

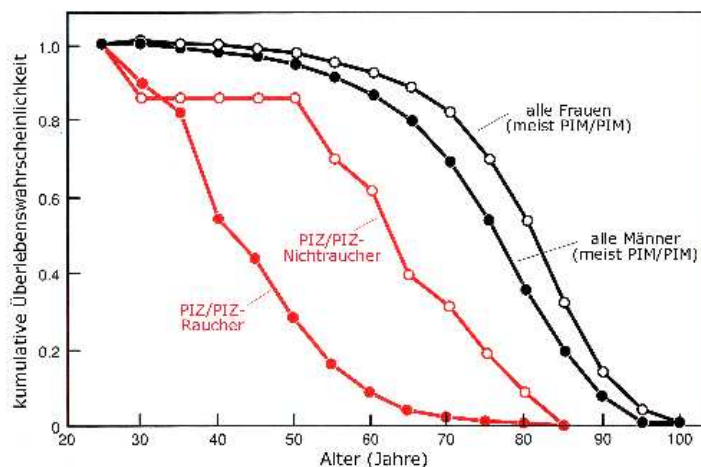


Alpha-1-Antitrypsinmangel (MIM 107400)

synon. Protease-Inhibitor 1-Mangel, Anti-Elastase-Mangel

Wissenschaftlicher Hintergrund / Genetik

Alpha-1-Antitrypsin (AAT) ist eine unspezifische Antiprotease, deren physiologische Funktion in der Hemmung verschiedener Proteasen, wie z.B. Trypsin und Chymotrypsin, besteht. Schwerer AAT-Mangel ist eine häufige autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Die klinischen Folgen des schweren AAT-Mangels sind chronische Leber-, Nieren- und Lungenerkrankungen; die ersten Symptome treten typischerweise im 3. Lebensjahrzehnt auf.



Die in der Elektrophorese unterscheidbaren Isoformen des AAT können auf verschiedene Allele zurückgeführt werden, die molekulargenetisch zu identifizieren sind. Von den über 100 bekannten Varianten sind dabei diejenigen klinisch

relevant, die physiologisch zu einer mangelnden Serumkonzentration von AAT führen. Zwei Isoformen, PiZ- und PiS, sind mit einem AAT-Mangel-Phänotyp assoziiert, während die PiM-Isoform das normale und häufigste Allel darstellt. Die PiZ- und die PiS-Isoform führen zu einer Degradation des AAT-Moleküls vor der Sekretion aus der Zelle. Dies resultiert in erniedrigten AAT-Spiegeln, so dass Schutzwirkung vor körpereigenen Proteasen nicht mehr gewährleistet werden kann. Es kommt zu einer kontinuierlichen Zerstörung auch intakter Lungenalveolen. Bei den homozygoten Konstellationen PiZ/PiZ sowie PiS/PiS kommt es zu dem gravierendsten Phänotyp mit AAT-Konzentrationen, die um 90% unter dem Referenzwert liegen. Dies resultiert in Husten und Belastungsdyspnoe und später in der Ausbildung progredienter Lungenemphyse. Gemischt heterozygote Verteilungen sind unauffällig, wenn es sich um PiS/PiM- oder PiZ/PiM-Konstellationen handelt. Individuen mit

der Kombination PiZ/PiS können dagegen schwere Lungenveränderungen entwickeln, wenn sie außerdem Zigaretten rauchen, staubexponiert sind oder an bronchialen Infekten leiden (siehe Abbildung). Bei homozygoten und compound-heterozygoten Genträgern besteht zusätzlich eine Prädisposition für meist progrediente Leberschäden, -zirrhosen und die Entwicklung eines hepatozellulären Carcinoms.

Raucher stellen eine besondere Risikogruppe dar, da der Zigarettenrauch Oxidantien freisetzt, die einen Teil der Antiproteasen inaktivieren und somit ein bestehendes Ungleichgewicht von Proteasen und Antiproteasen verstärken.

Methodik, Vorgehen und Dauer der Untersuchung

DNA-Isolierung aus einer Blutprobe, Mutationssuche durch Sequenzierung. Untersuchung auf die 15 häufigsten Mutationen in Exon 2, Exon 3 und Exon 5. Bestimmung der Isoformen. Dauer ca. 14 Tage.

Material

2 ml EDTA-, Citrat- oder Heparin-Blut.

Indikation zur Untersuchung

Differentialdiagnostik bei Verdacht auf AAT-Mangel; Überträgerdiagnostik zum Bestimmen des Wiederholungsrisikos; Pränataldiagnostik zum Bestimmen des Genotyps bei einer Risikoschwangerschaft.

Qualitätskontrolle

Die Untersuchungen auf AAT-Mangel werden regelmäßig durch Teilnahme an Ringversuchen überwacht.

Kosten der Untersuchung

Die Kosten berechnen sich nach den EBM-Ziffern 172, 4977, 4982 und 4984 bzw. nach den GOÄ-Ziffern 80, 3920, 3922 und 3926. Die Abrechnung erfolgt mit Überweisungsschein oder mit einem privaten Untersuchungsauftrag.

Literatur

Axelsson U und Laurell CB. Am J Hum Genet 17: 466-472 (1965).
Crystal RG. Trends Genet 5: 411-417 (1989).

Nukiwa T et al.: J Clin Invest 77: 528-537 (1986).