

Interação entre DAAT e Fibrose Quística

Autor do comentário: Dra. Leonor Almeida. MD, Pneumologista -ULS São João (Porto).

Jose Luis Lopez-Campos, Pedro García Tamayo, María Victoria Girón, Isabel Delgado-Pecellín, Gabriel Olveira, Laura Carrasco, Rocío Reinoso-Arija, Casilda Olveira, Esther Quintana-Gallego.

J Clin Med. 2025 Sep 25;14(19):6789. doi: 10.3390/jcm14196789.

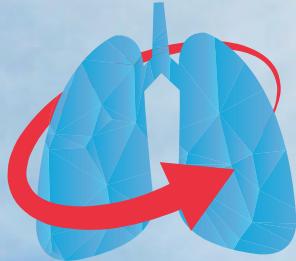
O artigo, intitulado Evaluation of Alpha1 Antitrypsin Deficiency-Associated Mutations in People with Cystic Fibrosis, investiga a prevalência e o impacto das mutações do défice de alfa-1 antitripsina (DA1AT) na apresentação clínica e progressão da fibrose quística (FQ). Tanto o DA1AT, causada por mutações no gene SERPINA1, como a FQ, causada por mutações no gene CFTR, são doenças genéticas raras.

Tratou-se de uma coorte retrospectiva e longitudinal, que avaliou 369 pwCF (40,9 % casos pediátricos) em dois centros espanhóis, entre novembro/2020 e fevereiro/2024. Foram realizadas a medição dos níveis séricos de AAT e a genotipagem de 14 mutações associadas ao DA1AT. Além disso, foram recolhidos dados clínicos dos 10 anos prévios, incluindo exacerbações, isolamentos microbiológicos e função pulmonar.

Os resultados revelaram que as mutações da DA1AT são prevalentes na FQ, tendo sido encontrada pelo menos uma mutação em 58 casos (15,7 %). As combinações alélicas identificadas mais comuns foram PI*MS (47 casos, 12,7 %), PI*MZ (5 casos, 1,4 %), PI*SS (3 casos, 0,8 %), PI*SZ (2 casos, 0,5 %) e PI*M/Plowell (1 caso, 0,3 %). Apenas os dois casos PI*SZ apresentaram níveis séricos de AAT abaixo do limiar protetor de 57,2 mg/dL.

O estudo estabeleceu pontos de corte ótimos para o rastreio da DA1AT. Para detetar qualquer mutação DA1AT, o valor de cut-off ideal para os níveis de AAT foi de 129 mg/dL (sensibilidade - 73,0 %; especificidade - 69,2 %). Contudo, ao excluir os casos PI*MS, o cut-off ideal diminuiu para 99,5 mg/dL (sensibilidade - 98,0 %; especificidade - 90,9 %).

Em termos de resultados clínicos, a presença de mutações DA1AT não influenciou significativamente a maioria das variáveis. Embora a análise bivariada tenha mostrado uma tendência para um pior FEV1, esta diferença desapareceu na análise multivariada. Adicionalmente, a taxa anual de declínio do FEV1 não foi significativamente diferente entre os grupos. No entanto, o número de exacerbações ligeiras parece estar associado às mutações DA1AT, com significado estatístico na análise multivariada (OR 1.028; p = 0.049). Não houve diferenças estatisticamente significativas no envolvimento radiológico, infecção brônquica crônica ou taxas de transplante hepático ou pulmonar. Apesar da prevalência de doentes sob moduladores da CFTR ter sido superior no grupo sem DA1AT, este fator confundidor foi controlado na análise multivariada.



Em conclusão, as mutações DA1AT são prevalentes na FQ e podem ter impacto em certos resultados clínicos, como as exacerbações ligeiras. Os autores recomendam a consideração dos pontos de corte propostos para selecionar a população para estudos genéticos, o que pode facilitar a deteção precoce. Neste estudo e outras coortes de FQ, a frequência de mutações de DA1AT são superiores à população geral, contudo em nenhum há documentação do genótipo Pi*ZZ.