

Alpha-1-Antitrypsin

Bezeichnung

Alpha-1-Antitrypsin

Synonym

AAT

Handelsname

Keiner

Klinische Chemie und Pathobiochemie

α 1-Antitrypsin (AAT) ist ein Glykoprotein, das grösstenteils in Leberzellen, in geringen Mengen auch in Makrophagen und Neutrophilen gebildet und ins Plasma sezerniert wird. Es gehört zur Serpase-Familie (Serine Protease Hemmer) und ist ein Akute Phase-Protein, dessen Hauptaufgabe in der Inaktivierung von proteolytischen Enzymen, insbesondere der neutrophilen (granulozytären) Elastase, besteht. Die Elastase spielt in der Lunge eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Fremdkörpern (Infekterreger, Staub-, Rauchpartikel etc.). Sie wird von aktivierten Granulozyten in grosser Menge freigesetzt und bricht Gewebestrukturen (Elastin, Kollagen) in der Umgebung des Entzündungsherdes auf, was der Verflüssigung und Eiterbildung dient. Die Elastase ist ein sehr aggressives Enzym mit hohem Destruktionspotenzial, ihre gewebeschädigende Wirkung muss begrenzt bleiben. AAT ist der quantitativ bedeutendste Protease-Inhibitor des Plasmas, es macht etwa 80% der α 1-Globulinfraktion in der Serumelektrophorese aus. Bei AAT-Mangel ist die Balance zwischen Proteasen und Antiproteasen gestört und der lytische Prozess breitet sich mit fortschreitender Zerstörung des Lungenparenchyms ungehemmt aus. Als weiteres Organ kann bei AAT-Mangel die Leber betroffen sein.

AAT ist ein Akute-Phase-Protein, die Konzentration im Plasma steigt bei akuten und chronisch aktiven Entzündungen um ein Mehrfaches an. Von klinischem Interesse ist aber ein AAT-Mangel, der, hereditär bedingt, mit Lungen- und Lebererkrankungen assoziiert ist. Um eine inflammatorische Reaktion auszuschliessen, sollte parallel immer das C-reaktive Protein (CRP) gemessen werden.

Man kann davon ausgehen, daß ein dauerhafter Abfall der AAT-Konzentration im Plasma unter 35% des mittleren Referenzwertes schwere Lungenschäden in Form von chronisch-obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) verursacht (siehe Dt. Ärzteblatt: Heft 26, 2006). Typisch ist auch eine hohe Empfindlichkeit der Atemwege auf unspezifische Reize wie Stäube, Dämpfe, Gerüche, Kälte und Infekte („Bronchiale Hyperreagibilität“).

Indikation

Verdacht auf hereditären AAT-Mangel, wenn folgende Erkrankungen oder Symptome vorliegen:

- Ikterus prolongatus des Neugeborenen
- Hepatitis unklarer Genese im Säuglings- und Kleinkindalter
- Lungenemphysem beim Erwachsenen
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Hepatitis oder Leberzirrhose unklarer Genese beim Erwachsenen
- Nekrotisierende Pannikulitis.
- Verwandte mit bekanntem AAT-Mangel.

Eine stark verminderte (< 2 %) oder fehlende α 1-Globulinfraktion in der Serumelektrophorese ist ein deutlicher Hinweis auf den AAT-Mangel. Die Diagnosestellung eines AAT-Mangels erfordert die quantitative Bestimmung der Plasmakonzentration (Immunnephelometrie). Da die AAT-Konzentration bei einer Akute-Phase-Reaktion sowie bei Therapie mit Steroiden oder Östrogenen erhöht ist, erlaubt eine normale α 1-Globulinfraktion bzw. eine AAT-Konzentration im Referenzbereich nicht zuverlässig den Ausschluss eines Mangels. Die AAT-Konzentration heterozygoter Merkmalsträger liegt auch unter Normalbedingungen meist im unteren Referenzbereich. Eine sichere Diagnostik kann in jedem Fall mittels Geno- oder Phänotypisierung erfolgen.

Der Phänotyp wird klassisch mit isoelektrischer Fokussierung (IEF) ermittelt, deren Interpretation viel Erfahrung verlangt.

Die **Genotypisierung** mit molekularbiologischen Methoden (PCR mit anschließender Sequenzierung bzw. Schmelzkurvenanalytik) ergibt definitive Resultate, unterscheidet zwischen hetero- und homozygotem Defekt und kann auch Mutationen erfassen, welche sich der IEF entziehen. Sie ersetzt daher in zunehmendem Masse die Phänotypisierung. Eine pränatale Diagnostik ist nur

molekularbiologisch möglich.

Labordiagnostisches Angebot der ZE Klinische Chemie zum AAT-Mangel:

Die quantitative Bestimmung der AAT-Konzentration im Plasma ist unter dem Abschnitt „Proteine“ in der beleglosen Anforderung aufgeführt.

Ferner wird eine molekularbiologische Genotypisierung („Mutationsanalytik α 1-Antitrypsin“) für die häufigsten AAT-Mutationen in der nordeuropäischen Bevölkerung (PiZ und PiS) aus EDTA-Vollblut durchgeführt; falls andere Materialien (Punkate) vorliegen, wird um vorherige Rücksprache mit dem zuständigen Laborarzt gebeten. Seltene Allelvarianten müssen gegebenenfalls in Speziallaboratorien differenziert werden.

Bei Akute-Phase Reaktion oder Therapie mit Steroiden bzw. Östrogenen (s.o.) empfiehlt sich direkt eine molekularbiologische Alleltypisierung.

(Für Rückfragen zuständig: Prof. Dr. H.J. Groß, Bereichslabor Michelsberg, Tel. 27878).

Präanalytik

Keine Besonderheiten

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

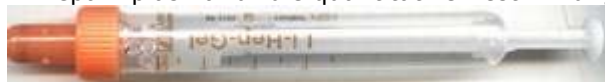
Einheit

Quantitativ: g/l

Probenmaterial

Seit dem 5.10.2010 nur noch:

Li-Heparinplasma für die quantitative Bestimmung des AAT



Bis zum 5.10.2010 auch:

EDTA-Vollblut für die Mutationsanalyse



Referenzbereiche

Ab dem 5.4.2014 Restandardisierung mit dem IFCC Standard ERM-DA470k. dadurch um ca. 14-20% höhere Wertelage bei unverändertem Referenzbereich.

Seit dem 5.10.2010:

0,9 - 2,0 g/l

Quelle: Dati F, Metzmann E: Proteins. Laboratory testing and clinical use. Diasys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Germany (2005), S. 520. /Packungsbeilage.

Bis zum 5.10.2010:

0,9 - 2,05 g/l

Methode/Meßverfahren/Gerät

Seit dem 5.10.2010:

Immun-Turbidimetrischer Test am Roche Cobas 600 mit dem Reagenz der Firma Roche.

Standardisierung/Rückführbarkeit:

Ab dem 1.10.2012: [ERM DA470k/IFCC](#)

Bis zum 1.10.2012: Referenzpräparat CRM 470

Bis zum 5.10.2010:

Immunologische Nephelometrie am Dade Behring Nephelometer II (BN II)

Standardisierung/Rückführbarkeit: Referenzpräparat CRM 470

Analysenfrequenz

Quantitative bestimmung: Täglich, an Routinetagen.
Mutationsanalytik/PCR: Bei Bedarf, einmal wöchentlich.

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

- :Dati F, Metzmann E: Proteins. Laboratory testing and clinical use. Diasys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Germany (2005), S. 520.
- Dade Behring Packungsbeilage Ausgabe Mai 2001
- Luisetti M, Seersholm N: α_1 -Antitrypsin deficiency. Thorax 59: 164 – 9 (2004)
- Lomas DA: Loop-sheet polymerisation: the mechanism of alpha 1-antitrypsin deficiency. Respiratory Medicine 94: S3 – S6 (2000)
- Leonhardt L: α_1 -Antitrypsin: Ein Serumprotein als Marker beim Bronchialkarzinom. Diagnose und Labor 78 – 81 (1989)
- Brandtly M: Report of the WHO meeting on alpha 1-antitrypsin deficiency. In: Human Genetics Program Division of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Health Organisation (1996)
- L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2006

[↑ Nach oben](#)