

Herr Dr. Rüdiger Kardorff

Kindergastroenterologe am Marien Hospital Wesel,
Leiter des Weseler Alpha 1 Kinder-Centers

Lebermanifestation Alpha-1-Antitrypsinmangel

Grundlagen

Alpha-1-Antitrypsin (im weiteren AAT) ist ein im Blut gelöster Eiweißstoff, der chemisch mit Blutgerinnungsfaktoren verwandt ist.

Serpine sind funktionierende Eiweißstoffe, die die Grundeigenschaft haben, dass sie andere Eiweißstoffe spalten, die oft auch eine aggressive Funktion haben. Zu den Serpinen gehört auch das AAT.

Elastase ist ein Eiweiß, das Gewebestrukturen spalten kann; trifft Elastase auf Lungengewebe (im Rahmen einer Entzündung), führt dies dazu, dass Lungengewebe zerstört wird und sich eine Lungenschädigung entwickelt. Die Serpine verhindern das. Es sind insofern Schutzstoffe, die solche aggressiven Eiweiße inaktivieren können. Hat man zu wenig AAT – d. h. zu wenig dieser Schutzstoffe, können die aggressiven Eiweiße, also die schädlichen Substanzen, überhand nehmen und bspw. bei einer Lungenentzündung die Lunge zerstören.

Menschen mit Alpha-1- Antitrypsinmangel (im weiteren AAT-Mangel) fehlt vereinfacht ausgedrückt ein Schutzstoff gegen Gewebeerstörung – und dies ist die Ursache dafür, warum Mangelpatienten ab dem mittleren Lebensalter relativ häufig eine Lungenerkrankung entwickeln.

Auch im Normalzustand des Körpers ist Elastase vorhanden, da es für manche Körperfunktionen gebraucht wird. Typischerweise wird es jedoch durch Antielastasen wie AAT mehr als ausgeglichen, so dass es nicht zu einer Lungenschädigung kommt. Ist das Gleichgewicht und somit der Schutz nicht gegeben, kommt es im drastischen Fall zu einem Lungenemphysem.

Von einem Lungenemphysem spricht man, wenn das differenzierte Lungengewebe immer mehr vergrößert wird und die kleinen Lungenbläschen zunehmend durch große Hohlräume ersetzt werden



Dr. Rüdiger Kardorff bei der Präsentation

– dann funktioniert die Lunge nicht mehr richtig.

In ganz neuen Publikationen wird bereits darauf verwiesen, dass AAT vermutlich eine Vielzahl von Funktionen im Körper hat; anti-entzündlich, anti-infektiös – und dass es deshalb möglicherweise bei einem Mangel noch weit mehr Probleme geben kann als nur den fehlenden Anti-Elastase-Effekt.

Eine ganz interessante Beobachtung in diesem Rahmen ist, dass nach einer Lebertransplantation von der gesunden Leber zunächst einmal wieder ganz normal Antitrypsin produziert und die Spiegel wieder normal sind. Man könnte denken, der Patient ist eigentlich komplett gesund. Das ist aber in den Studien, die man jetzt an lebertransplantierten Patienten gemacht hat, in Wirklichkeit nicht ganz so. Man hat festgestellt, dass diese Patienten mit ihrer Lunge immer noch ein wenig mehr Probleme haben als ein sonst gesunder, lebertransplantiertes Mensch. Dies lässt vermuten, dass es noch mehr Funktionen gibt, die bisher noch nicht ganz durchschaut sind.

Eine mögliche Lebererkrankung als Alpha entsteht jedoch anders. Beim AAT-Mangel ist im Bauplan des Menschen (DNA) ein winziger Fehler (Mutation an Gen 14), aufgrund dessen das Eiweiß Alpha-1-Antitrypsin ein klein wenig anders gebaut wird als es sollte. Diese eigentlich nur kleine Abweichung führt dazu, dass sich die gesamte Form des Eiweißbausteins (seine „Faltung“) ändert. Die



Tatsache, dass es verkehrt gefaltet ist, bewirkt, dass das AAT aus der Leberzelle, wo es hergestellt wird – also innerhalb des Lebergewebes – nicht gut heraus transportiert werden kann.

So heißt die Krankheit zwar AAT-Mangel, weil im Blut zu wenig von diesem Eiweiß vorhanden ist, in der Leber ist aber ein Alpha-1-Überschuss. Das AAT wird gebildet, sammelt sich in der Leber an und kann nicht aus der Leber heraus.

Beim PiZZ-Typ kommt ein weiteres Problem hinzu. Die liegengelassenen AAT-Moleküle bilden eine Kette (sie „polymerisieren“), d. h. dass das Ende des einen Moleküls mit dem Anfang des anderen Moleküls zusammenklebt. Diese langen Ketten sind für den Körper sehr schwer abzubauen. Durch die „Eiweißmassen“ wird die Leber geschädigt und kann zugrunde gehen. Beim Alpha beginnt also eine Lebererkrankung durch eine Vergiftung mit liegen gelassenen AAT.

Diese Grundlagen sind wichtig, um die Therapieansätze zu verstehen.

Neben den bekannten Formen PiZZ / PiSZ / PiMZ und PiMM kennt man weit über 100 weitere Varianten.

Die normalen Varianten werden mit dem Buchstaben „M“ bezeichnet. Sie sind nicht alle ganz gleich, aber das Ausschleusen aus der Leber und die Funktion ist bei allen normal.

Die zwei bekanntesten Mangelvarianten sind Z und S. Mangel in diesem Sinne heißt: AAT bleibt in der Leber liegen und geht nicht oder nur teilweise ins Blut, wobei die Variante Z das Problem mit dem oben beschriebenen Anhäufen und der Verkettung in der Leber hat.

Sehr viel seltener ist die Variante 0, bei der gar kein AAT in der Leber gebildet wird. Diese Menschen haben demnach keine Leberprobleme, sie werden aber schwer lungenkrank, weil sie diesen Schutzfaktor überhaupt nicht haben.

Der Erbmodus

Jeder Mensch hat seine Erbinformationen doppelt, denn er erhält eine Information von der Mutter, die andere vom Vater. Fakt ist aber, dass ein Betroffener (PiZZ) das Z weitergeben muss, da er nicht über

ein gesundes M verfügt. Der häufigste Fall bei den betroffenen Familien ist aber der, dass die Eltern MZ sind. Ihre eigene Erbsubstanz besteht also aus einer normalen M-Anlage und einer Mutation, der Z-Anlage. Ein Mensch, der selbst MZ („heterozygot“) ist, kann demnach mit einer Chance von 50:50 Chance an seine Kinder entweder die normale Anlage M oder die Krankheitsanlage Z weitergeben. Wenn er sich einen Partner gesucht hat, der auch MZ ist, gilt für diesen die gleiche 50:50 Chance und dann ergibt sich, statistisch gesehen, folgende Zufallsverteilung:

- 25 %, bei denen sich beide M zusammenschließen – das Kind ist „MM“, damit gesund und kann den AAT-Mangel auch nicht mehr weitervererben.

- 25 % bei denen sich beide Z verbinden – das Ergebnis ist der homozygote AAT-Mangel-Patient, der zweimal Z hat („PiZZ“)

- 50 % das Kind bekommt von einem Elternteil Z, vom anderen M, ist also selbst wieder „MZ“ wie die Eltern. Das Kind ist Merkmalsträger und kann die Krankheit weiter vererben; welche Alltagsbedeutung der Status „MZ“ hat, ist noch nicht in jeder Hinsicht vollständig klar.

Man geht davon aus, dass die Krankheit ausschließlich vererbt wird und ein Z nicht neu entstehen kann.

Seit einigen Jahren gibt es das Gen-Diagnostik-Gesetz, welches regelt, dass eine genetische Diagnostik, bei der es im Kern darum geht, spätere Erkrankungen zu erkennen, von einem Humangenetiker durchgeführt werden sollte. Die Kosten dafür werden nach Überweisung z.B. durch den Kinderarzt übernommen. Der Humangenetiker bespricht auch, in wieweit es sinnvoll ist, die genetische Untersuchung bei einzelnen Familienmitgliedern zu veranlassen. So stellt sich bei einem gesunden kleinen Geschwisterkind mit normalen Leberwerten die Frage nach der augenblicklichen Relevanz auf sein Leben, also die Frage, ob die Familie zu diesem Zeitpunkt wissen muss, welche AAT-Variante das Kind hat. Auch diese Grundsatzfragen greift der Humangenetiker auf.

Wie entsteht so eine Erkrankung?

Man geht davon aus, dass vor 2.000 bis 2.500 Jahren an zwei Stellen in Europa der Mangel entstanden ist. Diese Mutationen werden seither per Vererbung weitergegeben. Vermutlich ist der Z-Mangeltyp

bei den Wikingern im Norden entstanden und die S-Variante in Spanien – und breitete sich von diesen Gebieten immer weiter aus.

In früheren Zeiten erkrankten viele Menschen sehr früh an Lungenerkrankungen, z.B. Tuberkulose. Die Überlegung geht dahin, dass es damals ein Vorteil gewesen sein könnte, in jungen Jahren einen AAT-Mangel zu haben, weil die relativ starke Immunreaktion in der Lunge möglicherweise bei diesen Infektionen sogar einen gewissen Schutzeffekt hatte. Es gab somit für Menschen mit AAT-Mangel damals einen vorübergehenden Selektionsvorteil, der dafür gesorgt haben dürfte, dass sich die Mutation so rasch in Europa ausbreiten konnte.

In Deutschland gilt eine Häufigkeit von 0,05% (1:2.000) für den PiZZ-Typ und 0,044% (1:2.270) für den PiSS-Typ. PiZZ ist noch immer häufiger in den skandinavischen Ländern zu finden, PiSS ist nach wie vor in Spanien am häufigsten.

Allgemein wird in Deutschland jedoch eine hohe Dunkelziffer vermutet.

Typische Manifestationen des AAT-Mangels im Neugeborenenalter sind:

- Niedriges Geburtsgewicht
- Verstärkte Gelbsucht
- Entfärbter Stuhl
- Lebervergrößerung
- Schlechtes Gedeihen
- Blutungsneigung (Vitamin K-Mangel)
- Erhöhte Leberwerte

Dann folgt eine mögliche Entdeckung im Kleinkindalter durch:

- Leber- und ggf. Milzvergrößerung
- Schlechtes Gedeihen
- Juckreiz
- Gelbsucht
- „schlechte Leberwerte“ – Zufallsbefund

Sehr selten fallen Kinder noch im Schulkindalter auf mit:

- Juckreiz
- Allgemeiner Schwäche
- Schlechten Leberwerten
- Bluterbrechen
- Luftnot/Zyanose bei Belastung

Diagnostizierte Alpha1-Kinder werden auch im Schulalter weiter überwacht, da es in ganz seltenen Fällen zu einem Leberumbau (Zirrhose) kommen könnte.

Es ist ein Mythos zu sagen, ein Alpha sei entweder leber- oder lungenkrank. Auch ist es falsch zu glauben, dass Erwachsene keine Lebererkrankung mehr bekommen. Man weiß mittlerweile, dass insbesondere PiZZ-Männer eine zunehmende Zirrhose-Prävalenz haben bis ins hohe Alter, was aber ein multifaktorielles Geschehen ist.

Heute weiß man, dass der AAT-Mangel ein zusätzliches Risiko für Lebertumore birgt (sehr vereinzelt gibt es das bereits im Kindesalter).

Es gibt nur zwei große Langzeit-Studien in Europa (Schweden und Südtirol), bei denen über viele Jahre eine große Gruppe von Kindern mit festgestelltem AAT-Mangel begleitet wurde.

In den ersten Lebensmonaten hatte beim PiZZ zumindest die Mehrzahl erhöhte Leberwerte, die mit der Zeit von selbst besser wurden und sich normalisierten. Nur ca. 3 – 5% aller PiZZ-Kinder haben einen so schweren Verlauf, dass sie für eine Lebertransplantation gelistet werden müssen.

Man weiß aus neueren Studien, dass der AAT-Mangel ein generelles Risiko für Lebererkrankungen ist. Die Leber ist offenbar empfindlicher für Schädigungen jeder Art.

Wichtig: Ein AAT-Mangel (auch heterozygot, z.B. MZ) begünstigt einen schweren Verlauf von z.B. Gallengangsatresie, Mukoviszidose, Virushepatitis und Fettleberkrankheit. MZ alleine macht dagegen wohl nicht leberkrank.

Die sogenannten „Leberwerte“ im Blut geben eine gute Auskunft über den Zustand der Leber; es gibt allerdings vereinzelt auch Leberschäden, bei denen die üblichen „Leberwerte“ zumindest phasenweise kaum auffällig sind und die daher leichter übersehen werden können.

Das Risiko einer Erkrankung hängt vom Phänotyp ab, insbesondere für die Lungenerkrankung ist das Risiko eines ZZ-Typs hoch und das eines MZ gering (aber



doch höher als bei einem MM). Der Serumspiegel hat hierbei einen entscheidenden Einfluss. Mit dem Zirrhoserisiko verhält es sich ähnlich.

Exkurs in die Wissenschaft zu der Frage, warum nur wenige PiZZ leberkrank und noch weniger Betroffene schwer leberkrank werden. Dazu gibt es viele Studien, denn es sind viele verschiedene Faktoren, die dabei eine Rolle spielen. Zum Verständnis muss der grundsätzliche Ablauf innerhalb der Leberzelle klar sein: AAT wird in einem bestimmten Teil der Leber hergestellt (synthetisiert), dann in einem bestimmten Raum in den Leberzellen gespeichert, wo es sich, insbesondere im krankhaften Fall, ansammelt. Ein kleiner oder etwas größerer Teil kann aus diesem Speicher auf dem letztlich normalen Wege ausgegeben (sezerniert) werden ins Blut, ein weiterer Teil bleibt liegen und ein dritter Teil unterliegt einem Abbau (Degradation).

In diesem Prozess kann man sich verschiedene Dinge vorstellen, warum bei dem einen PiZZ die Leber geschädigt wird und beim anderen nicht.

- Trotz gleicher Menge von AAT, das in der Leber gespeichert wurde, sind die Auswirkungen nicht die gleichen, d.h. die Menschen haben eine unterschiedliche „Verletzlichkeit“.
- Von vornherein unterschiedliche Syntheserate. Man weiß z.B., dass Entzündungen oder Fieber die Bildungsrate von AAT vorübergehend erhöhen. Wenn häufige Entzündungen zu vermehrter Bildung von AAT führen, dann könnte auch der entstehende Schaden höher ausfallen.
- Wahrscheinlich ist die Schädigung vor allem dann hoch, wenn noch zusätzliche leberschädigende Einflüsse (z.B. Verfettung oder Medikamentenabbau) dazu kommen.
- Vermutlich ist es auch unterschiedlich, wieviel AAT ein Patient noch ins Blut abzugeben oder abzubauen vermag.
- Die Studien zeigen auch, dass es weitere Genmutationen gibt, die vielleicht auch einen Einfluss hat, ob man am AAT-Mangel erkrankt oder nicht.

Fieber beim Kind

Fiebern lassen, um das Immunsystem zu stärken oder Fieber senken, um der Bildung von zusätzlichem AAT vorzubeugen?

Es wird viel über dieses Thema diskutiert, doch stehen hier zwei Dinge gegeneinander: eine Entzündung kann durch vermehrte AAT Produktion die Leberschädigung anheizen, auf der anderen Seite haben alle handelsüblichen Fiebermittel auch eine leberschädigende Wirkung.

Man könnte sich mit der Messung des Entzündungswertes im Blut behelfen – ein „normaler Virus-Infekt“ sorgt oft nicht für erhöhte Entzündungswerte im Blut. Anders bei bakteriellen Infektionen (z.B. Lungenentzündungen); wenn dann die Entzündungswerte (CRP etc.) in die Höhe gehen, ist zu erwarten, dass auch vermehrt AAT gebildet wird.

Notwendig ist auch eine schnelle Behandlung (ggf. antibiotisch), um nicht wochenlang mit erhöhten Entzündungswerten zu leben. Ebenso wichtig ist die Behandlung von chronischen Entzündungen, die immer wieder auftreten können. Es ist z.B. wichtig, ein Asthma gut einzustellen, eine chronische Darmentzündung oder Rheuma etc. gut und konsequent zu behandeln.

Die neue, schlechte Nachricht ist, dass alle fiebersenkenden Mittel leberschädigend sind. Leider wurde dem Wirkstoff Ibuprofen auch eine leberschädigende Eigenschaft nachgewiesen. Metamizol (Neuralgin) ist wahrscheinlich am wenigsten leberschädigend, hat aber (wenn auch selten) Auswirkungen auf das Knochenmark.

Paracetamol ist in großen Mengen lebervergiftend und wird ausschließlich in der Leber abgebaut – was man schlechter verträgt, wenn bereits eine Leberschädigung vorliegt. Ibuprofen baut sich über Leber und Niere ab und ist somit für AAT-Patienten doch die etwas bessere Alternative.

Diagnosestellung und Verlaufskontrolle

- Bestimmung des Serumspiegels ist häufig ein erster Schritt. Es wird gemessen, wieviel AAT im Blut vorhanden ist.
- Phänotypisierung: Blutuntersuchung, um herauszufinden, was für ein Alpha1-Typ vorliegt, d.h. es wird bestimmt, was für ein Eiweißstoff nach seinen physio-/chemischen Eigenschaften vorliegt (oft nur der Blick nach M oder Z).
- Genotypisierung (Mutationsanalyse): Blutuntersuchung zur Klärung der Erbanlage (DNA), man schaut also, welche Mutation vorliegt

Damit hat man die Diagnose, aber man weiß noch nicht, ob jemand krank ist.

Bei der Diagnosestellung zur Lebererkrankung wird manchmal eine Leberbiopsie gewählt. Wichtig: zur Feststellung des AAT-Mangels braucht man diese invasive Untersuchung nicht! Im Fall von schweren Verläufen, wo Ärzte schnell Antworten benötigen, kann eine Biopsie nötig sein. Ebenso, um den genauen Zustand der Leber herauszufinden - dies ist aber keine Routineuntersuchung.

Wie es den Leberzellen geht, kann durch Untersuchungen des Blutes herausgefunden werden. Leberwerte wie GOT, GPT, GGT steigen an, wenn die Leber geschädigt ist. Diese Stoffe gehören in die Leber, sind aber vermehrt im Blut zu finden, sobald die Leber geschädigt ist.

Die Werte von z.B. CHE, Quick (F V), Albumi sollten hingegen möglichst hoch sein, denn diese Stoffe werden von der Leber hergestellt, um vielerlei Funktionen (z.B. Blutgerinnung) auszuführen. Bei eingeschränkter Leberfunktion fallen diese Werte ab.

Wichtig zur Verlaufskontrolle ist ein regelmäßig durchgeführter Ultraschall, um zu prüfen, ob sich die Leber umbaut, ob sie Narben bildet, wie die Durchblutung ist etc. Es gibt – wenn auch selten – Patienten, die einen Leberumbau mit fast nicht erhöhten Leberwerten haben, der nur durch einen Ultraschall festgestellt werden kann.

Therapie- und Behandlungsmöglichkeiten

- Für die meisten PiZZ-Kinder ist keine Behandlung erforderlich.
- Symptomatische Behandlung, also Minderung der Anzeichen der Erkrankung zur Erleichterung des Lebens, die eigentliche Erkrankung wird hierbei nicht behandelt. Zu dieser Form der Behandlung gehört z.B. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung der Ersatz fettlöslicher Vitamine (A, D, E, K), sofern die Vitaminspiegel abgesenkt sind, oder die Behandlung mit Präparaten gegen „Leberbedingten“ Juckreiz.
- Behandlung mit Gallensäurepräparaten (Ursodeoxycholsäure, kurz Urso) zur Verbesserung der Leberwerte. Der Nutzen konnte bisher nicht wissenschaftlich belegt werden. Studien zur zystischen Fibrose zeigen aber zumindest eine Verlangsamung der Erkrankung durch Gabe von Urso. Es sind keine relevanten Nebenwirkungen zu diesem Medikament bekannt, die Einnahme erfolgt möglichst einmal am Tag. Stoppen sollte man die Einnahme, wenn keine stark erhöhten Leberwerte (mehr) vorliegen und es aus ärztlicher Sicht keine Symptome gibt, die eine Einnahme rechtfertigen.
- Behandlung mit einer monogenen Nahrung (MCT-Nahrung). Sie ist aber nur bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen oder in ganz jungen Jahren sinnvoll.
- Ein auffälliges Essverhalten bei Kindern (Behauptung der Eltern, ihr Kind sei ein schlechter, vielleicht einseitiger Esser) ist nicht typisch für den AAT-Mangel und sollte nicht darauf geschoben werden.

Vorbeugende Behandlungsmöglichkeiten

- frühzeitiges Vorgehen gegen Fieber bei bakteriellen Entzündungen
- Impfungen:
 - Hepatitis A und B
 - Pneumokokken
 - Influenza
 - Windpocken
- Meiden leberschädlicher Stoffe
- Vermeidung von Rauch in aktiver und passiver Form

Die Substitution mit AAT ist bei Kindern wirkungslos!



Ein generelles Verbot für den Genuss von Alkohol ist möglicherweise kontraproduktiv und ruft Trotz hervor. Ein Glas Alkohol ist nicht gleich leberschädigend, da es in der Leber extra ein Enzym gibt, das Alkohol abbaut. Dies wurde in der Menschheit schon frühzeitig benötigt, z.B. zum Abbau vergorener Früchte. Ein intensiverer und sehr regelmäßiger Alkoholgenuss hingegen sollte vermieden werden.

Eine Lebertransplantation bedeutet theoretisch eine „Heilung“ des AAT-Mangels, da das AAT in der Leber gebildet wird und die „neue“ Leber diese Funktion normal übernehmen kann. 3 - 5% aller Lebertransplantationen im Kindesalter sind auf einen AAT-Mangel zurückzuführen (umgerechnet: jedes Jahr in Deutschland < 10 Kinder und Jugendliche). Die Indikation hierfür sind Blutungen im Magen-Darm-Trakt durch portale Hypertension und Leberfunktionseinschränkungen bei z.B. der Blutgerinnung. Eine Lebertransplantation bedeutet lebenslange Einschränkungen bei gleichzeitiger Dauermedikation, dies ist nur dann eine Lösung, wenn ein Leben ohne Transplantation in messbarer Gefahr wäre. Ist aber eine Transplantation notwendig, liegt die Rate des Langzeitüberlebens (10-15 Jahre nach Transplantation) bei über 90%.

Welche Therapieansätze sind in der Entwicklung?

Es gibt mehrere Möglichkeiten, im Körper einzugreifen:

- Durch Information an den Körper, weniger AAT zu synthetisieren. Zwar bleibt der Mangel im Blut, aber es kommt nicht zur Leberschädigung (Nachzulesen unter: Flotte TR, Mueller C. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. Hum Mol Genet. 2011;20(R1):R87-92)
- Durch Herstellung nur von „normalem“ Alpha1-Antitrypsin, indem das richtige Gen in den Körper eingeschleust wird.
- Es gibt eine Reihe von Studien, die sich damit beschäftigen, die anderen Faktoren zu beeinflussen. Eine Studie befasst sich z.B. mit der Sekretion, also mit der Ausscheidung.
- Weitere Versuche laufen zum Abbau des AATs, u.a. auch durch Zerstörung der Einlagerungszellen.

Zusammenfassung:

- AAT-Mangel gehört zu den häufigeren genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen
- Serumspiegel, sowie Phäno- oder Genotypisierung (Pi ...) zur Diagnosestellung. Leberwerte und Ultraschall zur Schweregradbeurteilung. Leberbiopsie nur in Ausnahmefällen.
- Symptomlose Leberbeteiligung häufig, Prognose meist gut. Aber: Risikofaktor für schwereren Verlauf anderer Lebererkrankungen
- Mögliche, sehr seltene Erkrankung im frühen Kindesalter: Leberumbau mit Galleabflussstörung und mit portaler Hypertension.

Zum Merken:

- Kontrollen: körperlicher Befund, Labor, Ultraschall
- Symptomatische Therapien meist nicht nötig; bei fortgeschrittener Erkrankung entsprechend anderen chronischer Leberkrankheiten
- Einzige „kurative“ Therapie bisher: Transplantation
- Derzeit zahlreiche Entwicklungen neuer Therapieverfahren, zum Teil (Carbamazepin) bereits in klinischer Erprobung.

Gabi Niethammer