

Raros, mas não irrelevantes: Genótipos raros e défice grave no Défice de Alfa-1-Antitripsina

Autor del comentario: Dra. Maria João Silva. MD; Pneumologista. Unidade Local de Saúde Região Leiria

Ilaria Ferrarotti, Davide Piloni, Asia Filosa, Stefania Ottaviani, Valentina Barzon, Alice Maria Balderacchi, Luciano Corda, Christine Seebacher, Sara Magni, Francesca Mariani, Paolo Baderna, Paola Confalonieri, Leonardo Iannacci, Silvia Mancinelli, Paola Putignano, Carlo Albera, Giulia Maria Stella, Maria Cristina Monti, Angelo Guido Corsico.

Pulmonology. 2025 Dec 31;31(1):2429911. doi: 10.1080/25310429.2024.2429911.

O défice de Alfa-1-Antitripsina (DAAT) é uma condição autossómica codominante que traduz risco aumentado de doença pulmonar e hepática.¹ As formas graves implicam que ambos os alelos sejam patogénicos, traduzindo baixos níveis plasmáticos de proteína funcional, ausência completa desta ou uma proteína disfuncional.²

Cerca de 95% dos casos graves apresentam genótipo PI*ZZ associado a mais patologia hepática e pulmonar e, como tal, a maioria dos estudos incide sobre este.³

As variantes raras, com uma prevalência inferior a 1%, podem estar associadas a alelos disfuncionais ou nulos, caracterizadas por níveis plasmáticos reduzidos, acumulação intra-hepática e doença pulmonar.⁴ Alelos nulos estão associados a proteína não detetável na circulação e em homozigotia apresentam doença pulmonar mais grave que indivíduos PI*ZZ.²

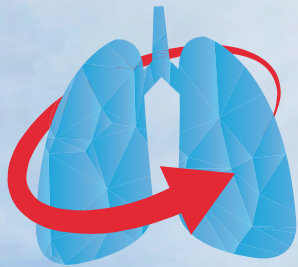
O artigo caracteriza indivíduos com genótipos raros comparando-os com outros de genótipos mais frequentes e com doença grave (PI*ZZ), sendo que estes representam 23,3% dos indivíduos com DAAT grave no Registo Italiano, a maior frequência mundial entre registos.⁵

Relativamente às suas características demográficas, exposições, idade início de sintomas estas não eram distintas dos doentes com genótipo PI*ZZ. A distribuição do fenótipo pulmonar foi semelhante entre os dois grupos com o enfisema como patologia pulmonar mais prevalente e funcionalmente ambos apresentavam mais obstrução pulmonar. Uma outra semelhança são os valores de AAT (Alfa-1-Antitripsina) que estavam abaixo do limiar de proteção.

O trabalho vem assim afirmar que doentes com genótipos raros, quando apresentam défice grave, são muito semelhantes aos pacientes com genótipo PI*ZZ.

No entanto, dada a sua baixa frequência, o impacto clínico destes permanece pouco estudado. São necessários melhores métodos de diagnóstico,⁶ com aplicação de algoritmos validados, para deteção de novas variantes e caracterização do mecanismo patogénico de cada variante, nomeadamente, pesquisas sobre a capacidade de polimerização e avaliação de polímeros circulantes.⁴

Como consequência da falta de dados, a terapêutica de substituição não está totalmente estudada nestes doentes. No entanto, dada a similaridade de comportamento destes com doentes PI*ZZ, podemos questionar se estes não deveriam ser elegíveis para terapêutica.



Registos nacionais e internacionais, como o *European Alpha-1 Research Collaboration* (EARCO), são fundamentais para melhor compreender a história natural da doença e o impacto das terapias, sendo por isso fundamental a inclusão destes para que futuramente possamos oferecer as mesmas intervenções preventivas e terapêuticas.

Bibliografia:

1. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, Ferrarotti I, Brantly ML, Lomas DA, et al. α 1-Antitrypsin deficiency. *Nat Rev DisPrimers*. 2016;2(1):16051. doi:10.1038/nrdp.2016.51.
2. Ferrarotti I, Carroll TP, Ottaviani S, Fra AM, O'Brien G, Molloy K, et al. Identification and characterisation of eight novel SERPINA1 null mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):172. doi:10.1186/s13023-014-0172-y.
3. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA, Longo DL. Alpha1-Antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1443–1455. doi:10.1056/NEJMr1910234.
4. Ottaviani S, Bartoli G, Carroll TP, Gangemi F, Balderacchi AM, Barzon V, et al. Comprehensive clinical diagnostic pipelines reveal new variants in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023;69(3):355–366. doi:10.1165/rcmb.2022-0470OC.
5. Meira L, Boaventura R, Seixas S, Sucena M. Alpha-1 antitrypsin deficiency detection in a Portuguese population. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;15(1):4–9. doi:10.1080/15412555.2017.1414779.
6. Ottaviani S, Barzon V, Buxens A, Gorrini M, Larruskain A, El Hamss R, et al. Molecular diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a new method based on Luminex technology. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23279. doi:10.1002/jcla.23279.
7. Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, Bals R, Chlumsky J, Chorostowska-Wynimko J, et al. Protocol for the EARCO registry: a pan-European observational study in patients with α 1-antitrypsin deficiency. *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00181–2019. doi:10.1183/23120541.00181-2019. PULMONOLOGY 11.