

# APLICAÇÃO DOS MARCADORES IRT/PAP/IRT NO RASTREIO NEONATAL DA FIBROSE QUÍSTICA

Lurdes Lopes, Ana Marcão, Ivone Carvalho, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Hugo Rocha e Laura Vilarinho.

Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto.  
email: lurdes.lopes@insa.min-saude.pt

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética, com transmissão autossômica recessiva, que tem uma prevalência média ao nascimento de 1:3.000 recém nascidos (RN), na população caucasiana. Bioquimicamente deve-se à deficiência na proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* que é codificada pelo gene *CFTR*, localizado no cromossoma 7. Estão descritas cerca de 2000 variantes genéticas associadas a esta doença. Iniciou-se no nosso país, no final de 2013 um estudo piloto de rastreio da FQ integrado no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP).

## DOENTES E MÉTODOS

Neste estudo foram estudados 80.000 RN entre outubro de 2013 e outubro de 2014. O algoritmo utilizado no rastreio da FQ baseia-se na determinação, em sangue colhido em papel de filtro, da concentração da Tripsina Imunorreativa (IRT) e da Proteína Associada à Pancreatite (PAP), utilizando respetivamente os kits Neonatal IRT kit da PerkinElmer® e MucoPAP-F kit da Dynabio®, adaptado para sistema Delfia da Perkin Elmer.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, 680 amostras apresentaram ao rastreio valores de IRT>65 ng/mL. Após determinação do marcador PAP, apenas 272 casos apresentaram ao rastreio valores de IRT>65 ng/mL e PAP>1,6 ng/mL (ou PAP>0,5ng/mL para IRT>100 ng/mL) e nestes casos foi solicitada uma 2ª amostra para confirmação.(Figura 2).

Apesar de uma boa sensibilidade (95%), o IRT não é um marcador específico (34-75%) para a FQ, e um rastreio baseado unicamente neste marcador tem um número elevado de falsos positivos. A introdução do PAP na estratégia de rastreio permitiu um aumento da especificidade do algoritmo utilizado.

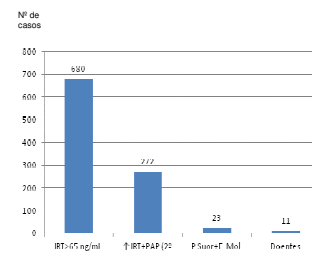


Figura 2- Vantagem da utilização do PAP na estratégia de rastreio da FQ

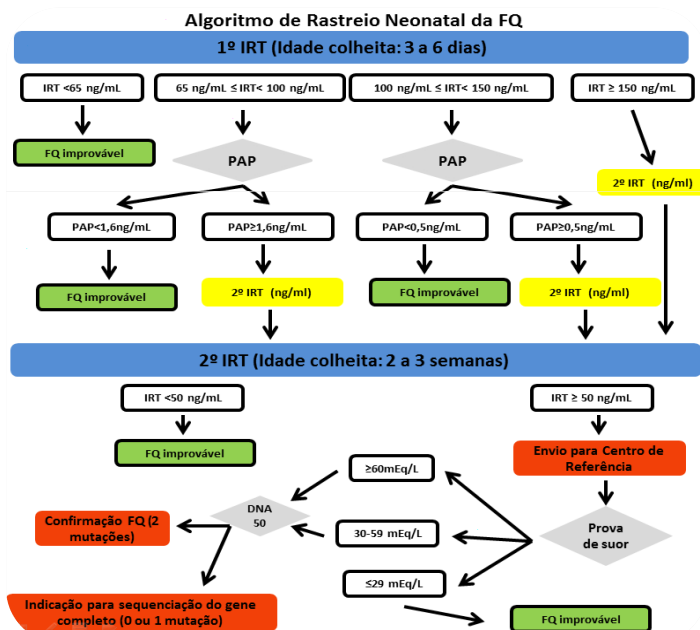


Figura 1 – Estratégia usada no Rastreio Neonatal da Fibrose Quística.

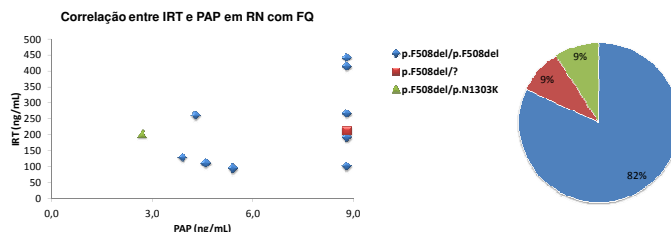


Figura 3- Correlação entre IRT e PAP em RN com FQ

Dos 23 RN que mantiveram o IRT aumentado na 2ª amostra (IRT>50ng/mL), e que foram referenciados para um Centro de Tratamento Especializado em FQ, mais próximo da respetiva área de residência, 11 casos confirmaram o diagnóstico de FQ através do "teste do suor" e do estudo molecular utilizando o kit Elucigene CF-EU2v1 -50 mutações (Tabela 1)

Tabela 1 – RN com FQ diagnosticados no rastreio

Doentes	Idade (dias)	1ª IRT (N<65ng/mL)	PAP(ng/mL) *(N<0,5ng/mL)	2ª IRT (N<50 ng/mL)	Genótipo
1	(5d,18d)	94	5.4	158	p.F508del/p.F508del
2	(21d, -)	129	3.9	-	p.F508del/p.F508del
3	(6d,14d)	210	>8.8	287	p.F508del/?
4	(23d,28d)	190	>8.8	195	p.F508del/p.F508del
5	(3d,13d)	260	4.3	344	p.F508del/p.F508del
6	(4d,27d)	266	>8.8	360	p.F508del/p.F508del
7	(5d,15d)	443	>8.8	480	p.F508del/p.F508del
8	(2d,5d)	101	>8.8	85	p.F508del/p.F508del
9	(4d,29d)	110	4.6	123	p.F508del/p.F508del
10	(3d,14d)	414	>8.8	265	p.F508del/p.F508del
11	(4d,-)	202	2.7	-	p.F508del/N1303k

\* IRT>100ng/mL, N<1,6 ng/mL e 65ng/mL<IRT<100 ng/mL

## CONCLUSÃO

O rastreio neonatal da FQ foi efetuado em 80.000 RN e foram confirmados 11 casos positivos.

Foram efetuados 272 pedidos de repetição (0,3%), que resultou uma diminuição de 60% do nº de casos com IRT aumentado isoladamente, o que confirma a utilidade do PAP como marcador para o rastreio desta patologia.

Os níveis de IRT decrescem com a idade, tornando o seu doseamento pouco fiável após 1 mês de vida. Na maioria dos casos (93.7%) foi possível determinar o 2º IRT antes de 1 mês de idade.

Foram enviados 23 RN para os Centros de Tratamento Especializados, em 12 casos não foi confirmado o diagnóstico de FQ. Nestes casos o aumento de IRT/PAP foi devido a doença hepática ou pancreática. De acordo com estes resultados, ainda preliminares, a FQ teria em Portugal uma frequência aproximada de 1:7.273 RN. No entanto, este estudo será alargado a mais 80.000 RN para estabelecermos a real prevalência desta patologia na nossa população.