



Rastreio Neonatal da Fibrose Quística

Ana Marcão

Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
Departamento de Genética Humana do INSA

Fibrose Quística



Doença genética com transmissão autossômica recessiva e elevada frequência na população caucasiana (Portugal - 1: 10 253 RN)

Doentes com FQ têm elevada concentração de ião Cl^- no suor (suor salgado)

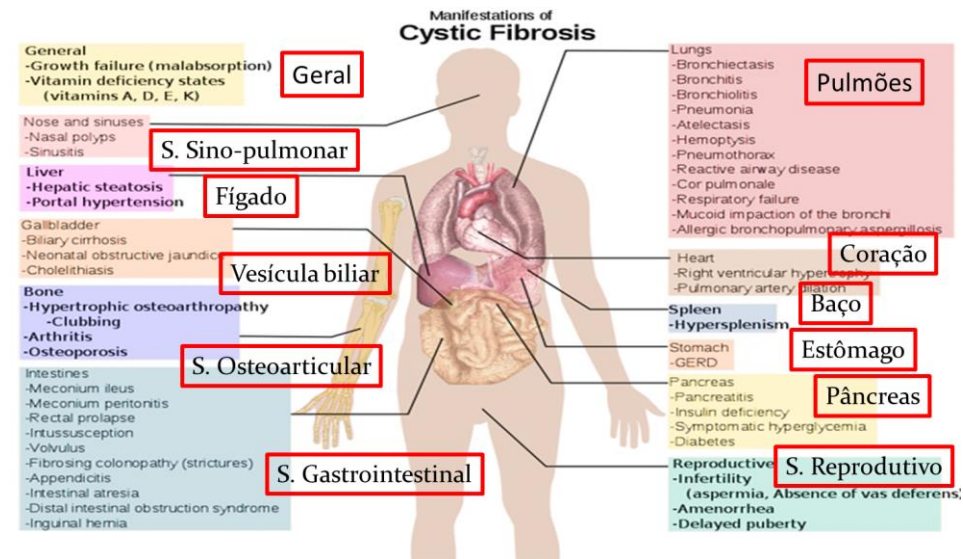
Teste do suor (Paul di Saint Agnese, 1953): $[\text{Cl}^-] > 60,0 \text{ mEq/L}$

Clínica multissistémica, com evolução progressiva e irreversível:

Infeções respiratórias recorrentes (falência cardio-respiratória)

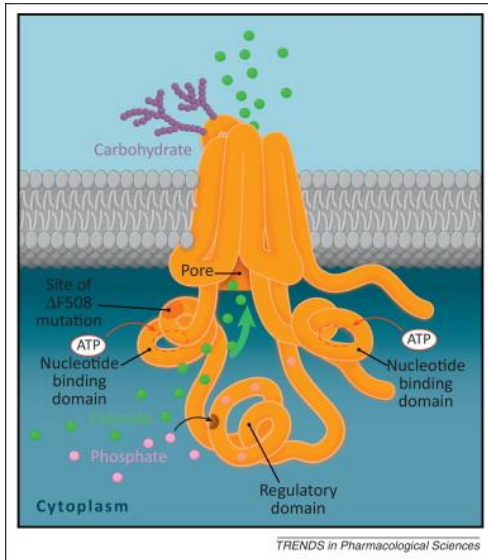
Insuficiência pancreática (atraso de desenvolvimento /baixo peso)

Insuficiência hepática e perturbações gastro-intestinais



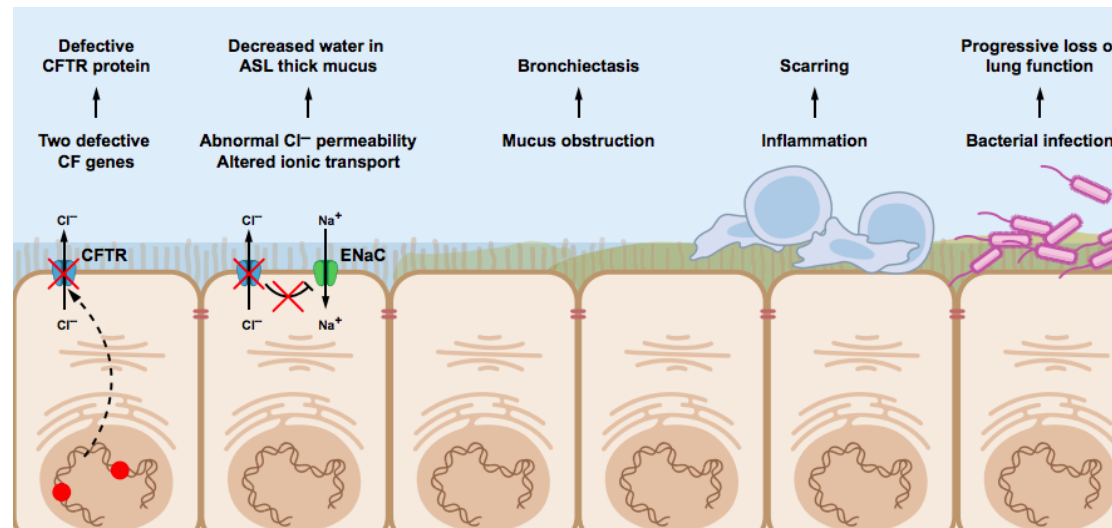


Proteína CFTR



Hanrahan et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2013.

- Glicoproteína integral da membrana apical das células epiteliais, codificada pelo gene *CFTR* (1989)
- Canal iónico responsável pelo transporte de Cl^-
- Funções reguladoras no transporte de HCO_3^- , Na^+ e H_2O



Fibrose Quística



Tratamento: Prevenção de infeções respiratórias (antibióticos, mucolíticos), suplementação alimentar (substituição de enzimas pancreáticas), **moduladores genéticos**.

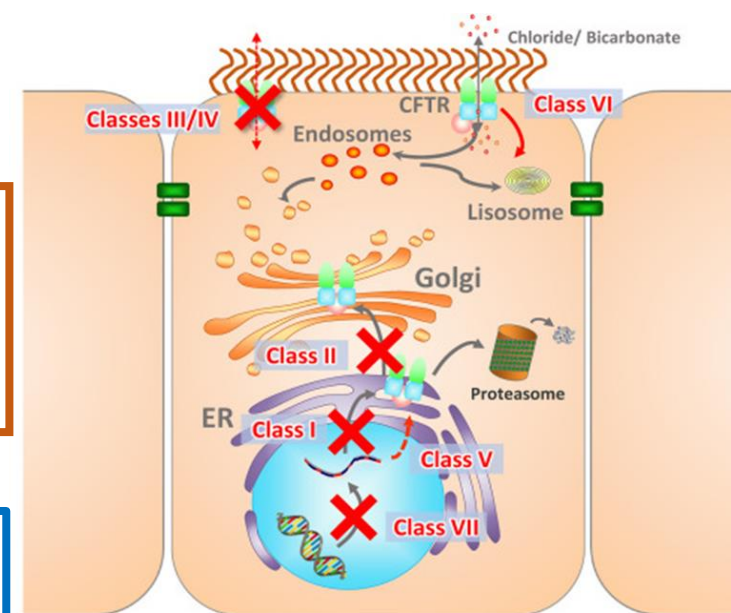
Kaftrio (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor)

(>2 anos; F508del +/- ou +/- com 2ª mut=função mínima)

p.F508del - mutação prevalente, identificada em 90% dos doentes

>2000 variantes descritas no gene CFTR, na sua maioria muito raras (prevalência <0,1%)

Pequeno grupo de mutações com prevalência entre 1-5%



European Journal of Medicinal Chemistry 210 (2021)



Rastreio Neonatal da FQ em Portugal

Tripsina imunorreativa (IRT)
(Crossley *et al.*, 1979)



Marcador primário do
rastreio neonatal da FQ

Baixa especificidade

Sensibilidade muito afetada pela
idade do RN à colheita



Íleo meconial

1992-1995 – 1º EP para o rastreio da FQ em Portugal

- Região norte e centro de Portugal
- Baseado na determinação da concentração do IRT
- Rastreio da FQ não foi integrado no PNRN
 - elevado nº de falsos positivos
 - baixa eficácia da terapia disponível



Rastreio Neonatal da FQ em Portugal

Proteína associada à pancreatite (PAP)
(Sarles *et al.*, 2005)



Marcador bioquímico de 2ª linha,
alternativo ao estudo genético

2013 - 2016 – 2º EP para o rastreio da FQ em Portugal

- Rastreio nacional
- Baseado na determinação da concentração do IRT e da PAP (IRT/ PAP/ 2º IRT)
- Rastreio da FQ integrado no PNRN em 2018



Rastreio Neonatal da FQ (2013-2022)

Estratégia IRT/ PAP/ 2º IRT (com ligeiras modificações)

Total RN estudados: 779 229

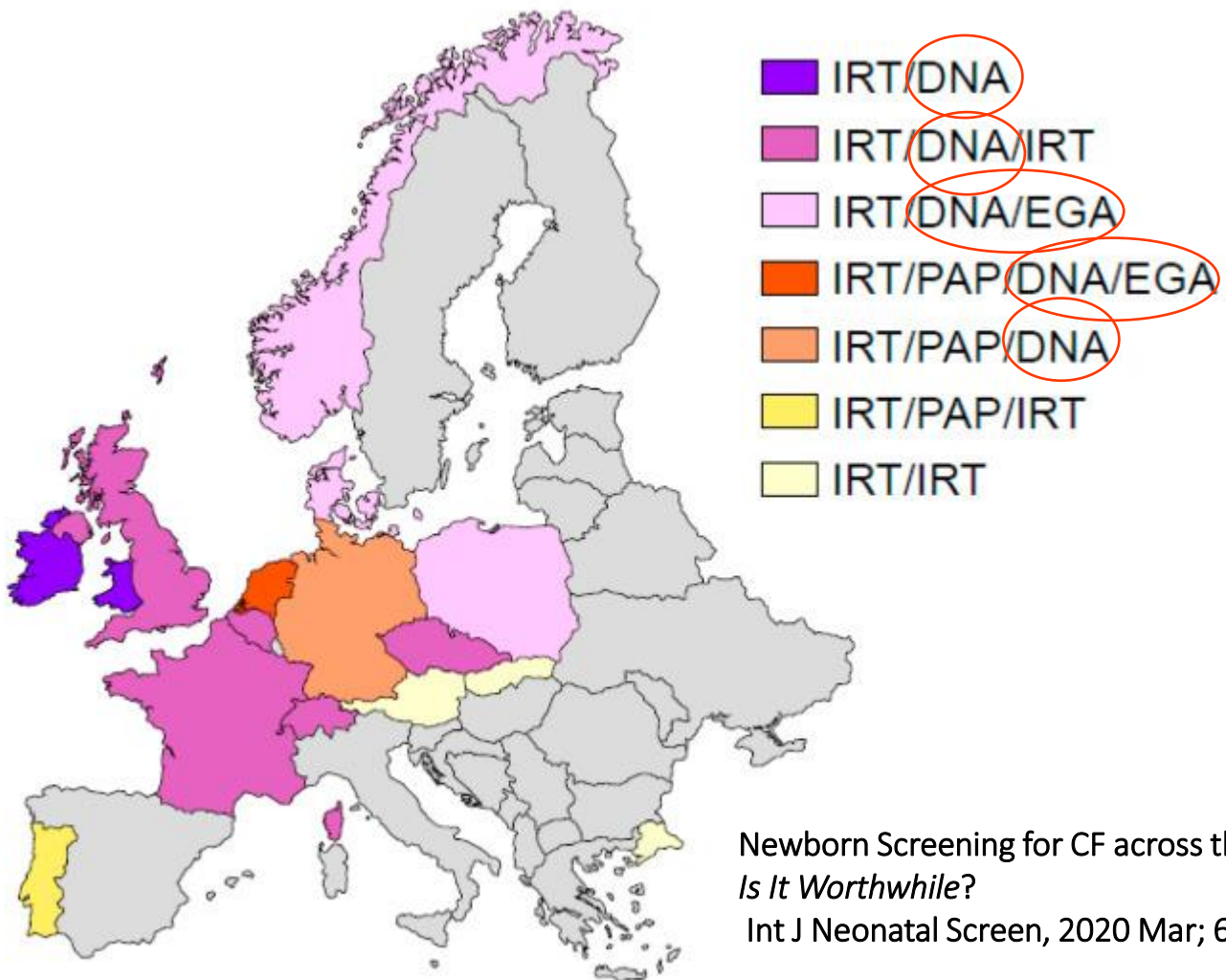
Total doentes diagnosticados: 76

Prevalência ao nascimento= 1: 10 253 RN
(com tendência decrescente)

Ano	PNA (IRT↑+PAP↑)	RN referenciados (2º IRT↑)
2017 - 2022	246 / ano (0,29%)	26 / ano (confirmados: 25-30%)

Sensibilidade > 95% (exceto casos com íleo meconial)
Mas baixa especificidade

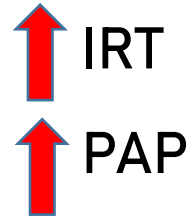
Algoritmos de rastreio da FQ na Europa



Aprovado o estudo piloto para o primeiro rastreio genético em Portugal em outubro 2022 (SMA)

Newborn Screening for CF across the Globe—*Where Is It Worthwhile?*
Int J Neonatal Screen, 2020 Mar; 6(1): 18

Rastreo neonatal da FQ

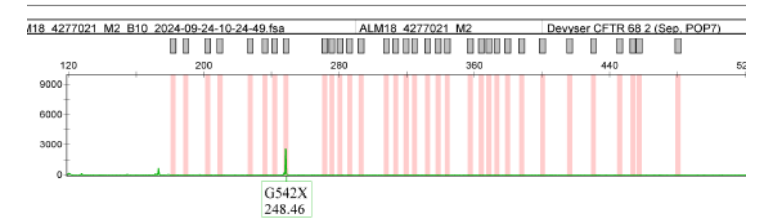
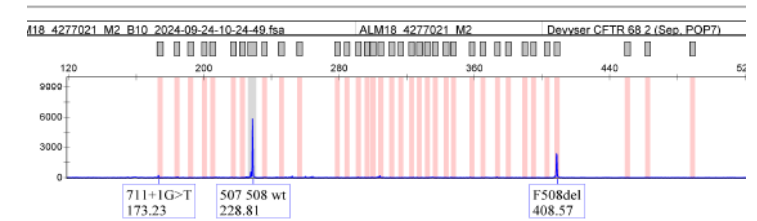
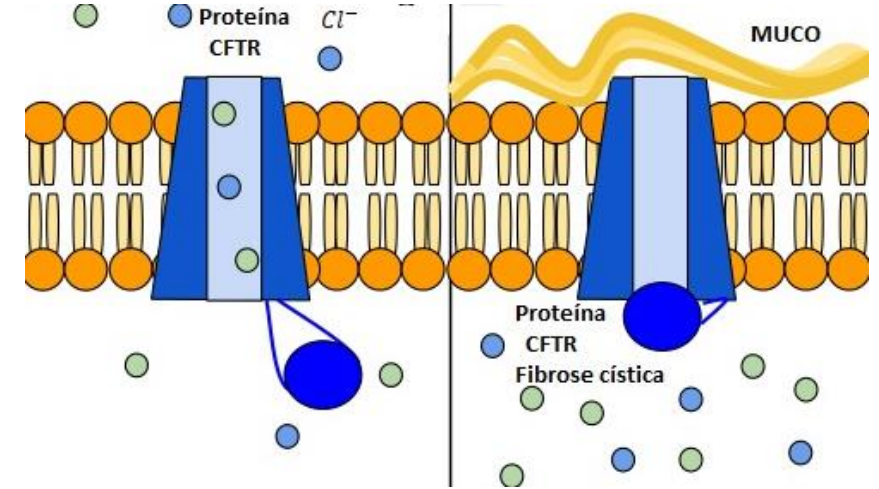


Estudo genético dirigido para as mutações mais frequentes associadas à FQ (gene *CFTR*, 68 mutações)

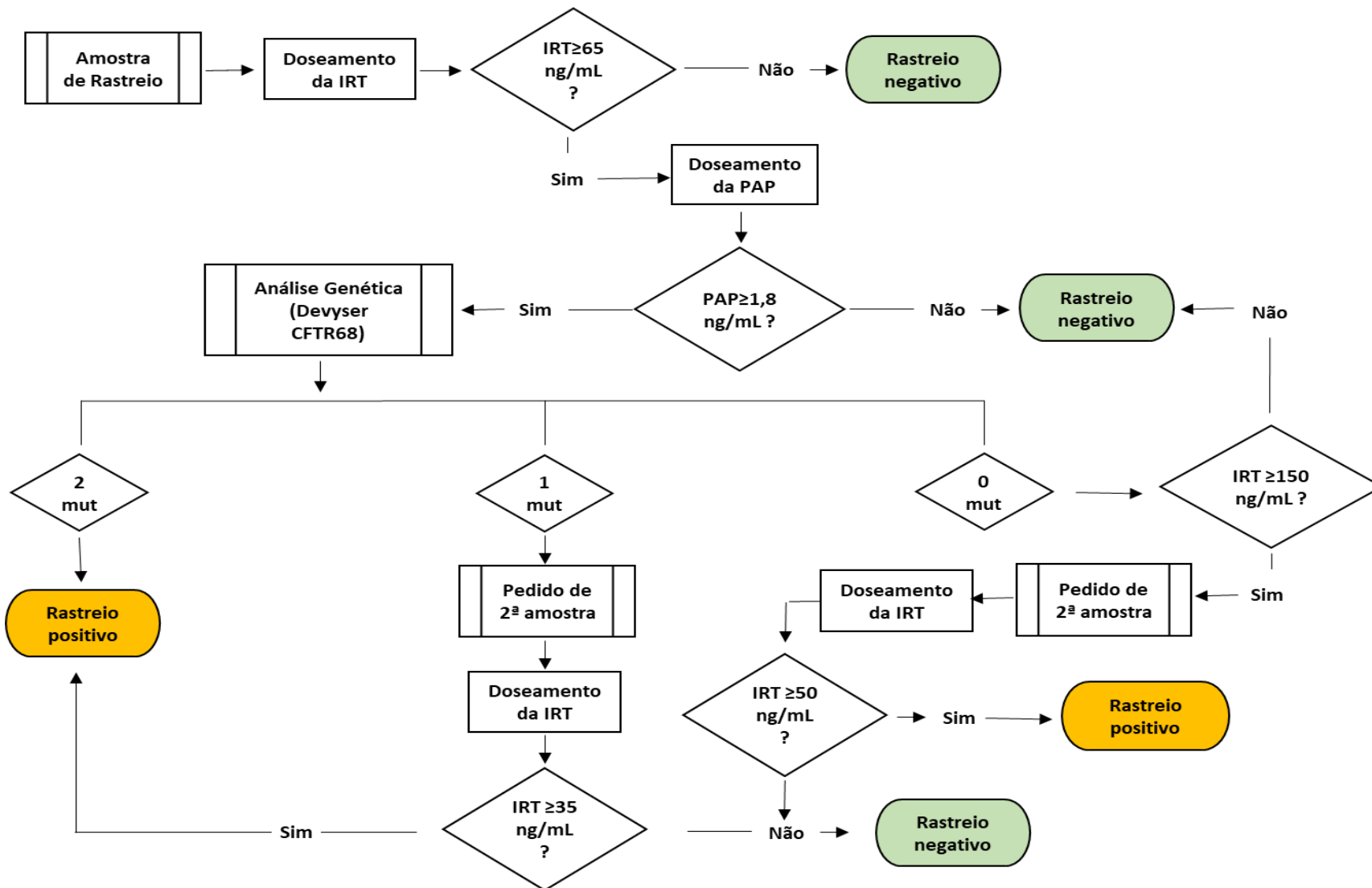


Estratégia IRT/ PAP/ DNA

Repetição do teste se: IRT muito elevado (>150ng/mL) ou se for identificada apenas uma mutação em heterozigotia



Algoritmo de rastreio da FQ



1ª amostra: IRT+PAP+DNA

Se 1º IRT > 150 e PAP > 1,8
 Ou se DNA +/-



2ª amostra: IRT

Se DNA +/+
 Se 1º IRT > 150 e 2º IRT > 50
 Se DNA +/- e 2º IRT > 35



Envio para CT



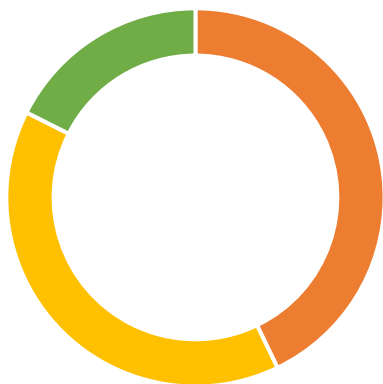
Rastreio Neonatal da FQ

	Até 2023	Após 2023
Pedidos de segundas amostras	0,29%	0,048%
Casos referenciados e confirmados	25-30%	>50%

Nº de RN rastreados (2013-2024)	949 624
Nº de doentes identificados	93



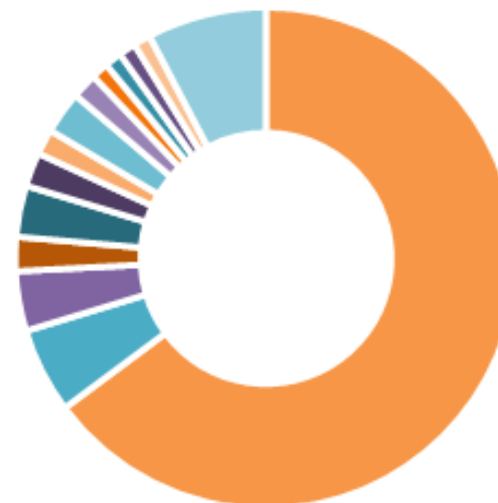
Perfil genético dos doentes Portugueses rastreados



- Homozigóticos p.F508del - 43%
- Portadores p.F508del - 40%
- Não portadores p.F508del - 17%



>80% dos doentes identificados no rastreio preenchem os requisitos para terapia tripla com moduladores genéticos (Kaftrio)



■ F508del - 65%

■ ? - 3,8%

■ R334W - 3,3%

■ R1066C - 1,6%

■ L206W - 1,6%

■ R1162X - 1,1%

■ Y569D - 1,1%

■ G542X - 5,5%

■ N1303K - 2,2%

■ G85E - 2,2%

■ A561E - 2,7%

■ V232D - 1,1%

■ P205S - 1,1%

■ Outras mutações (<1%)- 7,7%

_Um dia com o Rastreio Neonatal



OBRIGADO