

## Informasjonsskriv til rekvirerende lege

# $\alpha_1$ -antitrypsinmangel med spesiell vekt på genotyping og konsekvenser av denne

$\alpha_1$ -Antitrypsin er en proteaseinhibitor som hemmer nøytrofil elastase, et enzym i nøytrofile granulocytter som bryter ned elastisk bindevev.

$\alpha_1$ -Antitrypsinmangel er en av de hyppigste arvelige sykdommene blant hvite og har autosomal recessiv arvegang. Den viktigste mutasjonen, Z-mutasjonen, oppstod trolig i Skandinavia og ble spredd med Vikingtoktene. I den skandinaviske befolkningen er omlag 3-4% bærere for Z-mutasjonen (allelfrekvens om lag 2%).

S-mutasjonen er enda hyppigere, men er ikke så skadelig for enzymets funksjon. S-mutasjonen gir kun lett økt sykkelighet, og bare i kombinasjon med Z-mutasjonen (sammensatt SZ heterozygote) eller noen andre svært sjeldne mutasjoner i genet for  $\alpha_1$ -antitrypsin.

95% av alle pasienter med alvorlig  $\alpha_1$ -antitrypsin mangel er homozygote for Z-mutasjonen (Bulletin of the World Health organization (1997) 75(5):397-415). Tilstanden er underdiagnostisert. Miljøfaktorer og/eller andre gener influerer betydelig på klinisk presentasjon idet samme genotype kan gi ulik klinikk.

### Klinikk

$\alpha_1$ -Antitrypsinmangel gir i all hovedsak symptomer bare fra to organer - lever og lunger.

Det er rapportert assosiasjon mellom  $\alpha_1$ -antitrypsinmangel og sykdom i andre organer, men dette er trolig av liten klinisk betydning og omtales derfor ikke.

**Leversykdommen** skyldes i all hovedsak Z-mutasjonen, som kan gi opphopning av dysfunksjonelt  $\alpha_1$ -antitrypsin i store aggregater i levercellene. Det er trolig denne opphopningen av aggregater som er mest skadelig, ikke lav  $\alpha_1$ -antitrypsinaktivitet.

Homozygote for Z-mutasjonen har betydelig risiko for å utvikle leversykdom med debut i nyfødtp perioden eller tidlig barnealder. Av 200.000 nyfødte som ble screenet i Sverige, ble det funnet 120 som var ZZ-homozygote (Sveger T (1976) N Eng J Med 294(24):1316-1321). Av disse utviklet 17% manifest leversykdom, hovedsakelig cholestase. To døde på grunn av cirrhose. To andre døde av andre årsaker, begge med histologisk verifisert cirrhose. Om lag 70% av de 120 barna hadde patologiske leverprøver første leveår. Ved 18 års alder hadde 12% fortsatt patologiske leverprøver, men ingen hadde kliniske tegn til leversykdom. (Sveger T, Eriksson S (1995) Hepatol 22(2):514-517). Voksne ZZ-homozygote har imidlertid en økt risiko for å utvikle hepatocellulært carcinom enten de har levercirrhose eller ikke. Sammensatt SZ-heterozygote har kun minimalt økt risiko for leversykdom.

Øvrige mutasjoner eller kombinasjoner gir ingen sikker økt risiko (med mulig unntak av den sjeldne varianten  $PiM_{\text{malton}}$  som også gir avleiringer i hepatocytene).

**Lungesykdommen**, i form av emfysem, skyldes destruksjon av det elastiske bindevevet i lungene. Alle mutasjoner som gir betydelig redusert  $\alpha_1$ -antitrypsinaktivitet, kan gi emfysem. ZZ-homozygote er den desidert hyppigste årsaken til emfysem betinget i  $\alpha_1$ -antitrypsinmangel. Debutalder kan være så tidlig som 30 år hos tobakksrøykere. Ikke-røykere har mindre risiko for å utvikle symptomgivende emfysem, og debuterer gjerne minst 10-20 år senere enn røykere. Imidlertid vil trolig mange ZZ-homozygote aldri få

klinisk sykdom, siden antallet pasienter identifisert som ZZ-homozygote er mye lavere enn forekomsten av genotypen beregnet ut fra allelfrekvenser funnet ved screening (Norman MR, Mowat AP, Hutchison DC (1997) Ann Clin Biochem 34:230-246).

Det finnes også andre, svært sjeldne mutasjoner som kan gi emfysem. Såkalte *null-mutasjoner*, med <1%  $\alpha_1$ -antitrypsinmengde i serum, kan gi emfysem allerede fra barnealder.

SZ-heterozygote har en kun meget lett økt risiko for å utvikle emfysem i forhold til normalbefolkningen. SS-homozygote har ingen kjent økt risiko.

Noen rapporter antyder at mangel kan gi noe økt risiko for å utvikle astma, men dette er ikke avklart.

## Laboratorieprøver

- $\alpha_1$ -Antitrypsin i serum kan kvantiteres ved en enkel immunometrisk rutineanalyse. Lave verdier tyder på mangel. Aktiv prosess gir "falskt" for høye verdier av  $\alpha_1$ -antitrypsin opp mot nedre referanseverdi, slik at man kan overse en reell  $\alpha_1$ -antitrypsinmangel hvis "aksjonsgrensen" settes for lavt.
- Serum-proteinelektroforese gir ingen tilleggsværdi utover kvantiteringen som er beskrevet i punktet over.
- "Pi-typing" (Proteaseinhibitortyping) ved isoelektrisk fokusering kan påvise en rekke forskjellige normalvarianter og sykdomsvarianter. Mønstrene er kompliserte og resultatene kan være vanskelige å tolke. Analysen utføres i serum ved Seksjon for medisinsk immunologi, Avdeling for Immunologi og transfusjonsmedisin, OUS.
- Gentester for direkte påvisning av Z- og S-mutasjonene er enkle å utføre og tolke. De påviser det store flertallet av pasienter med reell  $\alpha_1$ -antitrypsinmangel. Øvrige svært sjeldne mutasjoner som kan være årsak til  $\alpha_1$ -antitrypsinmangel vil ikke påvises ved denne metoden. Disse sjeldne mutasjonene må mistenkes dersom serum- $\alpha_1$ -antitrypsin er svært lav uten at ZZ-, SZ- eller SS-genotypene ble påvist. Etterfølgende Pi-typing vil da oftest kunne avklare situasjonen. Omvendt vil genanalyse oftest kunne gi sikker karakterisering av eventuell  $\alpha_1$ -antitrypsinmangel i de tilfellene resultatet av Pi-typing er usikkert.

## Rekvirering av gentest for $\alpha_1$ -antitrypsinmangel

Gentest for  $\alpha_1$ -antitrypsinmangel kan rekvireres etter at kvantitering av  $\alpha_1$ -antitrypsin i serum har vist verdier under nedre referansegrense som for voksne og barn er 1,0 g/L. Nyfødte har høyere verdier med nedre referanse grense 1,5 g/L.

Den vanlige rekvisisjonen til Avdeling for medisinsk biokjemi kan benyttes:

1. Kryss av i en åpen rubrikk og skriv tydelig "Gentest for  $\alpha_1$ -antitrypsin".
2. Skriv resultatet av kvantiteringen av  $\alpha_1$ -antitrypsin i serum sammen med problemstillingen i feltet for "Diagnose, problemstilling, spesielle ønsker". Dersom dette ikke gjøres, vil genotyping ikke bli utført. Til analysen trengs minimum 0,5 ml EDTA-blod.

I henhold til **Lov om medisinsk bruk av bioteknologi** kreves ingen spesielle forholdsregler for å utføre diagnostiske gentester på pasienter med symptomer eller tegn på aktuelle sykdom.

Prediktiv testing eller testing for å påvise eventuell bærertilstand krever imidlertid skriftlig samtykke og genetisk veiledning før, under og etter gentesting. For personer under 16 år skal skriftlig samtykke innhentes fra foreldre eller andre foresatte.

Rekvirerende lege må sørge for at slik informasjon blir gitt der det er påkrevet.

Lenke til oversiktsartikkel fra oktober 2006: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>

Kontaktpersoner på Avdeling for medisinsk biokjemi:

- Berit Woldseth, dr.med: tlf.: 23071059
- Helge Rootwelt, dr.med: tlf.: 23070922