

**Dr. Rüdiger Kardorff**

## Alpha-1-Antitrypsinmangel bei Kindern und Jugendlichen – ein Überblick aus kinderärztlicher Sicht



Dr. Rüdiger Kardorff,  
Kinder-Gastroenterologe  
im Marien-Hospital Wesel.

Außerdem ist Dr. Kardorff  
Mitglied des wissenschaftlichen  
Beirats von Alpha1  
Deutschland. Sein Bereich:  
Kinder & Jugendliche  
(siehe S. 7).

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel) betrifft vor allem zwei Organe im Körper: die Leber und die Lunge. Die Lebererkrankung führt in ihrer schweren Form zu einer Gewebeerstörung und Vernarbung, der Leberzirrhose. In der Lunge können die Wände der winzigen Lungenbläschen, der Alveolen, zerstört werden. Mit der Zeit bilden sich immer größere Hohlräume, und schließlich entsteht eine überblähte Lunge, ein Lungenemphysem.

### Entzündung und Alpha-1-Antitrypsin (AAT)

Bei Entzündungen reagiert der Körper mit Abwehrmechanismen, um den Schaden zu reparieren. Nützliche Blutzellen werden zum Ort des Geschehens gelotst, und Gewebeschichten werden durch spezialisierte Stoffe aufgelöst. Dabei spielen Proteinasen eine wichtige Rolle, das sind Enzyme, die Eiweiße spalten können. Damit diese Prozesse nicht aus dem Ruder laufen, werden Gegenspieler produziert, die Inhibitoren. AAT ist ein solcher Inhibitor und macht eiweißspaltende Enzyme unschädlich. Um ein gesundes Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, muss genügend funktionsfähiges AAT vorhanden sein. Beim AAT-Mangel mangelt es an AAT, die „Bremse“ ist also gewissermaßen defekt. Dadurch sind die eiweißspaltenden Stoffe im Übermaß vorhanden, mit dem Effekt, dass weitaus mehr Gewebe angegriffen wird als nötig.

Normalerweise ist AAT im Blutserum in beträchtlichen

Konzentrationen vorhanden. Das Molekül gehört zur Familie der Serpine (Serin Proteinase Inhibitoren) und ist verwandt mit den Gerinnungsfaktoren. Wenn beim AAT-Mangel schützendes Alpha-1-Antitrypsin in der Lunge fehlt, können die eiweißspaltenden Proteinasen das Gewebe ungehindert angreifen und zerstören. Das Gleichgewicht zwischen Proteinasen und deren Gegenspielern ist gerade in der Lunge wahrscheinlich deswegen so empfindlich, weil die Atemwege sich buchstäblich in jeder Sekunde des Lebens mit Reizstoffen und Keimen auseinandersetzen müssen, die mit der Atemluft hereingebracht werden. Dafür ist das Immunsystem in der Lunge in ständiger „Entzündungsbereitschaft“, die ständig kontrolliert werden muss.

Erst in den letzten zehn Jahren fanden Wissenschaftler heraus, dass AAT noch weitere wichtige Funktionen im Körper hat. Es wirkt mit bei der Reparatur von Gewebe und bei anderen Abwehrreaktionen des Immunsystems. Möglicherweise ergeben sich daraus auch neue Behandlungsmöglichkeiten für Krankheiten wie Diabetes oder Darmentzündung.

### Veränderter Bauplan von AAT und Folgen für die Leber

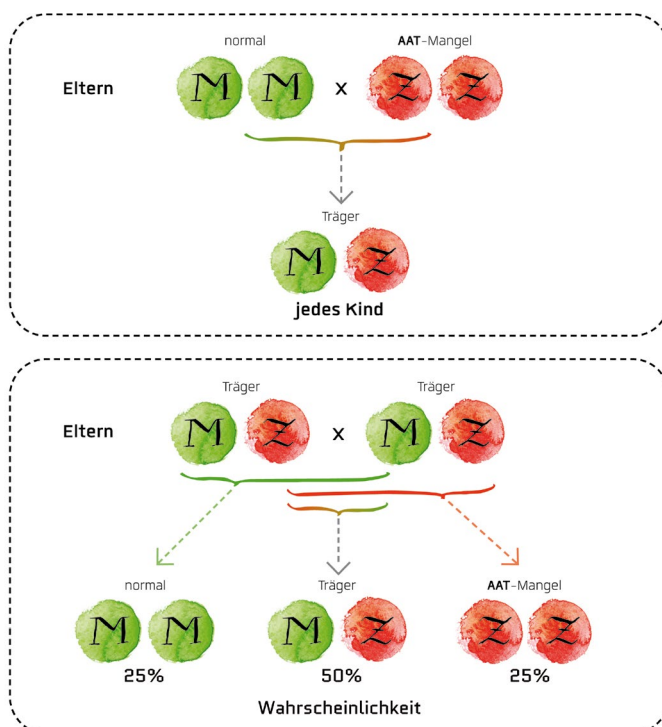
Das AAT-Molekül besteht aus einer kompliziert aufgebauten Kette von Eiweißbausteinen, den Aminosäuren. Räumlich gefaltet bildet die Kette eine komplexe Struktur. Beim AAT-Mangel vom PiZZ-Typ ist zwar nur ein einziger winziger Baustein verändert. Doch ändert sich dadurch die gesamte Form des Moleküls im Raum, und ein Teil der Kette kippt zur Seite. Mehrere dieser veränderten Moleküle kleben zusammen und bilden schließlich große Polymere, die in der Zelle als Klumpen liegen bleiben. Wenn Leberzellen solch ein verändertes AAT produziert haben, kann es nicht mehr aus der Zelle ausgeschleust werden und in den Blutkreislauf gelangen. Dann liegt in der Leberzelle zu viel verändertes AAT, und im Blut zirkuliert zu wenig gesundes AAT. Die Leberzellen werden gewissermaßen vergiftet und mit der Zeit zerstört.

### Vererbung des AAT-Mangels

Das Grundproblem dieser Erkrankung liegt in einer veränderten Erbinformation für das AAT. Jeder Mensch übernimmt vom Vater und von der Mutter jeweils eine Variante des Gens, ein Allel. Tragen beide Eltern normale Varianten, bekommt das Kind also zwei normale Allele und ist gesund. Beim AAT-Mangel heißt die normale Variante PiM (Proteinase-Inhibitor M).

Das gesunde Kind dieser Eltern hat dann einen MM-Typ. Die beiden wichtigsten und häufigsten Mangelvarianten heißen PiZ und PiS. Darüber hinaus wurden bisher mehr als 100 weitere Varianten entdeckt, von denen jede einzelne extrem selten ist.

Beim AAT-Mangel werden von Mutter und Vater die Mangelvarianten vererbt. Das Kind mit ZZ-Typ hat also zwei kranke Allele. Im häufigsten Fall haben beide Eltern einen MZ-Typ. Sie sind selbst gesund, aber Überträger der Erkrankung. Wenn zwei MZ-Eltern ein Kind bekommen, ergeben sich daraus genetisch mehrere Möglichkeiten: kommen von Mutter und Vater die beiden M-Varianten zusammen, dann ist das Kind MM und gesund. Kommt eine M- mit einer Z-Variante zusammen, dann ist das Kind MZ und damit (wie seine Eltern) gesund, aber ein Überträger der Krankheit. Und wenn beide Z-Varianten von den Eltern zusammenkommen, dann hat das Kind einen ZZ-Typ und ist krank. Statistisch gesehen hat also eines von vier Kindern des Elternpaares den kranken Typ geerbt.



Vererbungsmuster des AAT-Mangels

## Häufigkeit der einzelnen Varianten in Europa

In Deutschland kommt der PiZZ-Typ etwas häufiger vor als der PiSS-Typ, bei dem beide Eltern die PiS-Variante vererbt haben. Von 2.000 Personen hat statistisch gesehen eine einen PiZZ-Typ, beim PiSS-Typ ist es 1

von 2270 Personen. Man rechnet daher in Deutschland mit insgesamt 10-20.000 betroffenen Personen. In Skandinavien ist der PiZZ-Typ häufiger, in Spanien der PiSS-Typ.

## Beschwerden und Befunde bei leberkranken Kindern

Manchmal wird schon bei Neugeborenen ein AAT-Mangel festgestellt. Die Babys fallen durch eine verstärkte Gelbsucht nach der Geburt auf. Ihr Stuhl hat eine ungewöhnlich blasse, eher graue Farbe und die Säuglinge gedeihen schlecht. Wenn der Arzt den Bauch abtastet, stellt er eine vergrößerte Leber fest. In Blutproben sind die Leberwerte erhöht. Wenn es zusätzlich an Vitamin K mangelt, das für eine normale Blutgerinnung wichtig ist, drohen gefährliche Gehirnblutungen. Diese Situation eines erkennbar leberkranken Neugeborenen ist glücklicherweise selten.

Eine andere Erscheinungsform äußert sich im ersten Lebensjahr ebenfalls durch schlechtes Gedeihen, eine große Leber und eine große Milz. Die Kinder haben ständigen Juckreiz und kratzen sich viel. Manchmal bemerkt man die Leberbeteiligung erst bei Schulkindern, wenn die Zerstörung des Lebergewebes schon weit fortgeschritten ist. Hier hat sich ein Bluthochdruck in der Pfortader entwickelt oder es gibt Krampfader in der Speiseröhre. Auch hier handelt es sich um Einzelfälle.

Am häufigsten wird bei Kindern die Diagnose eines AAT-Mangels zufällig gestellt, wenn man wegen irgendeines anderen Problems Blut abnimmt und erhöhte Leberwerte feststellt. Dann fahndet der Arzt nach Ursachen und stößt so auf den AAT-Mangel.

## Krankheitsverlauf bis zum Erwachsenenalter

Forscher aus Malmö in Schweden haben in den 1970er Jahren bei 200.000 Neugeborenen Suchtests auf AAT-Mangel durchgeführt. Dabei fanden sie 120 Babys mit PiZZ-Typ. Diese Kinder wurden seither fortlaufend nachbeobachtet, sodass inzwischen Informationen über 30-jährige Personen vorliegen. Als Säuglinge hatte die Mehrzahl der Kinder erhöhte Leberwerte. Mit vier Jahren waren es nur noch 41 %, und danach wurde der Anteil immer kleiner. Von den 18-jährigen hatten nur noch 12 % und von den 26-jährigen nur noch 7% der PiZZ- Personen erhöhte Leberwerte. D.h. also, dass sich die Leberwerte über den Gesamtverlauf der Kindheit in den meisten Fällen normalisieren.

Wenn das Kind zusätzlich zum AAT-Mangel noch eine andere Lebererkrankung hat, zum Beispiel eine Virushepatitis oder eine Fettleber, steigt das Risiko für einen schweren Verlauf deutlich. Insgesamt ist jedoch bei Kindern mit PiZZ-Typ eine schwerwiegende Lebererkrankung selten. Ein letztlich lebensbedrohlicher Verlauf bis hin zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation gilt hier als absolute Seltenheit.

Im Erwachsenenalter wiederum steigt die Häufigkeit einer Leberzirrhose bei Personen mit PiZZ-Typ mit zunehmendem Alter langsam an. Außerdem begünstigt die Erkrankung das Auftreten von Tumoren in der Leber.

### Serumspiegel und Lungenbeteiligung

Ob die Lunge erkrankt, hängt entscheidend von der genetischen Variante ab und davon, wie viel AAT im Blut zirkuliert. Je mehr AAT vorhanden ist, desto geringer ist das Risiko für ein Lungenemphysem. Beim PiZZ-Typ findet man nur sehr geringe Konzentrationen von AAT im Blut, typischerweise etwa 1/10 bis höchstens 1/5 der normalen Konzentration.

### Unterschiedliche Verläufe beim PiZZ-Typ

Selbst bei gleichem Gendefekt kann die Erkrankung ganz unterschiedlich verlaufen. Dafür gibt es eine Vielzahl von Gründen. Die Leberzellen von manchen Personen reagieren besonders empfindlich auf die Ablagerungen von AAT. Es gibt auch Patienten, bei denen zusätzlich andere Gendefekte vorliegen, die die Leberbeteiligung beeinflussen. Wer häufig Infekte oder Fieber hat, bildet in diesen Phasen besonders viel AAT, sodass die Konzentration in den Leberzellen ansteigt. Bestimmte Medikamente sind bei AAT-Mangel ungünstig für die Leber. In Studien wurde beispielhaft das Schmerzmittel Indometacin untersucht. Je nachdem, welche dieser Faktoren auf die Leberzelle einwirken, wird die Erkrankung leichter oder schwerer verlaufen.

### Vorhersage des Krankheitsverlaufs

Für betroffene Familien wäre es wichtig, möglichst bald nach der Diagnosestellung zu wissen, wie die Krankheit verlaufen wird. Bei sehr jungen Kindern ist es für den Arzt jedoch schwierig, eine verlässliche Prognose zu stellen. So ist beispielsweise die Gelbsucht des Neugeborenen kein Risikofaktor für einen besonders schlechten Verlauf. Wenn das Kind im Alter von 1 Jahr bereits eine vergrößerte Leber, eine vergrößerte Milz

und einen Hochdruck im Pfortaderkreislauf hat, sind dies Hinweise für einen ungünstigen Verlauf. Auch wenn eine Gelbsucht bei Kleinkindern und jungen Schulkindern auftritt, ist das ein schlechtes Zeichen. Umgekehrt kann man sagen, dass ein Kind, das mit acht Jahren lebergesund ist, in der späteren Kindheit und Jugendzeit nicht mehr leberkrank werden wird. Und dieser Fall ist bei weitem der häufigste.

### Diagnosestellung eines AAT-Mangels

Wenn der Arzt den Verdacht auf einen AAT-Mangel hat, kann er im Blut die Konzentration von AAT messen. Sie sollte, je nach Laborverfahren, in der Größenordnung von oberhalb 0,9 g/Liter liegen. Als erster Test ist dies durchaus sinnvoll. Allerdings ist die AAT-Konzentration vorübergehend erhöht, wenn ein Kind Fieber hat oder einen Infekt durchmacht. Dann ist der Blutwert schwer zu interpretieren.

Die beiden entscheidenden Tests sind deshalb die Phänotypisierung, um den Pi-Typ festzustellen, sowie die Genotypisierung, um die Veränderung im Gen zu identifizieren. Sehr einfach und für den Arzt kostenlos geht dies mit dem AlphaKit®. Dabei werden einige Tropfen Blut auf ein spezielles Papier gegeben, getrocknet und per Post zu einem Speziallabor geschickt. Neuerdings gibt es auch einen Suchtest, der sofort in der Arztpraxis durchgeführt werden kann, der AlphaKit QuickScreen®. Schon nach 15 Minuten liegt das Testergebnis vor. Ähnlich wie bei einem Schwangerschaftstest verfärbt sich der Teststreifen, wenn im Blut ein Z-Allel vorhanden ist. Ein normales Testergebnis schließt einen PiZZ-Typ aus. Ist der Suchtest auffällig, müssen ergänzend die Phänotypisierung und/oder die Genotypisierung vorgenommen werden. Das Kind kann trotz auffälligem Suchtest gesund sein, denn es könnte wie seine Eltern einen MZ-Typ haben.



Beim QuickScreen® liegt das Testergebnis nach 15 Minuten vor



## Leberbeteiligung bei Kindern: der Schädigung vorbeugen

- Bisher gibt es keine ursächliche Therapie/Medikamente
  - Die Infusion von AAT als Medikament ist wirkungslos
  - **Was Sie tun können: der Schädigung der Leber vorbeugen**
  - In Zukunft: Gentherapie?
- frühzeitiges Vorgehen gegen Fieber und Entzündungen
  - Impfungen:
    - Hepatitis A und B
    - Pneumokokken
    - Influenza
    - Windpocken
  - Meiden leberschädlicher Stoffe
  - **keine Rauchexposition**

## Beurteilung des Schweregrades und des Krankheitsverlaufes

Kinder mit PiZZ oder PiSZ unter fünf Jahren sollten mehrmals im Jahr vom spezialisierten Arzt untersucht werden. Er untersucht das Kind, führt eine Ultraschalluntersuchung des Bauches durch und nimmt Blut ab. Darin werden mehrere unterschiedliche Leberwerte bestimmt. So kann der Arzt beurteilen, ob die Leberzellen geschädigt sind, ob die Galle normal abfließt und wie die Leber funktioniert. Auch die Vitaminversorgung wird überprüft. Im Schulkindalter reichen jährliche Kontrolluntersuchungen aus, wenn sonst alles in Ordnung ist.

## Behandlung der Leberbeteiligung bei Kindern

Bisher gibt es keine ursächliche Therapie oder Medikamente, die das liegen gebliebene und verklumpte AAT aus den Leberzellen ausschleusen könnten. Die Infusion von AAT als Medikament ist für die Leber wirkungslos.

Allerdings kann man viel tun, um einer Schädigung der Leber vorzubeugen. Dazu gehört, alle empfohlenen Impfungen konsequent durchzuführen. Jeder Infekt, der vermieden wird, kann die Konzentrationen von AAT in den Leberzellen günstig beeinflussen. Zusätzlich zum normalen Impfplan sollte auch gegen Hepatitis A und B geimpft werden. Da es sich hier um eine sogenannte Indikationsimpfung handelt, also eine Impfung, die bei bestimmten Vorerkrankungen sinnvoll ist, besteht auch die Chance, dass die Krankenkassen die Hepatitis-Impfung bezahlen. Wenn das Kind krank wird und Fieber bekommt, sollte das Fieber konsequent gesenkt werden und die Entzündung behandelt werden. Dadurch beugt man der übermäßigen Produktion von AAT vor.

Bei leberkranken Kindern werden unterschiedliche Medikamente verordnet. Besteht ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K), werden geeignete Vitaminpräparate gegeben. Den Juckreiz des Kindes kann man mit mehreren Medikamenten unterdrücken. Gallensäurepräparate werden verordnet, um das Fortschreiten der Lebererkrankung zu verlangsamen. Und schließlich, als Ultima Ratio, kommt für sehr schwer betroffene Kinder auch eine Lebertransplantation infrage. Die Spenderleber hat dann kein Problem mit der Speicherung von AAT, und sie übernimmt die Erkrankung auch nicht vom Empfänger.

Wissenschaftler forschen an neuen Ideen und Behandlungsprinzipien, von denen die meisten die genetischen Veränderungen beim AAT-Mangel im Visier haben. All dies ist jedoch noch Zukunftsmusik.

Zusammenfassung: Prof. Gratiana Steinkamp