

## Progetti innovativi per le malattie rare

### **Utilizzo della Pancreatitis-associated Protein (PAP) nell'algoritmo dello screening neonatale per Fibrosi Cistica: consente di incrementare il valore predittivo positivo e ridurre il numero di diagnosi non conclusive?**

Terlizzi V, Dolce D, Francalanci M, Cavicchi MC, Neri AS, Galici V, Mergni G, Zavataro L, Centrone C, Taccetti G  
Centro Regionale Toscano di riferimento per la Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze

#### Abstract

##### Introduzione

Lo screening neonatale per la Fibrosi Cistica (FC) è attivo in regione Toscana dal 1982 e ha positivamente impattato sullo stato nutrizionale, sul quadro respiratorio e sulla prognosi dei bambini affetti.<sup>1,2</sup> Esso identifica soggetti affetti dalla patologia (aventi al test del sudore valori di cloro  $\geq 60$  mmol/l e/o 2 mutazioni causanti malattia sul gene CFTR) ma anche portatori sani (aventi test del sudore nella norma, cioè Cl  $< 30$  mmol/l e 1 mutazione del gene CFTR) o individui con diagnosi non conclusiva (etichettati con l'acronimo CFSPID: "Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis") aventi o cloro sudorale nel range borderline (30-59 mmol/l) o mutazioni non note del gene CFTR. È necessario seguire nel tempo i CFSPID presso i centri di riferimento regionale per l'aumentato rischio nel tempo di evoluzione in malattia e sviluppo di batteri patogeni quali *Pseudomonas aeruginosa*.

##### Dati preliminari

Dal 2011 l'usuale algoritmo di screening neonatale per FC in regione Toscana (IRT/lattasi meconiale/IRT2/test del sudore) è stato integrato con l'inserimento dell'analisi del gene CFTR in tutti i neonati positivi, cioè aventi un valore di IRT  $> 99^{\circ}$  centile (IRT/DNA/test del sudore). I due protocolli sono stati effettuati in parallelo, al fine di valutare l'impatto del test genetico sulla specificità e sensibilità del protocollo di screening. L'inserimento del test genetico ha ridotto il numero dei richiami per eseguire il test del sudore (181 vs 359), incrementato il valore predittivo positivo (VPP, 19.4% vs 10.5%) e ulteriormente migliorato la specificità (99.92% vs 99.84%) e sensibilità (89.5% vs 86.8%) del protocollo di screening.<sup>3</sup> Inoltre ha consentito, da gennaio 2011 a dicembre 2016, l'identificazione di un elevato numero di soggetti CFSPID (N. 50 vs 32 pazienti FC), dei quali il 10% è progredito nel corso del follow up in diagnosi di malattia.<sup>3</sup>

##### Obiettivo del progetto

La Pancreatitis-associated Protein (PAP) è una proteina ematica, assente in condizioni di normalità e secreta dal pancreas in condizioni di stress (infettivo-infiammatorie o degenerative), pertanto elevata in neonati affetti da FC. Il progetto valuterà l'impatto dell'utilizzo del dosaggio ematico della PAP sul protocollo di screening per FC, in particolare confrontando il VPP e il numero di diagnosi non conclusive rispetto al protocollo attualmente utilizzato.

##### Metodi

Prospettivamente confronteremo per 18 mesi due algoritmi di screening neonatale: IRT/DNA/IRT2/test del sudore (attualmente utilizzato) vs IRT/PAP/DNA/IRT2/test del sudore. Il dosaggio della PAP verrà effettuato solo nei neonati positivi allo screening (IRT  $> 99^{\circ}$  centile). L'analisi genetica verrà effettuata in presenza di:

- IRT  $> 100$   $\mu\text{g/L}$  + PAP  $> 0.6$   $\mu\text{g/L}$
- IRT  $> 99^{\circ}$  centile e  $< 100$   $\mu\text{g/L}$  + PAP  $> 1.8$   $\mu\text{g/L}$

Al termine del progetto verranno confrontati sensibilità, specificità, VPP, valore predittivo negativo, probabilità di malattia pre e post test e rapporto di verosomiglianza positivo e negativo (likelihood ratios).

Inoltre si valuterà il numero di soggetti CFSPID identificati, il rapporto FC: CFSPID e l'outcome parziale dei lattanti CFSPID.

### **Risultati attesi**

l'inserimento della PAP nell'algoritmo di screening dovrebbe:

- incrementare il VPP;
- diminuire il numero di neonati con diagnosi non conclusiva (CFSPID);
- identificare esclusivamente i CFSPID con rischio di evoluzione nel tempo in FC;
- ridurre il numero di richiami al test del sudore;
- ridurre il numero di analisi del gene CFTR effettuate.

### **Ringraziamenti**

Si ringrazia la Regione Toscana per il grant relativo al presente progetto (K36).

### **Referenze**

1. Botti M, Terlizzi V, Francalanci M, Dolce D, Cavicchi MC, Neri AS, Galici V, Mergni G, Zavataro L, Centrone C, Festini F, Taccetti G. Cystic fibrosis in Tuscany: evolution of newborn screening strategies over time to the present. *Ital J Pediatr.* 2021 ;47:2.
2. Taccetti G, Botti M, Terlizzi V, Cavicchi MC, Neri AS, Galici V, Mergni G, Centrone C, Peroni DG, Festini F. Clinical and Genotypical Features of False-Negative Patients in 26 Years of Cystic Fibrosis Neonatal Screening in Tuscany, Italy. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10:446.
3. Terlizzi V, Mergni G, Buzzetti R, Centrone C, Zavataro L, Braggion C. Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): Experience in Tuscany, Italy. *J Cyst Fibros.* 2019;18: 484-490.