

# 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-

#### 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

#### 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.

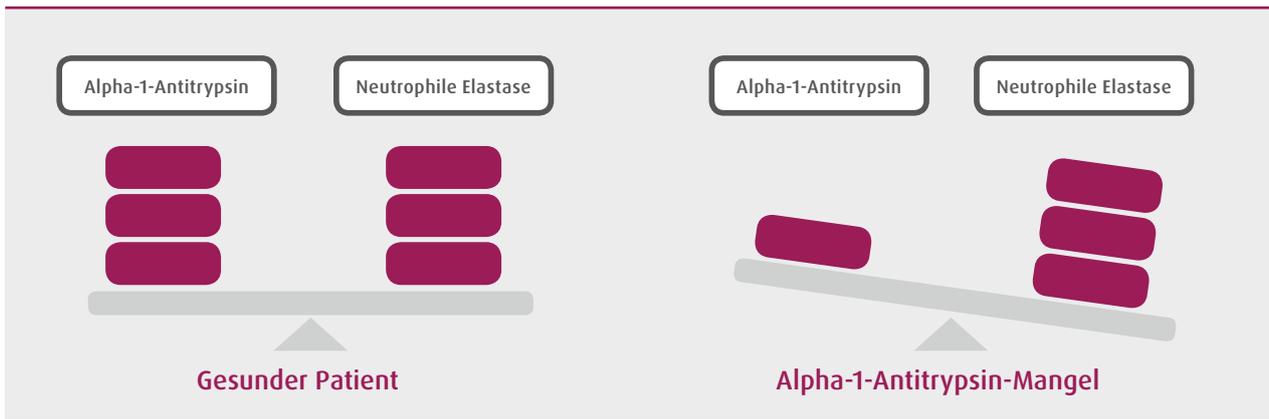
#### Klinik

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

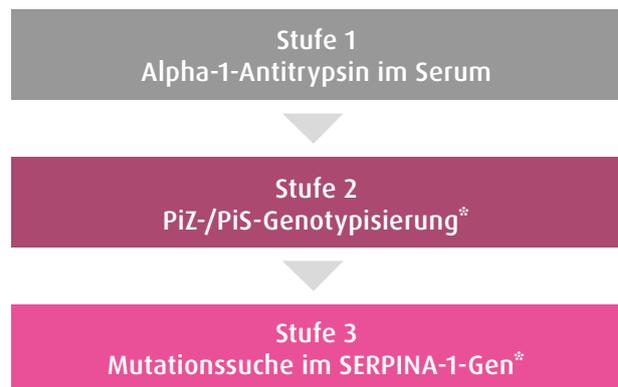
##### Weitere Manifestationsmöglichkeiten

- 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

## 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 Substitutionstherapie 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

[stoffwechsel@limbachgruppe.com](mailto:stoffwechsel@limbachgruppe.com)

# Für Sie vor Ort

## Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR  
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen  
Tel.: +49 241 47788-0

## Berlin

MDI Laboratorien GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin  
Tel.: +49 30 443364-200  
www.mdi-labor.de

## Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR  
Arosier Allee 84 | 13407 Berlin  
Tel.: +49 30 890645-0  
www.mvz-labor-berlin.de

## Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH  
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn  
Tel.: +49 228 928975-0  
www.labor-limbach-bonn.de

## Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR  
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus  
Tel.: +49 355 58402-0  
www.labor-cottbus.de

## Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH  
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau  
Tel.: +49 340 54053-0  
www.laborpraxis-dessau.de

## Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR  
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund  
Tel.: +49 231 86027-0  
www.labor-dortmund.de

## Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR  
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden  
Tel.: +49 351 47049-0  
www.labordresden.de

## Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH  
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt  
Tel.: +49 361 781-2701  
www.labor-erfurt.de

## Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR  
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen  
Tel.: +49 201 8379-0  
www.labor-efeld.de

## Freiburg

MVZ Clotten  
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR  
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg  
Tel.: +49 761 31905-0  
www.labor-clotten.de

## Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH  
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg  
Tel.: +49 40 709755-0  
www.praxis-chilehaus.de

## Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR  
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte  
Tel.: +49 5132 8695-0  
www.labor-limbach-hannover.de

## Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR  
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 3432-0  
www.labor-limbach.de

## Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR  
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim  
Tel.: +49 6192 9924-0  
www.labor-hofheim.de

## Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR  
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe  
Tel.: +49 721 85000-0  
www.laborvolkmann.de

## Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel  
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel  
Tel.: +49 561 491830

## Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ  
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen  
Tel.: +49 511 97230-0  
www.kinderwunsch-langenhagen.de

## Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann  
und Kollegen GbR  
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig  
Tel.: +49 341 6565-100  
www.labor-leipzig.de

## Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR  
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg  
Tel.: +49 7141 966-0  
www.mvz-labor-lb.de

## Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH  
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg  
Tel.: +49 391 62541-0  
www.gerinnungszentrum-md.de

## Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR  
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach  
Tel.: +49 2161 8194-0  
www.labor-stein.de

## München

MVZ Labor Limbach München GmbH  
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München  
Tel.: +49 89 9992970-0  
www.labor-limbach-muenchen.de

## Münster

MVZ Labor Münster GbR  
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen  
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster  
Tel.: +49 251 60916-0  
www.labor-muenster.de

## Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH  
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg  
Tel.: +49 911 817364-0  
www.labor-limbach-nuernberg.de

## Passau

MVZ Labor Passau GbR  
Wörth 15 | 94034 Passau  
Tel.: +49 851 9593-0  
www.labor-passau.de

## Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR  
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg  
Tel.: +49 751 502-0  
www.labor-gaertner.de

## Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR  
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim  
Tel.: +49 8031 8005-0  
www.medlabor.de

## Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH  
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt  
Tel.: +49 9721 533320  
www.laboraerzte-schweinfurt.de

## Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR  
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin  
Tel.: +49 385 64424-0  
www.labor-schwerin.de

## Stralsund

MVZ Stralsund GmbH  
Große Parower Straße 47-53  
18435 Stralsund  
Tel.: +49 3831 668770  
www.mdz-vorpommern.de

## Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl  
Dr. Siegmund & Kollegen GbR  
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl  
Tel.: +49 3681 39860  
www.labor-suhl.de

## Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR  
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm  
Tel.: +49 731 850773-0  
www.humangenetik-ulm.de

## Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal  
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal  
Tel.: +49 202 450106  
www.endokrinologie-wuppertal.de

## Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374  
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com