

## $\alpha_1$ -Antitrypsin-Phänotypisierung

Einige genetische Varianten des Proteinase-Inhibitors (Pi)  $\alpha_1$ -Antitrypsin weisen eine verminderte Serumkonzentration auf und disponieren zu Lebererkrankungen und Lungenemphysem. Diese Mangel-Varianten können zuverlässig nur durch eine Phänotypisierung diagnostiziert werden.

### Pathophysiologie

Das  $\alpha_1$ -Antitrypsin ist einer der wichtigsten Proteinase-Inhibitoren und wird daher heute auch  $\alpha_1$ -Proteinase-Inhibitor (PI) genannt. Wesentlich stärker als das Trypsin hemmt es die Elastasen aus den neutrophilen Granulozyten. Es schützt so z. B. die alveolären Strukturen der Lunge vor der „Selbstverdauung“ (1).

Bei Entzündungen der oberen Luftwege penetrieren vermehrt neutrophile Granulozyten in die Alveolen und setzen Elastasen frei. Während die Elastasen normalerweise durch  $\alpha_1$ -Antitrypsin und andere Proteinase-Inhibitoren neutralisiert werden, können bei  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel freie Elastasen die Alveolar-septen zerstören (2) (Abb. 1). Nachteilig wirkt sich zusätzlich das Rauchen aus, da Bestandteile des Tabakrauchs das  $\alpha_1$ -Antitrypsin inaktivieren (2).

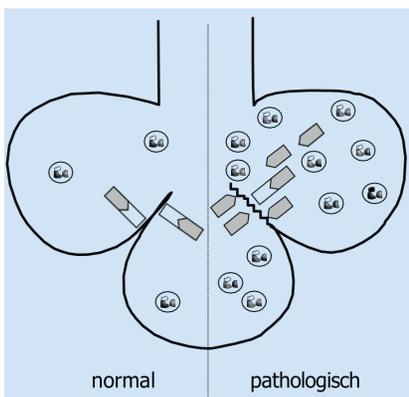
Die Entstehung von Leberschäden ist weniger gut aufgeklärt als die Pathogenese der Lungenerkrankungen. Histologisch findet sich eine Akkumulation von großen  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Molekülen im endoplasmatischen Retikulum, welche für die Hepatozyten nicht mehr exportierbar sind und führen längerfristig zur Zellschädigung mit einer daraus resultierenden Fibrose bis zum Leberzirrhose. Erstaunlicherweise ist das gleichzeitige Auftreten von Lungen- und Leberschäden im selben Individuum sehr selten.

Mehr als 75 genetische Varianten von  $\alpha_1$ -Antitrypsin sind bekannt, doch nur wenige gehen mit einem klinisch relevanten  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel einher. Die gesunden Phänotypen werden mit dem Buchstaben M (M1-M6) gekennzeichnet. Gebräuchlich ist die Kurzformel PI\*MM, die zwei M-Allele als genetischen Code für den Proteinaseinhibitor beschreibt. Mutationen im  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Gen kön-

nen zu einer verminderten  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Serumkonzentration führen. Der häufigste Defekttyp ist der homozygote Z-Phänotyp (PI\*ZZ).

### Klinik

Der homozygote  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangeltyp PI\*ZZ verursacht bei einem Teil der betroffenen Neugeborenen und Kindern Lebererkrankungen (Ikterus prolongatus, Hepatitis, Leberzirrhose) mit relativ guter Prognose (1,4) und bei den meisten erwachsenen Merkmalsträgern ein chronisches Lungenemphysem bereits im frühen bis mittleren Erwachsenenalter, das schon im 5. Lebensjahrzehnt zum Tode führen kann (1). Das Emphysemrisiko ist erhöht, wenn die  $\alpha_1$ -Antitrypsinkonzentration unter 35 % des mittleren Normalwertes also unter 0,50 g/l (nephelometrisch) bzw. unter 0,80 g/l (radiale Immundiffusion) liegt (1). Man rechnet in Deutschland mit 3.000-4.000 Trägern



**Abb. 1:** Schematische Darstellung der Pathogenese des Lungenemphysems bei  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel.  $\alpha_1$ -Antitrypsin (□), Elastasen (◀), polymorphkernige Granulozyten (⊗)

Normalbevölkerung (%)	Patienten (%)	Relative Serumkonzentration (%)		Klinik
		Phänotyp	Phänotyp	
94,47	68,89	MM	MM	Kein erhöhtes Risiko für ein Lungenemphysem oder eine chronische Lebererkrankung.
2,31	5,87	MS	MS	
0,00	0,31	SS	SS	
2,25	15,55	MZ	MZ	Erhöhtes Emphysemrisiko bei Rauchern. Disposition zu chronischen Lebererkrankungen.
0,09	1,42	SZ	SZ	
0,03	4,6	ZZ	ZZ	Lebererkrankungen bei Kindern, z. T. auch bei Erwachsenen. Frühzeitiges Lungenemphysem besonders bei Rauchern.

**Abb. 2:**  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Frequenzen in der Normalbevölkerung und bei Patienten (6), relative Serumkonzentrationen und klinische Bedeutung der einzelnen Phänotypen. Bei  $\alpha_1$ -Antitrypsinkonzentrationen von unter 35 % besteht ein erhöhtes Emphysem-Risiko. Grafik in Anlehnung an (1).

dieses Defekts. Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, da sich präventive Maßnahmen (z. B. Rauchverbot) und die Substitution mit  $\alpha_1$ -Antitrypsin (Prolastin HS) günstig auf die Prognose auswirken (1).

Heterozygote Merkmalsträger der Mangel-Varianten PI\*MZ und PI\*SZ erkranken im allgemeinen nicht an einem frühzeitigen Lungenemphysem. Rauchen bedeutet für sie jedoch ein erhöhtes Emphysem-Risiko. Sie weisen außerdem eine Disposition zu chronischen Lebererkrankungen auf (3, 4). Der heterozygote Mangeltyp PI\*MZ findet sich gehäuft bei der sog. kryptogenen chronischen Hepatitis (3).

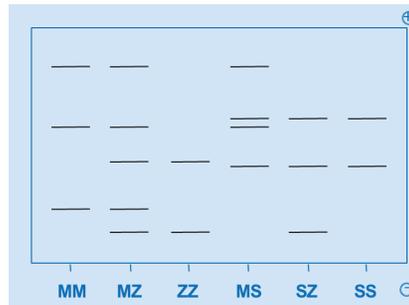
Bei Kaukasiern hat der mit einer Häufigkeit von 92 % vorkommende Phänotyp PI\*MM eine normale  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Konzentration. Etwa 7 % der Bevölkerung weisen ein Mangelallel oder stummes Allel auf was mit einer leichten bis mittelschweren Verminderung von  $\alpha_1$ -Antitrypsin verbunden ist.

In Tabelle 1 sind die Häufigkeiten und die relativen Serumkonzentrationen der verschiedenen  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Phänotypen so wie ihre klinische Bedeutung zusammengestellt.

### Labor

Der  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel kann nicht ausreichend zuverlässig mit einer quantitativen Bestimmung von  $\alpha_1$ -Antitrypsin im Serum diagnostiziert werden, da die  $\alpha_1$ -Antitrypsinkonzentration bei Infektionen oder in der Schwangerschaft ansteigen kann (Akut-Phase-Protein). Hieraus erfolgt die Empfehlung, zeitgleich zur  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Bestimmung das C-reaktive-Protein (CRP) zu messen, um die genannte Situation mit pseudonormalen  $\alpha_1$ -Antitrypsinkonzentration ausschließen zu können. Die sichere Diagnose gelingt nur durch Bestimmung des  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Phänotyps mit der hochauflösenden isoelektrischen Fokussierung (5). Im allgemeinen werden die typischen  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Varianten mit Coomassie ange-

färbt (Abb. 2). Zum Nachweis schwacher Z-Banden kann eine spezifische Immunfixation anstelle einer allgemeinen Proteinfärbung mit Coomassie vorteilhaft sein. Die zusätzliche Bestimmung des Genotyps mit molekularbiologischen Methoden bringt für die klinische Routine keine weiteren Informationen.



**Abb. 3:** Darstellung der  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Phänotypen durch isoelektrische Fokussierung (pH 4.2-4.9).

### Untersuchungsmaterial

Serum 1ml

### Indikation

- Verdacht auf  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel
- Familiäre Belastung
- Lungenemphysem
- Ikterus prolongatus
- Kindliche Leberzirrhose
- Lebererkrankungen unklarer Genese
- Berufsgruppen, die gegenüber hepato- und pulmotoxischen Substanzen exponiert sind

### Literatur

1. Graf HJ, Konietzko N. Substitutionstherapie bei schwerem  $\alpha_1$ -Proteinase-Inhibitor-Mangel und Lungenemphysem. DtÄrztebl 1992; 89:1705-1707
2. Konietzko N. Lungenemphysem bei schwerem  $\alpha_1$ -PI-Mangel. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag 1989
3. Schneider M, Pott G, Gerlach U. Alpha-I-Antitrypsin-Mangel. Klin Wochenschr 1986; 64: 197205
4. Schönfeld v. J, Breuer N.  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel und Erkrankungen der Leber. Dtsch med Wschr 1993; 118: 1819-1824
5. N.N. Analysis of  $\alpha_1$ -antitrypsin phenotypes in immobilized electrofocusing gels. LKB Application Note 470
6. Beyer S. Das Alpha-I-Antitrypsin (Pi). Bremer Ärzteblatt 1993; 3: 8-10
7. Biedermann A., Köhnlein T. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eine versteckte Ursache der COPD. DtÄrztebl 2006; 26; 1828-1832