

## $\alpha$ 1-Antitrypsin (AAT)-Mangel

$\alpha$ 1-Antitrypsin hemmt in seiner Funktion als  **$\alpha$ 1-Proteinase-Inhibitor ( $\alpha$ 1-PI)** die Serinproteasen Trypsin, Chymotrypsin, die pankreatische Elastase und besonders die Elastase der polymorphkernigen Granulozyten. Die Synthese von AAT erfolgt überwiegend in Hepatozyten, Alveolarmakrophagen und Granulozyten. Bei fehlender Inhibition von sekretorischen Proteasen kommt es zur Proteolyse von Geweben. Klinische Symptome des AAT-Mangels betreffen vor allem Lunge, Leber und Haut.

### Labordiagnostik:

In der Serumweiß-Elektrophorese wandert das  $\alpha$ 1-Antitrypsin in der  $\alpha$ 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 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.

Mittlerweile sind mehr als 100 genetische AAT-Varianten bekannt. Über 90 % der Normalbevölkerung tragen den unauffälligen PiMM-Typ. Etwa 5-7 % der Bevölkerung weist ein Mangelallel oder ein stummes Allel auf (MZ, MNull), was mit einer leichten bis mittelschweren AAT-Verminderung assoziiert ist. Schwere Mangelzustände werden bei den Genotypen PiZZ, PiSZ, PiZ/Null und PiNull/Null angetroffen, wobei die **homozygoten ZZ-Anlageträger (PiZZ) das höchste Risiko für Lungen- und Lebermanifestationen haben.**

Erniedrigte AAT-Spiegel bedürfen der weiteren Abklärung. Mit der **AAT-Phänotypisierung** können die wesentlichen Varianten mit pathogener Bedeutung differenziert werden. Manche Autoren favorisieren den primären Einsatz der **AAT-Genotypisierung**, da nur diese die stummen Varianten (Null-Allele, bei denen kein Protein synthetisiert wird) erfasst.

### COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

Der AAT-Mangel ist zu 1-3 % Ursache einer COPD. Stark verminderte AAT-Konzentrationen führen zu einer ungebremsten Elastase-Aktivität mit fortschreitender Zerstörung der Lungenstruktur. Die klinischen Beschwerden unterscheiden sich nicht von der konventionellen COPD, treten allerdings früher (ab dem 35. Lebensjahr) auf und zeigen einen schwereren Verlauf. Rauchen ist ein wesentlicher Manifestationsfaktor für die Lungenbeteiligung.

### Lebererkrankung

Der AAT-Mangel ist die häufigste hereditäre Lebererkrankung. Sie beruht auf einer gestörten Sekretion und pathologischen Aggregation von AAT in den Hepatozyten mit nachfolgender Nekrose und Leberzirrhose.

In der Neonatalperiode sind etwa 35 % aller Lebererkrankungen durch einen AAT-Mangel bedingt. Etwa 20 % der Erwachsenen mit schwerem AAT-Mangel entwickeln eine Leberzirrhose und ca. 7 % ein Leberzellkarzinom.

### Literatur:

1. Thomas L. Labor und Diagnose. TH Books Verlagsgesellschaft mbH, 8. Auflage 2012, 1206-1212
2. Silvermann EK, Sandhaus RA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med 2009;360: 2749-57
3. Snyder MR et al. Diagnosis of  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency: An Algorithm of Quantification, Genotyping and Phenotyping. Clinical Chemistry 2006; 52: 2236-2242
4. Fähndrich S et al. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136:1847-1860

### Wichtige Indikationen zum Ausschluss eines AAT-Mangels:

- positive Familienanamnese
- frühe Entwicklung eines Lungenemphysems bzw. Lungenemphysemen ohne Risikofaktoren
- nicht erklärbare COPD
- unklare Lebererkrankung
- nekrotisierende Panniculitis

### Material:

- $\alpha$ 1-Antitrypsin (Serum)
- AAT-Genotypisierung (EDTA-Blut und Einwilligung nach GenDG)
- bzw. AAT-Phänotypisierung (Serum und Einwilligung nach GenDG)