

05/2006

Laborinformation

Versteckte Ursache einer COPD - α 1-Antitrypsin-Mangel

Laboratoriumsmedizinische Aufdeckung

Klinik

Der α 1-Antitrypsin-Mangel beruht auf einer häufig vorkommenden, genetisch bedingten Störung des Gleichgewichtes zwischen Proteolyse (Proteinabbau durch Proteasen) und Hemmung der Proteolyse (durch Proteaseinhibitoren - PI). α 1-Antitrypsin ist ein PI, der in allen Geweben aktiv ist. In der Lunge gewährleistet es den Schutz der Alveolen vor enzymatischem Abbau durch die Hemmung der Granulozyten-Elastase, die in großen Mengen bei der zellulären Abwehr der Keime in der Atemluft freigesetzt wird. Bei einem α 1-Antitrypsin-Mangel manifestiert sich die Erkrankung in Form einer chronisch obstruktiven Bronchitis mit Lungenemphysem (COPD-chronic obstructive pulmonary disease). Erste pulmonale Symptome, wie Husten, Auswurf, Atemnot bei Belastung und später auch in Ruhe, treten zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr auf. Das Krankheitsgeschehen ist progressiv und führt zu einer respiratorischen Insuffizienz mit ausgeprägtem basal betontem Lungenemphysem. In manchen Fällen kommt es auch zu einer Leberbeteiligung (Hepatopathie mit Übergang zu späterer Leberzirrhose bzw. Leberkarzinom), deren Pathogenese jedoch weniger gut aufgeklärt ist. Diese Form der Erkrankung steht im Kindesalter im Vordergrund, während bei Erwachsenen die klinische Symptomatik einer COPD dominiert.

Genetik

Der α 1-Antitrypsin-Mangel ist eine autosomal rezessive Erbkrankheit mit einer Häufigkeit von 1:1600, d. h. der Gendefekt muss homozygot (im väterlichen und mütterlichen Allel) vorliegen. Der intakte Genotyp wird mit PiMM (Pi für Protease-Inhibitor) bezeichnet. Durch verschiedene Mutationen entstehen die Allelvarianten Z, F und S, die eine verminderte oder fehlerhafte Enzymsynthese bewirken. Der häufigste Defekttyp ist PiZZ, der mit einer erheblich verringerten Serumkonzentration einhergeht

(siehe Tabelle). Die heterozygoten Genotypen prägen Phänotypen mit intermediären Enzymkonzentrationen aus, die nur in seltenen Fällen zu einer COPD führen.

Phänotyp	α 1-Antitrypsin-Aktivität in % des Normwertes*
PiMM	100
PiMZ	61
PiZZ	15
PiSZ	38
PiFZ	60
PiMS	83
PiSS	63

*Normwert 140-320 mg/dl

Indikation zur Diagnostik

- Lungenemphysem bei jungen Erwachsenen
- chronische Lungenerkrankung
- familiäre Belastung
- Hepatitis unklarer Genese im Säuglings- oder Kleinkindalter
- Ikterus prolongatus des Neugeborenen
- Leberzirrhose unklarer Genese

Diagnostik

Messung der Serumkonzentration von α 1-Antitrypsin, ggf. in Verbindung mit CRP, da α 1-Antitrypsin auch ein Akute-Phase-Protein ist und so „normale Werte“ vorgefälscht sein können. Bei verminderter Konzentration von α 1-Antitrypsin im Serum sollte sich eine Genotypisierung mit Allel-spezifischen Sonden anschließen. Alternativ bietet sich eine Phänotypisierung an.

Untersuchungsmaterial

Serumröhrchen (für Konzentrationsbestimmung) 2 ml
 EDTA-Blut (für Genotypisierung) 3 ml