

## Informasjonsskriv til rekvirerende lege

### Alfa1-antitrypsin med spesiell vekt på genotyping og konsekvenser av denne

Alfa1-antitrypsin er en proteaseinhibitor som hemmer nøytrofil elastase, et enzym i nøytrofile granulocytter som bryter ned elastisk bindevev.

Alfa1-antitrypsinmangel er en av de hyppigste arvelige sykdommene blant hvite, og følger autosomal recessiv arvegang. Over 100 ulike sekvensvarianter er observert i genet som koder for alfa1-antitrypsin (SERPINA1), hvorav Z- og S-variantene har de høyeste frekvensene i den nordeuropeiske befolkningen. Z-mutasjonen er den viktigste i klinisk sammenheng, med en bærerfrekvens på ca 3-4 % (allelfrekvens om lag 2%). Mutasjonen oppstod trolig i Skandinavia og ble spredd videre med Vikingtoktene.

S-mutasjonen er enda hyppigere, men påvirker ikke enzymets funksjon i så stor grad som Z-mutasjonen. S-mutasjonen gir kun lett økt sykkelighet, og bare i kombinasjon med Z-mutasjonen (sammensatt ZS heterozygote). Homozygoti for Z-mutasjonen utgjør ca 95 % av alle pasienter med alvorlig alfa1-antitrypsinmangel (Bulletin of the World Health organization (1997) 75 (5):397-415). Tilstanden er underdiagnostisert. Miljøfaktorer og/eller sekvensvarianter i andre gener kan sannsynligvis også influere på klinisk presentasjon, da samme alfa1-antitrypsin genotype kan gi ulik klinikk.

#### Klinikk

Alfa1-antitrypsinmangel gir i all hovedsak symptomer bare fra to organer – lever og lunger. Det er rapportert assosiasjon mellom alfa1-antitrypsinmangel og sykdom i andre organer, men dette er trolig av liten klinisk betydning og omtales derfor ikke.

**Lever sykdommen** skyldes i all hovedsak Z-mutasjonen, som kan gi opphopning av dysfunksjonelt alfa1-antitrypsin i store aggregater i levercellene. Det er trolig denne opphopningen av aggregater som er mest skadelig, ikke lav alfa1-antitrypsinaktivitet.

Homozygoti 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):1316-21). 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-årsalder hadde 12% fortsatt patologiske leverprøver, men ingen hadde kliniske tegn til leversykdom (Sveger T, Eriksson S (1995) Hepatol 22(2):514-179).

Voksne ZZ-homozygote har imidlertid en økt risiko for å utvikle hepatocellulært carcinom enten de har levercirrhose eller ikke. Sammensatt ZS-heterozygote har kun minimalt økt risiko for leversykdom. Øvrige mutasjoner eller genotyekombinasjoner gir ingen sikker økt risiko (med mulig unntak av den sjeldne varianten PiM<sub>malton</sub> 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 alfa1-antitrypsinaktivitet kan gi emfysem. ZZ-homozygoti er den desidert hyppigste årsaken til emfysem-betinget alfa1-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 34:230-46).

Det finnes også andre, svært sjeldne mutasjoner som kan gi emfysem. Såkalte *null-mutasjoner*, med < 1% alfa1-antitrypsinmengde i serum, kan gi emfysem allerede fra barnealder.

SZ-heterozygote har kun en 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

- Gentester for direkte påvisning av Z- og S-mutasjoner er enkle å utføre og å tolke. De påviser det store flertallet av pasienter med reell alfa1-antitrypsinmangel. Øvrige svært sjeldne mutasjoner som kan være årsak til alfa1-antitrypsinmangel vil ikke påvises ved denne metoden. Disse sjeldne mutasjonene må mistenkes dersom serum alfa1-antitrypsin er svært lav uten at ZZ-, ZS- eller SS-genotypene ble påvist. Etterfølgende Pi-typing (se nederste punkt) vil oftest kunne avklare denne situasjonen. Genetisk analyse av alfa1-antitrypsin utføres ved MBK, Ullevål.
- Mengden alfa1-antitrypsin i serum/plasma kan kvantiteres ved en enkel immunometrisk rutineanalyse. Lave verdier tyder på mangel. Aktiv prosess kan gi «falskt» forhøyet verdi av alfa1-antitrypsin, opp mot nedre referanseverdi, slik at man kan overse reell alfa1-antitrypsinmangel hvis «aksjonsgrensen» settes for lavt. Måling av alfa1-antitrypsin proteinkonsentrasjon utføres ved MBK, RH.
- Serum-proteinelektroforese gir ingen tilleggsverdi utover kvantiteringen som er beskrevet i punktet ovenfor.
- «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, Ullevål.

### Rekvirering av gentest for alfa1-antitrypsinmangel

Gentester for alfa1-antitrypsinmangel kan rekvireres etter at kvantitering av alfa1-antitrypsin i serum/plasma har vist verdier under nedre referansegrense som for voksne og barn er 1,0 g/L. Nyfødte har høyere verdier med nedre referansegrense 1,5 g/L.

Den vanlige rekvisisjonen til Avdeling for medisinsk biokjemi kan benyttes:

Kryss av i en åpen rubrikk og skriv «Alfa1-antitrypsin gentest».

Skriv resultatet av alfa1-antitrypsin-kvantiteringen i serum sammen med problemstillingen i feltet for «Diagnose, problemstilling, spesielle ønsker». Dersom dette ikke gjøres, vil genotyping ikke utføres.

**Prøvemateriale:**

EDTA-fullblod, minimum 0,5 mL. Kan transporteres ved romtemperatur  
Ingen pasientforberedelse,

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 aktuell 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 og andre foresatte. Rekvirerende lege må sørge for at slik informasjon blir gitt der det er påkrevet.

Lenke til oversiktsartikkel fra januar 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>.

Kontaktpersoner på Avdeling for medisinsk biokjemi:

RH:	Berit Woldseth,	tlf: 23071059
	Helge Rootwelt	tlf: 23070922
Ullevål:	Olav Klingenberg	tlf: 22119468