



Testagem Molecular na Triagem Neonatal: a proposta de um exame e revisão dos 100 primeiros casos sequenciados em um laboratório privado brasileiro

Rodrigo Ambrosio Fock; Gil Monteiro Novo Filho; Yanca Gasparini de Oliveira; Amom Mendes do Nascimento;
Ricardo Coletto Xisto de Sousa; Liliane Nascimento de Oliveira; Carolina Barbosa; Rene Pimenta

OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS

INTRODUÇÃO

A triagem neonatal permite a detecção precoce e pré-sintomática de doenças tratáveis, com técnicas bioquímicas de sangue em papel filtro. Com o sequenciamento de nova geração (NGS), a aplicação para fins diagnósticos nos programas de triagem neonatal (PTN), começa a ser postulado por grupos que atuam com triagem neonatal, contudo a implementação do NGS nos PTN gera desafios, como questões éticas, legais, sociais, de interpretação de variantes, de infraestrutura adequada e mesmo da escolha de quais genes serão analisados considerando os princípios da triagem neonatal.

OBJETIVO

Apresentamos aqui a proposta de um teste molecular para ser utilizado na triagem neonatal considerando os posicionamentos dos grupos que atuam no tema. Avaliamos também os dados de uma coorte de 100 casos sequenciados em um laboratório de análises genômica que oferece o teste molecular de triagem na saúde suplementar.

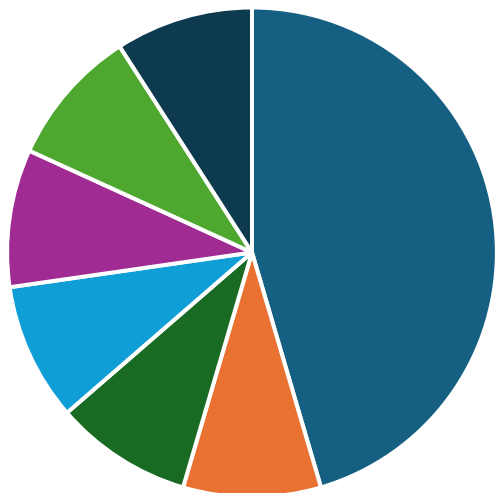
METODOLOGIA

Realizada revisão da literatura no *pubmed* buscando por “*molecular newborn screening*”, selecionados artigos de interesse que foram avaliados por médico geneticista e desenhado um teste de triagem levando em consideração o consenso entre as doenças e genes relevantes propostos nos artigos. Tal produto foi disponibilizado em um contexto de saúde suplementar e após um ano foram analisados os resultados dos 100 primeiros casos que realizaram o teste nesses moldes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliadas as informações dos estudos americanos GUARDIAN Study, BabySeq, BeginNGS e Early Check, dos europeus Generation Study, Baby Detect, Screen4Care, PERIGENOMED e do australiano BabyScreen+. As principais doenças consideradas por esses grupos para compor um teste de triagem neonatal foram revisadas e incluídas em um produto de análise molecular para ser utilizado no contexto de triagem neonatal, com um total de 600 genes. Entre os grupos de doenças incluídas no teste se destacam os Erros Inatos do Metabolismo, Erros Inatos da Imunidade, Síndromes Dismorfológicas e Doenças Hematológicas. O teste foi realizado em 100 crianças, após consentimento dos pais ou responsáveis, todas com menos de 1 ano de vida, em uma proporção de 55 meninas e 44 meninos. Do total, 11 casos tiveram resultado positivo, com 5 crianças apresentando variantes patogênicas em *G6PD*, com 1 em hemizigose, 1 em homozigose e em 3 com 2 variantes em heterozigose, sem a caracterização de cis ou trans. Outras 6 crianças apresentavam 1 variantes cada em *COL4A4*, *ACTA2*, *PTPRQ*, *LDLR*, *GLRA1* e *TP53*, patogênicas ou provavelmente patogênicas.

O teste de triagem molecular neonatal leva em consideração o posicionamento de especialistas ao redor do mundo. A nossa coorte apresentou uma positividade de 11%, sendo que em 3 casos relacionados ao *G6PD* não foi possível identificar se as variantes formavam um haplótipo ou estavam em trans, o que indica que a avaliação conjunta com testes bioquímicos é fundamental para que as técnicas se apoiarem mutuamente melhorando a resolução diagnóstica.



■ *G6PD* ■ *COL4A4* ■ *ACTA2* ■ *PTPRQ* ■ *LDLR* ■ *GLRA1* ■ *TP53*

CONCLUSÃO

A triagem neonatal molecular se mostra como uma metodologia a ser considerada para ampliações dos PTN, mas necessita de consenso sobre o que investigar, além de seguir os princípios gerais de triagem neonatal, o que inclui a possibilidade de tratamento e seguimento clínico desses pacientes, além de preferencialmente ser realizada em paralelo aos métodos bioquímicos melhorando assim, em uma análise única, a resolutividade de ambas as metodologias.

REFERÊNCIAS

- 1) Bartha M. Knoppers *et al.* Whole-Genome Sequencing in Newborn Screening Programs. *Sci. Transl. Med.* **6**,229cm2-229cm2(2014).DOI:10.1126/scitranslmed.3008494
- 2) CORNEL, Martina C. *et al.* Genetic Screening—Emerging Issues. *Genes*, v. 15, n. 5, p. 581, 2024. DOI: 10.3390/genes15050581.
- 3) Downie L, Halliday J, Lewis S, Amor DJ. Principles of Genomic Newborn Screening Programs: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021 Jul 1;4(7):e2114336. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.14336. PMID: 34283230; PMCID: PMC8293022.
- 4) PESSANO, Sara *et al.* Next-generation sequencing (NGS) techniques for pre-symptomatic identification of genetic diseases in newborns (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, art. no. CD016118, 2025. DOI: 10.1002/14651858.CD016118