)

Sie ersetzt in zunehmendem Maße die Phänotypisierung. Die SERPINA1-Gensequenzierung zum Nachweis seltener Mutationen ist denjenigen Fällen vorbehalten, bei welchen der Serumspiegel niedrig ist und dieser Befund nicht durch die Untersuchung der zwei häufigsten Defizienzallele erklärt werden kann.

**Literatur:**

1. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2006 Oct 27 [Updated 2023 Jun 1]. GeneReviews® University of Washington, Seattle; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>
2. Katzer D, Briem-Richter A, Weigert A et al. Update Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Monatsschr Kinderheilkd (2022); <https://doi.org/10.1007/s00112-022-01549-x>
3. Greulich T, Fährndrich S, Clarenbach C et al. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) – Ein Expertenstatement [Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD) - D-A-CH-Expert Statement]. Pneumologie. 2020 Jul;74(7):436-442.