

alpha1-Antitrypsin

Untersuchungsmaterial	EDTA-Vollblut	Alternatives Material: entfällt
Mindestabnahmemenge	1 ml	
Auftragsanforderung IXSERV	entfällt	Anforderungsname: alpha1-Antitrypsin
Anforderungsformular	06 Molekulardiagnostik	
Untersuchungsverfahren	Molekularbiologische Untersuchung (Amplifikationsverfahren)	
Untersuchungstechnik	DNA Sequenzierung	
Ergebnisverfügbarkeit nach Probeneingang	bis 2 Wochen	
Indikation	<p>Icterus prolongatus des Neugeborenen</p> <p>Neonatale Hepatitis</p> <p>(Früh-) kindliche Leberzirrhose</p> <p>Pränatale Diagnostik bei Neugeborenen-Hepatitis in der Familie</p> <p>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD</p> <p>Lungenemphysem bei Erwachsenen</p> <p>Hepatitis, Leberzirrhose unklarer Ursache bei Erwachsenen</p>	
Präanalytik	Für die Durchführung genetischer Untersuchungen ist nach dem Gendiagnostikgesetz (2010) die schriftliche Einwilligung des Patientennach vorheriger Aufklärung durch den Arzt verpflichtend.	
Methode	Sequenzierung der Exone 3 und 5 des alpha-1-Antitrypsin Gens zur Bestimmung des M (Wildtyp), S (Glu264Val) und Z Allels (Glu342Lys) (Chr. 14q32.1, OMIM 107400).	
Hinweis	<p>Der Alpha1 Antitrypsin (AAT)-Mangel ist ein häufiger hereditärer Stoffwechselerkrankung bei Weissen europäischer Abstammung. Die Prävalenz beträgt 1/2000-1/3000. Der AAT-Mangel führt vorzeitig zu chronisch degenerativen Erkrankungen von Lunge (COPD, Emphysem) und Leber (neonatale Hepatitis, Zirrhose). AAT ist ein hauptsächlich in der Leber gebildeter Protease-Inhibitor (Pi). Die Hauptaufgabe von AAT ist die Bindung und Inaktivierung der neutrophilen Elastase (NE). NE wird in grosser Menge freigesetzt von aktivierten Granulozyten zwecks Abwehr von Fremdkörpern (Infekterreger, Staub-, Rauchpartikel etc.). Die aggressiv-destruktive Wirkung der NE auf Komponenten des Bindegewebes wird von AAT gebremst. Der Mangel führt zu fortschreitender Zerstörung von Lungenparenchym (Elastin, Kollagen), insbesondere bei Rauchern. Die Pathogenese der Hepatopathie beruht weniger auf einem Mangel an AAT als auf der Speicherung von nicht abbaubarem, varianten Proteinen in den Hepatozyten. AAT Mangel ist die häufigste hereditäre Lebererkrankung weisser Kinder. Das AAT Gen auf Chromosom 14 ist hochpolymorph (ca. 100 Allelvarianten charakterisiert). AAT wird exprimiert von zwei unabhängigen, 2 kodominant vererbten Allelen. Der mit >90% häufigste Genotyp Pi*MM geht mit normalen AAT Konzentrationen einher und wird als Wildtyp bezeichnet. Die klinisch bedeutendsten polymorphen Allele sind Pi*Z und Pi*S. Vor allem die Genotypen Pi*ZZ und Pi*SZ führen zur stark erniedrigten AAT Konzentration im Serum: Pi*ZZ 10-15% der Normalwerte, Pi*SZ 30-35%. Heterozygote Pi*MZ bzw. Pi*MS haben AAT Werte zwischen 40 und 60% der Norm. Die Allelfrequenzen bei Nordeuropäern betragen: Z 1-2%, S 2-4%, d.h. ca. 0.2% der Bevölkerung sind homozygot. Z Allelfrequenz gegen Südeuropa abnehmend, S Allel zunehmend. Beide mutanten Allele sind sehr selten in Afrika und</p>	

	<p>Asien. In >95% der schweren Erkrankungen findet sich der homozygote Genotyp Pi*ZZ. Heterozygotie Pi*SZ ist mit 3-5fach erhöhtem Erkrankungsrisiko verbunden, der Genotyp Pi*SS hat normale AAT Werte. Laborchemisch ist eine stark verminderte oder fehlende 1-Globulinfraktion in der Serumelektrophorese ein starker Hinweis auf einen Mangel an AAT, das 80% der Fraktion ausmacht.</p> <p>Literatur:</p> <p>Crystal RG. 1989: The alpha1-antitrypsin gene and its deficiency states. Trends Genet, 5: 411-417.</p> <p>Hutchison DCS. 1998: Alpha1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution Pi types S and Z. Respiratory Medicine 92: 367-377.</p>	
Stör- und Einflussfaktoren	Probenmaterial hämolytisch, lipämisch, ikterisch	
Akkreditierungsstatus	akkreditiert	
Leistung	UKM Labor	
Ansprechperson	Dr. rer. nat. Hartmut Schmidt	Telefon: +49 (0) 251-83-47226 E-Mail: Hartmut.Schmidt-ZL@ukmuenster.de