

## Desmistificar o PI\*Mmalton: nova luz sobre uma mutação rara do Défice de Alfa-1-Antitripsina

Autor del comentario: Dra.Beatriz Ferraz. MD; Interna de Pneumologia. Unidade Local de Saúde de Santo António.

Beatriz D Ferraz, Maria Sucena, Margarida Fonseca Cardoso, Alice M Turner, José María Hernández-Pérez, María Torres-Duran, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, Jens-Ulrik Jensen, Angelo Corsico, José Luis López-Campos, Kenneth Chapman, Christian F Clarenbach, Joana Gomes, Marc Miravitles, Beatriz Lara.

BMC Pulm Med. 2025 Apr 23;25(1):187. doi: 10.1186/s12890-025-03651-8.

Este estudo apresenta a maior caracterização, até à data, de indivíduos portadores do alelo PI\*Mmalton com défice de alfa-1 antitripsina (DAAT), utilizando os dados do registo internacional EARCO.

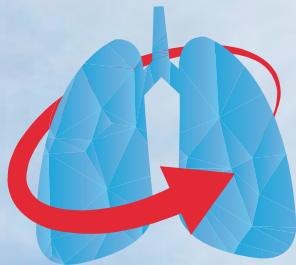
Os doentes foram estratificados em dois subgrupos clinicamente relevantes — deficiência moderada (PI\*Mmalton/S ou PI\*Mmalton/I) e grave (PI\*Mmalton/Z, PI\*Mmalton/Mmalton e outras combinações com variantes severas) — e foram comparados com a coorte de indivíduos com o genótipo PI\*ZZ.

Os resultados mostraram que os indivíduos com genótipo PI\*Mmalton graves apresentam uma função pulmonar comprometida e níveis de AAT semelhantes aos observados no grupo PI\*ZZ, com reduções marcadas do rácio FEV<sub>1</sub>/FVC e prevalência elevada de enfisema. Estes achados reforçam o potencial patogénico da mutação PI\*Mmalton quando combinada com outro alelo grave, defendendo o seu reconhecimento clínico como genótipo de alto risco.

Por outro lado, o grupo PI\*Mmalton moderado evidenciou menor compromisso respiratório e níveis séricos de AAT mais elevados, o que confirma que nem todos os portadores de PI\*Mmalton partilham o mesmo grau de risco e que o fenótipo depende fortemente do alelo concomitante. Importa também referir que as manifestações hepáticas foram comparáveis entre todos os grupos, sugerindo que o risco hepático poderá justificar uma vigilância semelhante independentemente da gravidade da deficiência.

O estudo evidencia ainda uma distribuição geográfica com os portadores da variante PI\*Mmalton sobretudo nos países mediterrânicos, nomeadamente Espanha, Portugal e Itália, o que vem corroborar dados prévios e reforça a importância de estratégias de rastreio baseadas na epidemiologia genética regional.

Um ponto forte deste trabalho é a utilização de dados do mundo real, recolhidos de forma multicêntrica e padronizada segundo o protocolo do EARCO. No entanto, a natureza transversal da análise limita a avaliação da progressão da doença, pelo que se sugere o acompanhamento longitudinal para aprofundar o conhecimento sobre o prognóstico desta variante rara.



Em suma, este estudo representa um avanço significativo na compreensão da DAAT associada ao alelo PI\*Mmalton. Defende uma abordagem clínica diferenciada com base no genótipo e sugere que os indivíduos com formas graves de PI\*Mmalton devem ser geridos de forma semelhante aos doentes PI\*ZZ. Estes resultados sustentam ainda a inclusão destes doentes em ensaios clínicos futuros e reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas adaptadas a genótipos raros de DAAT.