

Den Genen auf den Grund gehen

Mittel zur Diagnose von Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Marion Gabriel^a, dipl. Ärztin; PD Dr. Vincent Aubert^b; Dr. Heidi Fodstad^c; Dr. med. Christophe Uldry^d; Dr. med. Markos Rousakis^a

^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Laboratoire d'immunologie et allergie, CHUV, Lausanne;

^c Laboratoire de génétique, CHUV, Lausanne; ^d Service de pneumologie et réhabilitation respiratoire, Hôpital de Rolle, Rolle

Fallbeschreibung

Eine 50-jährige Patientin sucht ärztlichen Rat aufgrund von Husten mit grünlichem Auswurf, der mit einer leichten, neu aufgetretenen Dyspnoe beim Treppensteigen einhergeht. Seit dem Vortag fühlt sie sich fiebrig und gibt an, neuerdings an Müdigkeit und Muskelschmerzen zu leiden. Während der Konsultation ist sie hämodynamisch stabil, in Ruhe eupnoisch und normoxämisch. Die Körpertemperatur beträgt 38,1 °C, bei der Lungenauskultation ist während der Expiration ein diffuses Pfeifen festzustellen. Die Röntgen-Thorax-Untersuchung schliesst eine Pneumonie mit grosser Wahrscheinlichkeit aus. Eine virale Bronchitis wird diagnostiziert. Aufgrund eines aktiven Tabakkonsums von 20 Packungsjahren und eines seit sechs Monaten bestehenden morgendlichen Hustens wird eine bronchodilatatorische Behandlung begonnen, die innert weniger Tage mit einer positiven Entwicklung einhergeht. Zwei Wochen nach dem Abklingen der Symptome ergeben Lungenfunktionstests ein mittelgradiges Obstruktionsyndrom ohne nennenswerte Reversibilität nach einer Bronchodilatation, folglich wird eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) im Stadium 2 diagnostiziert. Aufgrund der Anamnese und des CAT-Werts («COPD Assessment Test») wird die Krankheit als Gruppe B klassifiziert. Bei der Konsultation zur Besprechung dieser Ergebnisse gibt die Patientin an, dass ihre Schwester ebenfalls an COPD leide. Sie sei sehr besorgt darüber, dass auch ihre Kinder die Krankheit bekommen könnten, und stimmt einer Blutabnahme zu, um die Serumkonzentration von Alpha-1-Antitrypsin (AAT) zu bestimmen. Der Messwert beträgt 0,94 g/l (Normalwert am «Centre hospitalier universitaire vaudois» [CHUV]: 0,92–2 g/l).



Marion Gabriel

Frage: Wie gehen Sie weiter vor?

- a) Sie erwägen nicht die Diagnose eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels und verschreiben einen langwirksamen Bronchodilatator.
- b) Sie bestimmen die Serumkonzentration von Alpha-1-Antitrypsin nach einem Monat erneut.

- c) Sie schlagen die Sequenzierung des Alpha-1-Antitrypsin-Gens (*SERPINA-1*) vor.
- d) Sie bestimmen bei den Geschwistern und Kindern der Patientin die Serumkonzentration von Alpha-1-Antitrypsin.

Antwort:

Die richtige Antwort ist c.

Diskussion

AAT ist ein als Proteinaseninhibitor wirkendes Protein. Es wird ausgehend vom auf Chromosom 14 lokalisierten Gen *SERPINA-1* hauptsächlich in den Hepatozyten produziert.

Ein Mangel an AAT ist die Folge der autosomal-rezessiven Vererbung einer oder mehrerer Mutation(en) an *SERPINA-1*, auch wenn der Erbgang aufgrund der möglichen Expression der Krankheit bei manchen Heterozygoten bisweilen als kodominant eingestuft wird (Mutation von 1 von 2 Allelen auf *SERPINA-1*). Derzeit sind rund 100 Allelvarianten bekannt. Die (wohl unterschätzte) Prävalenz des Mangels wird in den USA und Europa auf 1:2500 bis 1:5000 geschätzt [1]. In klinischer Hinsicht äussert sich ein AAT-Mangel vor allem durch Symptome der Lunge (da AAT die Aufgabe hat, die Neutrophilenelastase zu hemmen, die das Lungenparenchym abbaut) und der Leber (die Hepatozyten produzieren veränderte Proteine, die nicht in den Kreislauf abgegeben werden können und sich intrazellulär akkumulieren, wodurch es zur Funktionsstörung der Leber kommen kann). Der Schweregrad der klinischen Störung hängt von der Art der mutierten Allelvarianten ab.

Zur Diagnose des AAT-Mangels stehen drei Methoden zur Verfügung: a) Messung der Serumkonzentration des Proteins, b) genetische Analyse von *SERPINA-1* und c) Nachweis pathologischer Varianten des Proteins (das heisst Analyse des Phänotyps).

Aus Einfachheits- und Kostengründen wird die Messung der AAT-Serumkonzentration am häufigsten als Methode erster Wahl verwendet. In der Schweiz wird dazu in den meisten Fällen die Nephelometrie eingesetzt. Dabei wird das Serum mit einem Antiserum in-

kubiert, das tierische AAT-Antikörper enthält. Ein Lichtstrahl auf die Probe wird durch den Immunkomplex aus AAT- und Anti-AAT-Proteinen gestreut. Die Messung dieses Streulichts, oder genauer der Dauer bis zu seiner Detektion, ermöglicht die quantitative Bestimmung der Serumkonzentration des Proteins. Am CHUV ist das Ergebnis der Analyse, die CHF 23 kostet, innert 12 Arbeitsstunden verfügbar. Von den 550 Tests, die 2019 durchgeführt wurden, ergaben 18 Werte unterhalb des Normalbereichs. Es handelt sich um eine effiziente Untersuchung, die sich allerdings auf eine quantitative Analyse beschränkt und keinen qualitativen (oder funktionellen) Befund ermöglicht. Da AAT zudem ein Protein der Entzündungsphase ist, steigt der Wert bei diversen Entzündungen und in der Schwangerschaft an. Dagegen kann der Wert bei chronischen Hepatopathien oder Enteropathien, die mit digestiven Proteinverlusten einhergehen, verringert sein, ohne dass eine Verbindung mit einer Genmutation besteht. Bei heterozygoten Trägern des Gens ist die AAT-Serumkonzentration oftmals normal. Die Sensitivität des Tests kann darum je nach klinischem Kontext und Art der Genmutation variieren. In Abhängigkeit von der Sensitivität, welche die nationalen Programme und die einzelnen Laboratorien anstreben (zum Beispiel können nur die am stärksten pathogenen Mutationen im Mittelpunkt stehen, oder man möchte jede beliebige *SERPINA-1*-Allelmutation erfassen), werden ausserdem unterschiedliche Grenzwerte herangezogen. In einer litauischen Vergleichsstudie wurde 2016 beispielsweise in einer Population von 1167 Personen mit COPD bei heterozygoten Trägern der Mutation Z (einer der Mutationen, die am stärksten mit einer klinischen Beeinträchtigung durch AAT-Mangel verbunden ist) eine Sensitivität der AAT-Serumkonzentration von 45% festgestellt, bei homozygoten Trägern dieser Mutation betrug die Sensitivität 88%. Die Spezifität betrug indes 99%. Eine 2017 revidierte Übersichtsarbeit über die Diagnose und Behandlung von AAT-Mangel [5] schlägt ein Diagnose-

schema vor, das auf der Messung einer niedrigen AAT-Serumkonzentration in Kombination mit dem Nachweis eines pathologischen Geno- oder Phänotyps (in der Schweiz seltener angewandt) beruht. Angesichts der genannten Limitationen der Messung der Serumkonzentration sollte ein starker klinischer Verdacht dazu Anlass geben, die Untersuchungen auch bei normaler Serumkonzentration fortzuführen, typischerweise bei einem sich rasch entwickelnden Emphysem, einer Diskrepanz zwischen klinischem Bild und Serumkonzentration sowie klinischen Symptomen bei jüngeren Personen.

Die amerikanischen und europäischen Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung von AAT-Mangel aus dem Jahr 2003 [3] sowie die 2017 aktualisierten europäischen Empfehlungen [6] schlagen vor, bei klinischem Verdacht auf AAT-Mangel weitere Bestätigungstests durchzuführen, ohne jedoch einen allgemeinen Diagnosealgorithmus zu empfehlen. Die meisten europäischen Länder, einschliesslich der Schweiz, greifen auf Genanalysen zurück. Am CHUV werden dazu die codierenden Regionen des *SERPINA-1*-Gens vollständig sequenziert. Die DNS der Patientin respektive des Patienten wird extrahiert und durch fünf das gesamte Gen abdeckende PCR-Reaktionen amplifiziert. Für jeden amplifizierten Primer erfolgt eine Sanger-Sequenzierung, die das Ablesen der Nukleotidsequenzen und somit die Bestimmung des Allels ermöglicht. Das Testergebnis ist der festgestellte Genotyp mitsamt Interpretation. Der Test zeigt eine hervorragende Sensitivität und Spezifität (je 98%) und kostet rund CHF 700. Das Labor des Instituts für medizinische Genetik des CHUV führt jährlich etwa 20 *SERPINA-1*-Analysen durch. In manchen Kliniken wird bisweilen ein Genotypisierungstest angeboten, der lediglich die häufigsten Mutationen nachweist.

Die Phänotyp-Analyse mittels isoelektrischer Fokussierung (IEF) vervollständigt in bestimmten zweifelhaften Situationen die Genotyp-Analyse. Dabei wird auf eine Agarosegel-Platte die Plasmaprobe aufgebracht, deren Proteine wandern und dann durch einen AAT-Antikörper immunfixiert werden. Die erhaltenen Banden können mit einem Kontrollplasma verglichen werden, das Proteine bekannter mutierter Phänotypen enthält. Der von der bedienenden Person abhängige Charakter der Interpretation und das Risiko falscher negativer Ergebnisse im Falle seltener Mutationen zählen zu den Nachteilen dieser Methode, für die, wenn sie isoliert eingesetzt wird (im Widerspruch zum Fazit aktueller Studien [10]), kaum genaue Daten zur Sensitivität und Spezifität zu finden sind. Derzeit wird sie am CHUV nicht angeboten. In Frankreich kostet diese Untersuchung rund 50 Euro.

Tabelle 1: Indikationen für die Suche nach einem Alpha-1-Antitrypsin-(AAT-)Mangel zu Diagnosezwecken gemäss der Erklärung der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie aus dem Jahr 2017 [6] und einer 2020 erschienenen Übersichtsarbeit zur Behandlung von AAT-Mangel [7].

Indikationen für die Suche nach einem Mangel an Alpha-1-Antitrypsin

Nicht reversibles Obstruktionssyndrom (chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma, vor allem im Erwachsenenalter aufgetretenes Asthma)

Nicht erklärbare Lebererkrankung

ANCA-assoziierte Vaskulitis

Nekrotisierende Pannikulitis

Bronchiektasie

Eltern und Geschwister einer Person mit AAT-Mangel

Bei Kinderwunsch: Partnerin bzw. Partner einer Person mit AAT-Mangel

Im oben beschriebenen Fall lautet die richtige Antwort c. Es handelt sich um eine Raucherin mit symptomatischem Obstruktionssyndrom und einer Familienanamnese, die positiv auf COPD ist. Im Vergleich zu den amerikanischen und europäischen Empfehlungen aus dem Jahr 2003 schlagen die 2017 aktualisierten europäischen Empfehlungen und ein 2020 im *New England Journal of Medicine* erschienener Übersichtsartikel umfassendere Früherkennungsuntersuchungen vor (vgl. Tab. 1), insbesondere im Falle eines symptomatischen, nicht reversiblen Obstruktionssyndroms. Da die Serumkonzentration an der unteren Grenze des Normalbereichs liegt, unter Umständen auch auf fälschlicherweise Weise erhöht im Zuge der rezenten Exazerbation, muss bei unserer Patientin der klinische Verdacht auf AAT-Mangel mittels Genanalyse bestätigt oder entkräftet werden. Die aktuellen Empfehlungen enthalten keinen allgemeingültigen Diagnosealgorithmus, in einer im März 2021 veröffentlichten italienischen Studie [10] wurde darum die Sensitivität bestehender Algorithmen mit einem Referenzalgorithmus verglichen, der eine Sensitivität von 100% aufwies und diese Faktoren umfasste: Serumkonzentration von AAT und des C-reaktiven Proteins (CRP), Phänotypisierung mittels IEF und gezielt auf die häufigsten Mutationen (Z und S) ausgerichtete Genotypisierung sowie bei weiterhin bestehendem Zweifel komplette Sequenzierung des Gens. Auf diese Weise wurden 5352 Blutproben untersucht. Die Sensitivität der mit dem Referenzalgorithmus verglichenen Diagnosealgorithmen schwankte zwischen 61 und 95%, ihr negativer Vorhersagewert zwischen 83 und 97%. Um mit den genannten und in der Schweiz verfügbaren Diagnosemethoden eine hohe Sensitivität zu gewährleisten, ist es also wesentlich, sich bei klinischem Verdacht auf AAT-Mangel nicht mit einer normalen AAT-Quantifizierung im Serum zufriedenzugeben und jeden Verdacht mittels Gensequenzierung zu überprüfen, unter Umständen auch – falls verfügbar – in Kombination mit einer IEF. In der erwähnten Studie wird zudem vorgeschlagen,

bei jeder Messung der AAT-Serumkonzentration auch den CRP-Wert zu bestimmen.

Die Europäische Gesellschaft für Pneumologie bekräftigt in einer Erklärung aus dem Jahr 2017 [6] die Empfehlungen aus 2003 für umfassende Früherkennungsuntersuchungen zur Diagnose dieser Krankheit mit geringer Prävalenz, auch jüngste Studien bestätigen diesen Standpunkt. Den Fachleuten zufolge ist es nötig, jede Person mit AAT-Mangel in einem Referenzzentrum speziell zu behandeln, um eine fachgerechte Überwachung und den Zugang zu einer Substitutionsbehandlung zu gewährleisten, falls sie angezeigt ist.

Im Hinblick auf die Kinder der Patientin schlägt die europäische Empfehlung aus dem Jahr 2017 vor, die Familienangehörigen einer Person mit AAT-Mangel zu untersuchen (vor allem Eltern, Geschwister und Kinder, auch wenn sie keine Symptome zeigen). Zudem wird empfohlen, die Partnerin respektive den Partner zu testen, um ein allfälliges Homozygotierisiko für die künftigen Kinder des Paares zu bewerten. Laut der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie ist es besonders wichtig, einen AAT-Mangel möglichst frühzeitig und idealerweise noch vor dem Auftreten von Symptomen zu erkennen, da der wichtigste Faktor der Verzicht auf das Rauchen ist, wodurch der Abbau des Lungparenchyms verlangsamt (und bei den Trägern bestimmter Allele oder im Falle von Heterozygotie möglicherweise sogar vermieden) werden kann. Natürlich wird auch empfohlen, die Exposition gegenüber anderen toxischen Substanzen (Rauch, Umweltgifte, hepatotoxische Wirkstoffe usw.) zu vermeiden.

Je nach involviertem Allel und Ausmass der Bronchialobstruktion sollte in einem Referenzzentrum eine Substitutionsbehandlung mit AAT besprochen werden. Die Indikation einer Substitution war Gegenstand zahlreicher Debatten in der Fachliteratur und die diesbezügliche Praxis unterscheidet sich weiterhin von Land zu Land. In diesem Artikel, der sich den Diagnosemethoden widmet, behandeln wir diese Frage nicht.

Die Entscheidung für eine Genanalyse bei einer gesunden Person ist ein heikles Thema, das eine nicht zu vernachlässigende psychologische Komponente umfasst. Eine humangenetische Beratung ist darum sinnvoll, um alle Fragen abzuwägen, die mit einer Genanalyse und umfassenden Früherkennungsuntersuchungen, welche die aktuellen Empfehlungen nahelegen, einhergehen.

Disclosure statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08835>.

Korrespondenz:
Marion Gabriel, dipl. Ärztin
Service de médecine interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[marion.gabriel\[at\]chuv.ch](mailto:marion.gabriel[at]chuv.ch)

Kernbotschaften

- Laut den aktuellen Empfehlungen sollte in verschiedenen Situationen nach einem Mangel an Alpha-1-Antitrypsin (AAT) gesucht werden, insbesondere im Falle eines symptomatischen, nicht reversiblen Obstruktionssyndroms.
- Die Klärung mittels Genanalyse und/oder isoelektrischer Fokussierung (je nach Situation) nach der Messung der Serumkonzentration des Proteins ist besonders in diesen Fällen zu empfehlen: bei jüngeren Personen, bei einer AAT-Serumkonzentration unterhalb oder in der Nähe des unteren Grenzwerts, bei einem sich rasch entwickelnden Emphysem oder im Falle einer Diskrepanz zwischen klinischem Bild und AAT-Serumkonzentration.