



Molekulargenetische Diagnostik

α -1 Antitrypsinmangel (Lungen- bzw. Leber-Erkrankung)

Kausales Gen :

α -1 Antitrypsin -Gen (Hauptmutationen Pi-S und Pi-Z)

Indikationen :

Verdacht auf genetisch bedingten α -1 Antitrypsin - Mangel

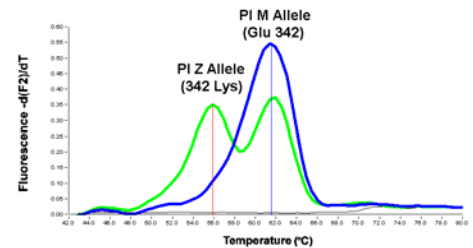
Abklärung eines Lungenemphysems, Atembeschwerden vor dem 45. Lebensjahr, Bronchiale Hyperreagibilität

Neugeborenenengelbsucht, Leberzirrhose

Anforderung : DNA-Diagnostik α -1 Antitrypsin -Gen (α -1 AT) bestehend aus α -1 AT Pi-S, Pi-Z

Untersuchungsmaterial : 2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung : 1 - 3 Arbeitstage.



Ziel der Untersuchung auf genetisch bedingten Mangel an α -1 Antitrypsin ist schnelle und klare Identifikation von Mutationsträgern. Finden sich Mutationen auf beiden Kopien des Gens (Homozygot Betroffene), so können diese frühzeitig ihre Therapie beginnen und ihre Lebensweise entsprechend gestalten. Heterozygot Betroffenen, die eine Mutation in nur einer Kopie tragen und nicht klinisch erkranken, kann diese Information im Sinne der Familienplanung nützlich sein.

Pathophysiologie : Der genetisch bedingte α 1-Antitrypsinmangel (AAT- Mangel, Laurell-Eriksson-Syndrom) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Krankheiten in der europäischen Bevölkerung und kann zu Lungen- oder Lebererkrankungen führen. Ursächlich sind Mutationen im α 1-Antitrypsin-Gen auf Chromosom 14. α 1-Antitrypsin ist der wichtigste Proteinaseinhibitor im menschlichen Blutplasma und hemmt insbesondere die Leukozyten-Elastase, sowie eine Reihe anderer Proteasen. Es hat in den Lungenbläschen die Aufgabe, wandandauende Stoffe zu inaktivieren, die insbesondere bei Infekten aus Abwehrzellen des Körpers freigesetzt werden. Das normale Gleichgewicht zwischen den Proteasen und Antiproteasen geht durch den Mangel an α -1 Antitrypsin verloren. Eine wichtige zusätzliche Rolle spielt das Tabakrauchen: Inhaltsstoffe im Tabakrauch sind in der Lage, noch gering vorhandene Mengen an α -1 Antitrypsin zu inaktivieren.

Mutationstypen : Obwohl es mehr als 70 allelische Varianten von AAT gibt, sind es **im wesentlichen zwei Mutationen** die klinisch relevant werden. Die in Nordwesteuropa häufigste Variante **PiZ** besitzt einen Aminosäureaustausch von Glutaminsäure durch Lysin bei Codon 342, während die in Südeuropa häufigere Mutation **PiS** einen Austausch von Glutaminsäure durch Valin bei Codon 264 aufweist. Die Allele PiZ und PiS haben eine Frequenz von 1-2% resp. 2-4% bei Nordeuropäern. Daraus ergeben sich etwa 0,2% Homozygote. Der Genotyp PiMM ist mit >90% der häufigste („Wildtyp“) und zeigt normale Konzentrationen von AAT. **Die Genotypen PiZZ und PiSZ führen zu stark erniedrigten Serumkonzentrationen: PiZZ zu 10-15% und PiSZ zu 30-35% der Normalwerte.** PiSS Homozygote



zeigen etwa 80 % der Normalwerte. Heterozygote PiMZ und PiMS haben 40-60% der AAT Plasmawerte im Vergleich zum Wildtyp (100%).

Beschwerdebilder : Beim schweren **α -1 Antitrypsinmangel** können bereits **Neugeborene** erkranken. Hierbei handelt es sich um Störungen der Leber, bei denen sich das mutierte **α -1 Antitrypsin** in den Leberzellen aufstaut. Erstes Zeichen ist oft eine intensive **Neugeborenen gelbsucht**. Die Leberstörung (Zirrhose) kann so schwerwiegend sein, dass bereits im Kindesalter eine Lebertransplantation notwendig wird. **Sehr viel häufiger führt der schwere Mangel zu einer Lungenerkrankung im Erwachsenenalter**. Es kommt in Verbindung mit Zigarettenrauch zu einer irreversiblen Erweiterung der Lungenbläschen (Emphysem). Dabei findet sich als erstes Symptom Atemnot unter körperlicher Belastung. Häufig ist gleichzeitig eine chronische Bronchitis vorhanden, die zu Husten und Auswurf führt. Typisch ist auch eine ausgesprochene Empfindlichkeit der Atemwege auf unspezifische Reize wie Stäube, Dämpfe, Gerüche, Kälte und Infekte („Bronchiale Hyperreagibilität“).

Späte Klinische Diagnose : 80% der Personen mit Genotyp PiZZ entwickeln ein Lungenemphysem, etwa 20-50% eine Lebererkrankung. In Deutschland betrifft die schwere Form des α -1 Antitrypsin - Mangels etwa 8000 – 16000 Menschen; identifiziert sind jedoch nur gegen 1000. Beim überwiegenden Teil der Betroffenen ist die Erkrankung aber entweder nicht bekannt oder wird unter einer anderen Diagnose behandelt. Die für den Erwachsenen typische Erkrankung der Lunge erkennt man in den Frühstadien nur durch eine aufwendige Lungenfunktionsprüfung. Das Beschwerdebild wird lange Zeit nicht ernst genug genommen oder primär auf das Rauchen oder „Asthma“ zurückgeführt. Körperlicher Befund und Röntgenthoraxbild eines Patienten zu Beginn der Erkrankung sind kaum verändert und helfen bei der frühzeitigen Diagnose kaum. So dauert es nach Auftreten der ersten Beschwerden durchschnittlich etwa fünf Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt wird.

Molekulargenetische Diagnose : Die molekulargenetische Untersuchung des **α -1 Antitrypsin - Gens** ist eine sichere, eindeutige und kostengünstige Untersuchung. Sie ermöglicht eine echte Früherkennung, weil der genetische Defekt schon ab der Geburt (ja sogar vor der Geburt !) feststellbar ist. Auf jeden Fall sollte man bei allen Menschen mit Atembeschwerden, die bereits vor dem 45. Lebensjahr auftreten, an **α -1 Antitrypsin - Mangel** denken und diese Laboruntersuchung durchführen.

Behandlung : **Basis ist konsequenter Verzicht auf das Rauchen** und Vermeidung anderer Atemwegs-Schadstoffe. Atemwegsinfekte sind konsequent und sehr früh antibiotisch zu behandeln. Infektvorbeugung durch Impfung (Grippe, Pneumokokken) wird empfohlen. Die **medikamentöse Therapie** umfasst Präparate zur Weitung der Bronchien, lokal und systemisch angewandtes Kortison. Im Endstadium kommt es häufig zu einem Gewichtsverlust, weshalb Diätberatung, Steigerung der Kalorienzufuhr und Substitution von Vitaminen sinnvoll sind. **Ersatz** des fehlenden **α -1 Antitrypsin** durch Infusion, **Sauerstofflangzeittherapie** und **Lungentransplantation** sind weitere Optionen.

Aktuelle Informationen und Links zu Selbsthilfegruppen : <http://www.alpha-1-register.de> .

Methode :

DNA-Extraktion, Nachweis der α -1 AT Pi-S und Pi-Z Mutationen mit Lightcycler- PCR

Untersuchungsmaterial :

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung : 1-3 Tage

Literatur

Stand 05/2006

Teckman JH, Lindblad D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis, pathophysiology, and management. Curr Gastroenterol Rep. 2006 Feb;8(1):14-20 (PMID : 16510030)

Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. Chest. 2005 Oct;128(4):1989-94. (PMID : 16236846)

Literatur können Sie per Fax (0211-602-1713) oder E-mail (info@labor-maly.org) anfordern.