

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Lungenemphysem

P. Hutter, CONSILIA Sitten

In Europa leidet etwa jeder 2'500ste Mensch an chronischen Lungenobstruktionen, die sich aus Anomalien des Gens des $\alpha 1$ -Antitrypsins ($\alpha 1$ -AT) ergeben, die autosomal übertragen werden. Diese Anomalien führen zu einem reduzierten Serumgehalt des $\alpha 1$ -AT, eine hauptsächlich von den Hepatozyten synthetisierte Antiprotease, die im Plasma abgesondert wird. Dieses Protein übt in den unteren Atemwegen eine wichtige Abwehrfunktion gegen die schädliche Wirkung mehrerer Proteasen aus, hauptsächlich der von den Neutrophilen abgesonderten Elastase, wobei deren Aktivität besonders zerstörerisch ist. So führt der Verlust dieses Schutzschirms der Alveolenwände zu chronischen Lungenemphysemen, die bei Neugeborenen oftmals mit einer Leberzirrhose einher gehen.

PRAEVALENZ DER BEIDEN HAUPTMUTATIONEN

Die beiden Gene (mütterlichen oder väterlichen Ursprungs) des $\alpha 1$ -AT, die sich auf dem Chromosom 14 befinden, sind codominant ausgedrückt, was den Serumgehalt des $\alpha 1$ -AT bestimmt. Rund 93 % der in der europäischen Bevölkerung vorhandenen Allelen gelten als „normal“ und werden dem Typ M zugeordnet. Die häufigsten konstitutionellen Mutationen des Gens des $\alpha 1$ -AT, die zu einem Mangel des Proteins führen, sind die Mutationen des Typs S und Z. Die Mutation E264V (Ersatz einer Glutaminsäure durch ein Valin) kennzeichnet die Allele des Typs S und findet sich bei jedem 25. Menschen in Nordeuropa. Diese Mutation verursacht eine Störung des Stoffwechsels des $\alpha 1$ -AT, obwohl die Funktion des Proteins erhalten bleibt. In dieser Lage bauen die Hepatozyten mehr neu synthetisierte Inhibitoren ab, wobei sich diese Verringerung der Inhibitorenmenge durch einen $\alpha 1$ -AT-Mangel äussert. Allerdings ist die Gefahr eines Lungenemphysems nur mässig erhöht, auch wenn die Mutation im homozygoten Zustand vorliegt.

(Genotyp Z/Z) auf rund 13 % des bei Menschen mit normalem Genotyp (M/M) gemessenen Plasmagehalts, wodurch die Inhibition der Elastase erheblich verringert wird. Diese führt zu einem deutlich erhöhten Emphysemrisiko. Unter den Trägern dieses Genotyps wird die Progression eines Emphysems im übrigen bei Rauchern beträchtlich beschleunigt, deren Lebenserwartung somit stark zurückgeht (siehe Abbildung). Die heterozygoten Träger des Genotyps S/Z weisen ein mittleres Emphysemrisiko auf. Die Entwicklung der Leberzirrhose hängt mit einer Tendenz zur Aggregation des von den Allelen Z synthetisierten Proteins zusammen, was zu seiner anormalen Konzentration in den Hepatozyten führt.

BEHANDLUNG

Den Trägern eines gefährlichen Genotyps kann eine wöchentliche Infusion von $\alpha 1$ -AT i.v. angeboten werden.

INDIKATION DER GENANALYSE

Ein Gentyptisierungsauftrag für das $\alpha 1$ -AT ist gerechtfertigt bei der Diagnose eines Emphysems, chronischer obstruktiver Atembeschwerden, bei bestimmten Lebererkrankungen von Kindern oder im Falle eines nicht entzündlichen nephrotischen Syndroms in Verbindung mit einem ungewöhnlich niedrigen Serumwert des $\alpha 1$ -AT (< 0.5 g/L, Referenzbereich: 1,34-2.5 g/L; bei Patienten über 60 Jahre: 1.15-2.0 g/L).

METHODE

Ausgehend vom Genom-DNA ermöglichen zwei PCR-Amplifikationen in Echtzeit, die Mutationen des Typs S und Z nachzuweisen.

MATERIAL

3 mL Blut EDTA.

FRIST

3-5 Tagen

TARIF

Siehe nach "Analysenliste" des DFI: CHF 350. -

REFERENZEN

- [1] N.W. Tietz. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. 3rd Edition. W.B. Saunders Company, 1995.
- [2] R.L. Nussbaum et al. *Genetics in Medicine*. 6th Edition. W.B. Saunders Company, 2001.

ANSPRECHPARTNER

Dr. Pierre HUTTER, FAMH, Leitender Biologe des Fachbereichs Genetik, steht Ihnen für weitere Informationen oder Fragen gerne zur Verfügung: Tel. 027 603 4850, E-mail: pierre.hutter@consilia-sa.ch

ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG

Tel. 0848 603 603

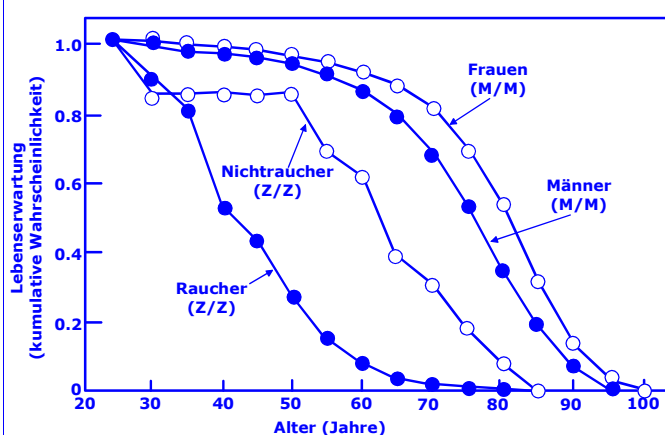


Abbildung 1 : Effekt des Tabakkonsums auf das Überleben von Patienten mit einem Defizit von $\alpha 1$ -antitrypsin (Z/Z).

Vollkommen anders verhält es sich mit der Alteration E342K (Ersatz einer Glutaminsäure durch ein Lysin), die bei rund 3 % der Menschen europäischen Ursprungs vorkommt. Sie entspricht wahrscheinlich einer uralten Mutation und charakterisiert die Allele des Typs Z. Bei homozygoten Patienten fällt die $\alpha 1$ -AT-Konzentration für diese Mutation