

## Alpha1-Antitrypsin-Mangel

Im Kindesalter eine bedeutungslose Rarität  
oder  
eine in der Pädiatrie unterschätzte Erkrankung?

M. Dahlheim  
Kinderpneumologische Praxis,  
Mannheim



## AAT-Mangel

Eine in der Pädiatrie  
weitgehend unbekannte Erkrankung!

- ♦ Grundlagen
- ♦ Symptomatik/Diagnostik
- ♦ Einfluss von Umweltnoxen
- ♦ Therapie

Weiterführende Literatur kann angefordert werden unter  
[praxis@kinderlunge.de](mailto:praxis@kinderlunge.de)

## AAT-Mangel: Häufigkeit u. Verbreitung

de Serres, Worldwide racial and ethnic distribution of AAT-deficiency.... Chest 2002, 122(5):1818-29

- ♦ Ca. 116 Millionen heterozygoter gesunder Genträger
- ♦ Über 4 Millionen Träger zweier AAT-Mangel-Allele
- ♦ Eine der häufigen angeborenen Erkrankungen
- ♦ Weltweite Verbreitung
- ♦ Alle ethnischen Gruppen betroffen
  - ♦ Bevorzugt Weiße (Nordeuropa)
- ♦ In Europa 1:2000 bis 1:7000



## Europaweite Verteilung der AAT-Genotypen

- ♦ S-Phänotyp am häufigsten auf Iberischer Halbinsel 
  - ♦ Bis zu 28% der „S-Genträger“
- ♦ Z-Phänotyp am häufigsten in Nordwest-Europa (Skandinavien, GB, NL, Nord-F) 
  - ♦ Abnahme von Nordwest nach Südost

## Genetische Grundlagen des AAT-Mangels

- ♦ Vererbung autosomal kodominant
  - ♦ Beide Allele beeinflussen AAT unabhängig voneinander
- ♦ Genlokalisierung auf Chromosom 14
- ♦ Punktmutationen führen zu veränderter Molekülstruktur
  - ♦ Austausch einer AS
    - ♦ Glutamin gegen Valin bei S bzw. Glutamin gegen Lysin bei Z
- ♦ Über 100 Varianten bekannt

## AAT-Molekül

- ♦ Serin Proteinase Inhibitor
  - ♦ verwandt mit Antithrombin, C1-Esterase-Inhibitor
- ♦ Glykoprotein
- ♦ Molekulargewicht 52kDa
- ♦ Bildungsort Hepatozyt (ferner Bronchialepithelzellen, Intestinale Epithelzellen und Phagozyten)
- ♦ Produktion ca. 35 mg/kgKG täglich, Akut-Phase-Protein
- ♦ Serumhalbwertszeit 4-7 Tage
- ♦ Serumspiegel bei Gesunden 150-350mg/dl

## Nomenklatur des AAT-Mangels

• Gängige Nomenklatur richtet sich nach der Wanderungsgeschwindigkeit im Polyacrylamidgel bei der isoelektrischen Fokussierung (Pi-Typisierung):

- F: Fast
- M: Medium
- S: Slow
- Z: very slow
- Null und andere seltene
- Weitere „moderne“ Nomenklaturen

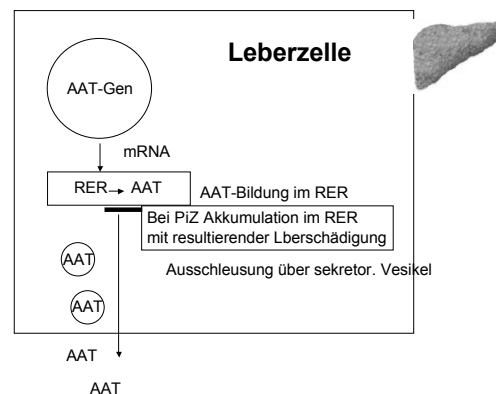


## Funktion von AAT

- Hemmung von Serin-Proteasen
  - insbesondere Neutrophilen-Elastase im Bereich der Alveolen und des Interstitiums
    - Neutrophilen-Elastase dient der Abtötung von Bakterien, dem Abbau von Geweberesten bei der Wundheilung, ist beteiligt an der Chemotaxis
    - Im Zentrum der Entzündung hemmen von Granulozyten freigesetzte Peroxidasen AAT, im Umgebungsbereich überwiegt AAT und schützt vor überschießender Gewebeschädigung
- Bei Überschreiten der inhibitorischen Kapazität kommt es zur Destruktion von Elastin in der Lunge

## Mit AAT-Mangel assoziierte Erkrankungen

- COPD
- Leberzirrhose (PiZZ)
  - Leberzell-CA
- Panniculitis
- Vasculitiden
- Granulomatöse Erkrankungen
- Urtikaria



## Pathologie des Alpha-1-Antiproteasen-Mangels in der Leber

- Betrifft Typ PiZZ
- Fehlerhafte Ausschleusung aus Hepatozyten führt zu AAT-Anreicherung in der Leber
  - Bei Pi00 keine Anreicherung, da keine Bildung
- Die Anreicherung von AAT führt zu dem erhöhten Leberzirrhose- und CA-Risiko
  - Gleichzeitige Leber- und Lungenerkrankung beim selben Individuum selten

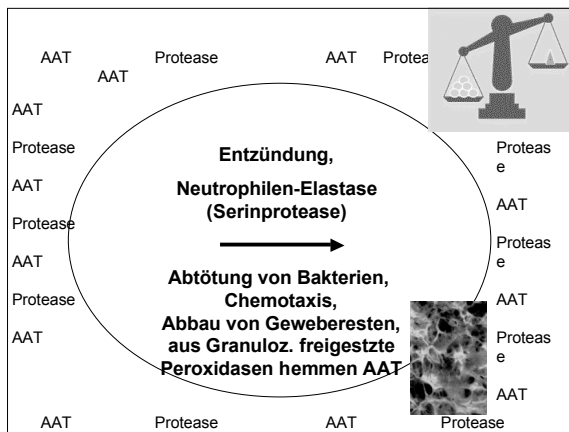
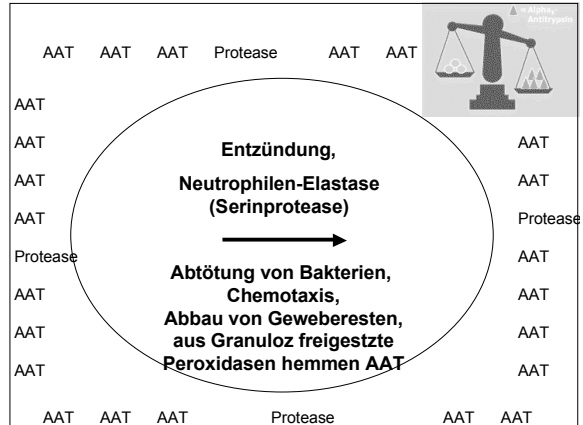
## Lebererkrankung bei PiZZ

Schwedisches Screening 1972-1974

- 200.000 Kinder
- 127 PiZZ
  - 22 (17%) neonatale Cholestase
  - 70% erhöhte Leberenzyme in ersten LJ
  - 4 verstarben in ersten 12 LJ
    - 2 davon aufgrund Leberzirrhose, 1 aufgrund Anaphylaxie, 1 aufgrund Unfall (beide Fibrose)

## Lebererkrankung bei AAT-Mangel

- Praktisch ausschließlich bei PiZZ
- Icterus neonat. (Cholestase)
- In bis zu 70% erhöhte Leberenzyme
- Entwicklung einer Leberzirrhose möglich
  - Leberzirrhose insgesamt eher selten
  - Aber: AAT-Mangel häufige Leber-Tx-Urs.



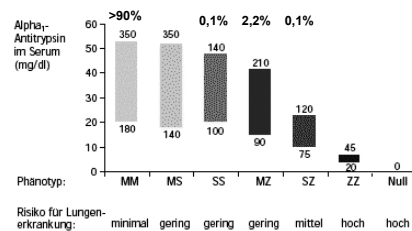
## Pathologie des AAT-Mangels in der Lunge

- Destruktion von Elastin in der Lunge führt zum „Syndrom der schlaffen Lunge“:
  - Verlust der elastischen Rückstellkraft
  - Überdehnung der Alveolarwände
  - Rarefizierung der Alveolen
  - Panlobuläres Emphysem
  - Basale Lungenabschnitte stärker betroffen als apikale
    - höhere Ventilation und Perfusion
    - ausgeprägterer Imbalance zwischen schädigenden Agentien und schützenden Antiproteasen basal
- Ausbildung pulmonaler Hypertonie

## Konzentration von AAT im Serum in Abhängigkeit vom Pi-Phänotyp

Phänotyp	Serumspiegel (mg/dl)	Emphysemrisiko
MM (>>90%)	150-350	Nicht erhöht
SS (<0,1%)	100-140	Nicht erhöht
MZ (2,2%)	90-150	Nicht erhöht
SZ (0,1%)	45-80	Mäßig erhöht
ZZ (<0,1%)	15-50	50-100%
00 (selten!)	0	100%

Kritische Grenze 80 mg/dl



### AAT-Mangel im Kindesalter



- ♦ Cholestase in Neonatalperiode (10-20% der Kinder mit PiZZ), Cholestase meist reversibel
- ♦ Selten schwere Verlaufsform mit Leberzirrhose und Exitus im Kindesalter
- ♦ Symptomatisches Lungenemphysem sehr selten (fast nur beim Pi-00-Typ)
  - ♦ Möglicherweise aber subklinische Veränderungen in Lungenfunktionsprüfung
- ♦ Häufig verspätete Diagnosestellung im Erwachsenenalter mit dann oft bereits fortgeschrittener Lungendestruktion

### Lungenfunktion bei Kindern mit PiZZ



Zunächst Erhöhung RV und FRC, später Erniedrigung FEV1

Autor	n	Alter	Sympt	Pathol. Lungenfkt.
Karitzki et al.	2	9-19	0	50%
Hird et al.	28	2-16	2 BHR	50%
Wall et al.	22	12-18	2 BHR	9%
Paul et al.	7	3-19	1 BHR	42%
Wiebicke et al.	14	2-19	1 BHR	28%

### AAT-Mangel im Erwachsenenalter



- ♦ Geringgradig erhöhtes Risiko für Leberzirrhose und hepatozelluläres Carcinom, große Streubreite beim Schweregrad der Leberschädigung
- ♦ In Abhängigkeit von AAT-Spiegel erhöhtes Risiko für Emphysem (ZZ, 00)
- ♦ Häufig verspätete Diagnosestellung (mehrere Jahre nach Auftreten erster Symptome)
- ♦ Auftreten von Dyspnoe meist zwischen 25. und 40. LJ
- ♦ Etwa 2% aller COPD liegt ein AAT-Mangel zugrunde

### Typische Symptome des $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangels im Erwachsenenalter, n=124, überwiegend PiZZ (Brantly, Am Rev Respir Dis 1988)



- ♦ Atemnot 98%
- ♦ Chronische Bronchitis 34%
- ♦ Rezidivierende Bronchitiden 17%
- ♦ Nichtproduktiver chronischer Husten 3%
- ♦ Lungenentzündung 20%
- ♦ Atemwegshyperreagibilität 20%

### Stufenplan der Diagnostik

- ♦ Anamnese
  - ♦ Ikterus neonat./unkl. Lebererkrankung
  - ♦ Obstr./Unklare Lungenerkrankung
- ♦ Serumelektrophorese (ca. 1,-)
  - ♦ Fehleranfällig, häufig falsch neg. Befunde
- ♦ AAT im Serum (ca. 6 Euro)
- ♦ Genotypisierung (mehrere hundert Euro)
  - ♦ Alphakit?
- ♦ Lungenfunktion (Verlaufskontrollen)
- ♦ Radiologie (Verlaufskontrollen, CT?)



### Radiologisches Erscheinungsbild des Emphysems bei AAT-Mangel

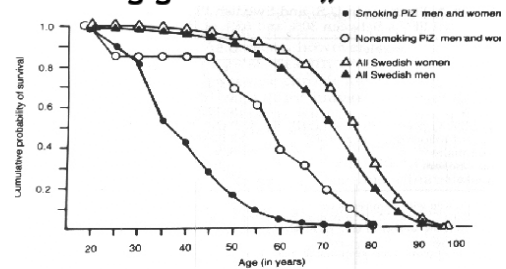


- ♦ Emphysem basal betont
- ♦ evtl. Bullae

## AAT-Mangel und Umweltnoxen

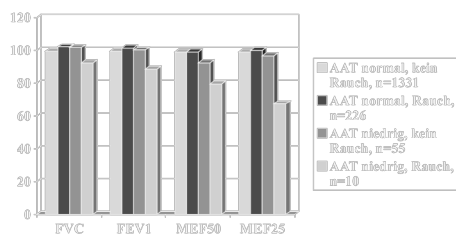
- ♦ Zigarettenrauch antagonisiert AAT
- ♦ Jährlicher FEV1-Abfall bei
  - ♦ Gesunden >30j. Nichtraucher ca. 35ml/y
  - ♦ PiZZ-Nichrauchern ca. 45ml/y
  - ♦ bei PiZZ-Rauchern ca. 70ml/y
- ♦ Einfluß von Passiv-Rauchen wahrscheinlich

## Lebenserwartung in Abhängigkeit vom „Rauchen“



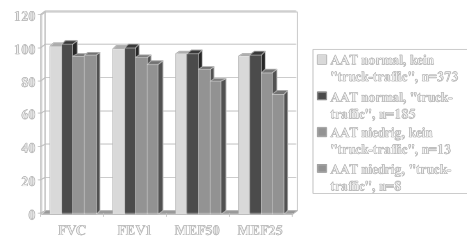
## AAT (cut off 116mg/dl) und Tabakrauchexposition

v. Ehrenstein et al., Lung function of school children with low levels of AAT and tobacco smoke exposure, Eur Resp. J 2002; 19:1099-1106



## AAT (cut off 116mg/dl) und LKW-Verkehr (cut off 730 LKW/d im Umkreis von 100m)

v. Ehrenstein et al.



## Therapie des AAT-Mangels I

- ♦ Prophylaxe: Meiden exogener inhalativer Noxen, insbesondere Tabakrauch
- ♦ Konsequente antiphlogistische Therapie
  - ♦ Bei Atemwegsinfekten und bei Asthma bronchiale, aber auch bei anderen akuten Entzündungen (Vermeiden von AAT-Anhäufung in der Leber)

## Therapie des AAT-Mangels II

- ♦ Atemtechniken/Physiotherapie/Sekretmobilisation
- ♦ Impfungen (Pneumokokken, Grippe)
- ♦ AAT-Substitution?
- ♦ Leber-Tx normalisiert AAT-Spiegel
- ♦ Lungen-Tx

## Med. Therapie bei COPD infolge AAT-Mangels

- ♦ **β2-Mimetika inhalativ**
- ♦ **Anticholinergika**
- ♦ **Theophyllin? Nebenwirkungen!**
- ♦ **Inhal. Glucocorticoid?**
  - ♦ Langfristiger Nutzen in Studien zweifelhaft
  - ♦ Versuch gerechtfertigt, regelm. Reeval.
- ♦ **ACC?**

## Therapie der COPD-Exacerbaton

- ♦ **β2-Mimetika und Anticholinergika**
  - ♦ Cave: Pulver evtl. schlechte Deposition
- ♦ **Prednisolon systemisch**
- ♦ **Antibiotika**
- ♦ **Beatmung**
  - ♦ Großer Tubus
  - ♦ Permissive Hyperkapnie
  - ♦ Niedrige Frequenz
  - ♦ Gute Sedierung
  - ♦ Heliox (Helium-/O<sub>2</sub>-Gemisch)?
- ♦ **Lungen-Tx**

## Substitution von AAT(Prolastin)

- ♦ **Infusion von AAT 60mg/kg/Woche oder 240mg/kg/alle 4 Wochen**
  - ♦ Dtl. erniedrigter AAT-Spiegel <0,8g/l bzw. 35% der Norm
  - ♦ Mittelgradig eingeschränkte Lungenfunktion (FEV1 30-65%) oder FEV1-Abfall >120ml/Jahr
  - ♦ Erniedrigter AAT-Spiegel und normale LUFU???
- ♦ **KI: FEV1 <30%, RAUCHER, Kompletter IgA-Mangel, „Eiweißunverträglichkeit“, decomp. Cor pulmonale,**
- ♦ **Inhalation von AAT in Studien**

## Zu ziehende Konsequenzen aus Diagnosestellung des AAT-Mangels

- ♦ *Neonatalperiode*    *Kinder/Adoleszenz*    *Erwachsene*
- ♦ **Antiinflammatorische Therapie(?)**
  - kein Rauchen    kein Rauchen
- ♦ **Berufswahl**
- ♦ **Follow-up?**
- ♦ **Indikation zur Substitution**    ?    ?

## Mögliche Konsequenzen eines Screenings

- ♦ **Wahl eines geeigneten Berufes**
- ♦ **Konsequente antientzündl. Therapie bei pulmonalen Infektionen**
- ♦ **Prävention vor Umweltnoxen (insbesondere Tabakrauch, aber auch andere Schadstoffbelastungen der Luft)**
  - ♦ Unter schwedischen Rauchern, bei denen im Rahmen eines Screenings ein AAT-Mangel vom Typ PiZZ diagnostiziert worden war, hatten nur 3% jemals geraucht (...)

## Mögliche negative Auswirkungen eines Screenings

(Stoller et al. 1994, Cleve Clin J Med 61: 461-467)

- ♦ **304 Patienten nach Diagnose des α<sub>1</sub>-Antitrypsin-Mangels**
  - ♦ **Frühzeitige Berentung**    **44%**
  - ♦ **Arbeitsplatzverlust**    **16%**
  - ♦ **Arbeitsplatzwechsel**    **19%**
  - ♦ **Versicherungsverlust**    **11%**
  - ♦ **psychosoziale Belastung?**

**Take Home Message:**

**DER AAT-MANGEL IST REAL,  
bitte differentialdiagnostisch bedenken!**

**...vielen Dank!**



**[www.kinderlunge.de](http://www.kinderlunge.de)**