

Triagem neonatal para síndrome da imunodeficiência combinada grave

Neonatal screening for severe combined immunodeficiency syndrome

Cribado neonatal del síndrome de inmunodeficiencia combinada grave

Recebido: 31/07/2022 | Revisado: 07/08/2022 | Aceito: 07/08/2022 | Publicado: 16/08/2022

Vitória Vilas Boas da Silva Bomfim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4897-0279>
Centro Universitário Jorge Amado, Brasil
E-mail: pesquisaclinica9@gmail.com

Paulo da Costa Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5106-8505>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: paulo7ca@gmail.com

Lisiane Madalena Treptow

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-581X>
Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Brasil
E-mail: ltreptow@hcpa.edu.br

Emanuel Osvaldo de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2825-4275>
Unifacid Teresina, Brasil
E-mail: emanfisio@hotmail.com

Célio Pereira de Sousa Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0726-0668>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: academicocelio@gmail.com

Débora Fernandes Barros Cabral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5801-3619>
Faculdade de Teologia Filosofia e Ciências Humanas Gamaliel, Brasil
E-mail: deborabarros.1992@gmail.com

Bruna Raquel Luna Pedrosa Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-9394>
Faculdade de Medicina Estácio de Sá, Brasil
E-mail: brunasantosmed@gmail.com

Carolina Marques Ribeiro Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3319-449X>
Faculdade de Medicina Estácio de Sá, Brasil
E-mail: cmrpessoa@hotmail.com

Deborah Regina Cavalcante da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0748-8750>
Faculdade de Medicina Estácio de Sá, Brasil
E-mail: deborah_regina17@hotmail.com

Guilherme de Andrade Ruela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6976-8710>
Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil
E-mail: guilherme.ruela@ufjf.br

Resumo

A imunodeficiência combinada grave (SCID), também conhecida como “doença do menino da bolha” é um defeito grave na imunidade celular e humoral que torna as crianças suscetíveis à infecções. Seu diagnóstico se dá através da Triagem Neonatal, e no Brasil é feita pelo teste do pezinho. O tratamento é feito a partir do Tratamento de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH). O diagnóstico tardio ou a ausência de tratamento podem ocasionar sequelas ou óbitos. Portanto, é importante implementar a triagem neonatal para detectar os casos de SCID precocemente para evitar danos irreversíveis. Por isso, o objetivo desta revisão é avaliar a triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave e sua contribuição para os portadores. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura aprovada pela plataforma PROSPERO sob nº CDR42020206341, realizada nas bases MEDLINE, LILACS, nos idiomas inglês, português e espanhol, a ser revisados por dois autores independentes. Serão incluídos ensaios clínicos randomizados e não randomizados, ensaios de caso controle, estudos de coorte e estudos transversais, nos últimos cinco anos. Após a busca combinada e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 12 artigos para compor a amostra final. A triagem neonatal é realizada por diferentes métodos ao redor do mundo, no entanto, independente de como seja feita, é possível notar a sua importância dentro da saúde de neonatos. A facilidade na coleta contribui para uma assistência de qualidade, e as informações oferecidas durante o pré-natal garantem que os genitores estejam

cientes da necessidade em realizar o exame para identificar de forma precoce patologias que podem ocasionar sequelas e até óbitos.

Palavras-chave: Imunodeficiência combinada severa; Triagem neonatal; Saúde da criança.

Abstract

Severe combined immunodeficiency (SCID), also known as “bubble boy disease” is a serious defect in cellular and humoral immunity that makes children susceptible to infections. Its diagnosis is made through Neonatal Screening, and in Brazil it is done by the foot test. The treatment is based on the Hematopoietic Stem Cell Treatment (HSCT). Late diagnosis or lack of treatment can cause sequelae or death. Therefore, it is important to implement newborn screening to detect cases of SCID early to avoid irreversible damage. Therefore, the objective of this review is to evaluate neonatal screening for severe combined immunodeficiency and its contribution to carriers. This is a systematic literature review approved by the PROSPERO platform under number CDR42020206341, carried out in MEDLINE, LILACS, in English, Portuguese and Spanish, to be reviewed by two independent authors. Randomized and non-randomized clinical trials, case-control trials, cohort studies and cross-sectional studies in the last five years will be included. After the combined search and application of the inclusion and exclusion criteria, 12 articles were selected to compose the final sample. Neonatal screening is performed by different methods around the world, however, regardless of how it is done, it is possible to note its importance within the health of neonates. The ease of collection contributes to quality care, and the information offered during prenatal care ensures that parents are aware of the need to perform the exam to identify early pathologies that can cause sequelae and even deaths.

Keywords: Severe combined immunodeficiency; Neonatal screening; Child health.

Resumen

La inmunodeficiencia combinada severa (SCID), también conocida como “enfermedad del niño burbuja”, es un defecto grave en la inmunidad celular y humoral que hace que los niños sean susceptibles a las infecciones. Su diagnóstico se realiza a través del Tamizaje Neonatal, y en Brasil se realiza por la prueba del pie. El tratamiento se basa en el Tratamiento de Células Madre Hematopoyéticas (TPH). El diagnóstico tardío o la falta de tratamiento pueden causar secuelas o la muerte. Por lo tanto, es importante implementar el tamizaje neonatal para detectar casos de SCID de manera temprana para evitar daños irreversibles. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es evaluar el tamizaje neonatal para inmunodeficiencia combinada severa y su contribución a los portadores. Esta es una revisión sistemática de la literatura aprobada por la plataforma PROSPERO con el número CDR42020206341, realizada en MEDLINE, LILACS, en inglés, portugués y español, para ser revisada por dos autores independientes. Se incluirán ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, ensayos de casos y controles, estudios de cohortes y estudios transversales en los últimos cinco años. Después de la búsqueda combinada y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 12 artículos para componer la muestra final. El tamizaje neonatal se realiza por diferentes métodos alrededor del mundo, sin embargo, independientemente de cómo se realice, es posible notar su importancia dentro de la salud de los recién nacidos. La facilidad de recolección contribuye a la calidad de la atención, y la información ofrecida durante el prenatal asegura que los padres sean conscientes de la necesidad de realizar el examen para identificar tempranamente patologías que pueden causar secuelas e incluso la muerte.

Palabras clave: Inmunodeficiencia combinada grave; Tamizaje neonatal; Salud infantil.

1. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) ou “doença do menino da bolha” é caracterizada por um defeito grave na imunidade celular e humoral que torna as crianças suscetíveis a infecções. Crianças com SCID apresentam alta taxa de mortalidade no primeiro ano de vida quando não diagnosticadas e tratadas corretamente. Isso se deve às mutações em genes que controlam a maturação das células no sistema imune adaptativo (Kanegae et al., 2011).

A principal característica do recém-nascido (RN) com SCID é a falha na produção de linfócitos T, que também pode causar falha na produção de linfócitos B e natural killer (NK) dependendo da mutação genética. No entanto, mesmo em SCIDs com uma população normal de linfócitos B, eles são incapazes de produzir devido à ausência de linfócitos T auxiliares. Dessa forma, esses RNs podem apresentar falhas de imunização e evoluir para morte precoce devido a infecções secundárias às vacinas preconizadas pelo Ministério da Saúde, como as vacinas para rotavírus, varicela e BCG (Pfisterer et al., 2014).

A SCID é uma condição clínica grave, por isso é considerada uma emergência médica pediátrica. O diagnóstico da SCID é baseado na história clínica completa, exame físico e exames laboratoriais para a investigação genético-molecular. Os resultados de exames laboratoriais permitem o diagnóstico definitivo. Apesar dos avanços científicos, o diagnóstico precoce da SCID ainda representa um desafio à saúde pública (Mazzucchelli et al., 2012).

Atualmente, o tratamento aos pacientes com imunodeficiência combinada grave é realizado através do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), padrão-ouro, curativo e apresenta uma alta taxa de sobrevivência e cura quando realizado logo após o nascimento. Outra forma de tratamento inclui a terapia gênica, em que há a introdução de uma cópia normal do gene mutado em substituição ao gene defeituoso por intermédio de vetores retrovirais, corrigindo assim o fenótipo da doença. Da mesma forma que para o TCTH, a possibilidade de início do tratamento deve ser iniciada precocemente (Kanegae et al., 2016; Meehan et al., 2018).

A triagem neonatal é uma ação preventiva que permite detectar diversas doenças congênitas ou infecciosas e assintomáticas no período neonatal, com o objetivo de interromper a evolução da doença, permitindo, desta forma, a instituição do tratamento precoce específico e a diminuição ou eliminação das sequelas associadas a cada doença. No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza o teste do pezinho, como rastreamento universal para SCID (Dantas et al., 1992; Lima et al., 2020).

É possível realizar a triagem neonatal das SCIDs, a partir da quantificação de TRECs e KRECs para investigação de linfopenias no caso de suspeita de uma imunodeficiência congênita. Porém, infelizmente, esse método específico não está disponível para toda a população, é limitado a laboratórios de pesquisa e aos grandes centros. É importante ressaltar que a triagem neonatal oferecida pelo SUS aliada a esses exames específicos proporciona o diagnóstico precoce eficaz e garante a prevenção de sequelas graves e a morte destas crianças. Portanto, a importância da triagem neonatal se dá através da identificação de imunodeficiências precocemente e a partir disso será possível propiciar um prognóstico favorável para uma condição devastadora (Barreiros, 2018).

Entretanto, para implementar essa prática na saúde pública é preciso assegurar uma triagem universal, incentivar a busca ativa para resolução dos resultados obtidos, a fim de um tratamento precoce, o acompanhamento do paciente e o aconselhamento genético, a avaliação periódica do programa de triagem e, finalmente, a capacitação dos profissionais de saúde e da população (Lima et al., 2020).

Diante disso, observa-se a importância da triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave e a partir disso, garantir a diminuição da mortalidade infantil. Por isso, o objetivo desta revisão é avaliar a triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave e sua contribuição para os portadores.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura aprovada pela plataforma PROSPERO sob nº CDR42020206341, realizada nas bases MEDLINE, LILACS e, nos idiomas inglês, português e espanhol, a ser revisados por dois autores independentes. Serão incluídos ensaios clínicos randomizados e não randomizados, ensaios de caso controle, estudos de coorte e estudos transversais, nos últimos cinco anos.

Atendendo a estratégia PICO conforme quadro abaixo, o estudo objetiva avaliar os resultados clínicos de crianças com imunodeficiência combinada grave por meio de medidas de intervalo de confiança, razão de chances, risco relativo e risco diferencial.

Quadro 1- Aplicação da estratégia PICO. Brasil. 2022.

Acrônimo	Definição	Aplicação
P	População	Crianças de 0 a 18 anos
I	Intervenção	Triagem neonatal realizada
C	Controle	Não realizou triagem neonatal ou não apresentou imunodeficiência combinada grave
O	Desfecho	Resultados clínicos positivos em crianças que realizaram a triagem neonatal

Fonte: Autores (2022).

A coleta e análise de dados foi realizada por dois autores de forma independente, a fim de avaliar os elegíveis, um terceiro autor foi utilizado para uma revisão final dos artigos escolhidos. Os artigos foram incluídos no formulário de elegibilidade elaborado pela autora principal.

3. Resultados e Discussão

Após a busca combinada e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 12 artigos para compor a amostra final conforme mostra o Quadro 2.

Quadro 2 – Artigos selecionados para amostra final. Brasil. 2022.

AUTOR E ANO	TÍTULO DO ARTIGO	RESULTADO
Vidal-Folch et al., 2017	A droplet digital PCR method for severe combined immunodeficiency newborn screening	O método de PCR digital de gota foi utilizado para identificar casos de SCID em 610 RN's a termo e pré-termo, no qual destes, 29 foram encaminhados para caracterização de linfócitos, e em 22 casos foram confirmados a SCID. Dessa forma, foi possível observar que o método PCR digital em única punção é capaz de detectar os casos de SCID típicos e de SCID com vazamento.
Kwok et al., 2020	Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong.	Correlações inversas significativas entre a idade e os níveis de TREC e KREC foram observadas na faixa etária pediátrica. Um nível de KREC significativamente maior foi observado em mulheres do que em homens após 9-12 anos de idade, mas não para TREC. Níveis baixos de TREC ou KREC foram detectados em pacientes diagnosticados com PIDD leve ou grave. Este ensaio com os intervalos de referência locais estabelecidos permitiria o diagnóstico preciso de PIDD e, potencialmente, monitorar a reconstituição imune após transplante de células-tronco hematopoiéticas ou terapia anti-retroviral altamente ativa no futuro.
Argudo-Ramírez et al., 2019	First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain).	Durante o período do estudo, um paciente foi diagnosticado com SCID: incidência, 1 em 130.903 nascimentos na Catalunha. Treze pacientes tiveram linfopenia de células T clinicamente significativa (não SCID) com incidência de 1 em 10.069 recém-nascidos (43% de detecções positivas). Nove pacientes foram considerados casos falso-positivos devido à contagem de linfócitos inicialmente normal com normalização dos TRECs entre 3 e 6 meses de vida, quatro lactentes tiveram linfopenia

		transitória devido a uma contagem de linfócitos inicialmente baixa com recuperação nos meses seguintes e três pacientes são ainda em estudo. Os resultados obtidos fornecem mais evidências dos benefícios da inclusão desta doença em programas de triagem neonatal. É necessário um acompanhamento mais longo para definir a incidência exata de SCID na Catalunha.
Mandola et al., 2019	Ataxia Telangiectasia Diagnosed on Newborn Screening-Case Cohort of 5 Years' Experience.	Em resumo, a taxa de detecção de AT por meio de NBS foi surpreendentemente alta em nosso centro. Um caso foi identificado por ano, enquanto a taxa total de SCID foi de cinco novos casos por ano. Essa detecção precoce pode permitir uma melhor avaliação prospectiva da TA logo após o nascimento, e pode auxiliar na formulação de intervenções precoces e mais eficazes tanto para as anormalidades neurológicas quanto imunológicas nesta síndrome.
Thomas et al., 2019	Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results.	Essa triagem oferece o benefício adicional de auxiliar no diagnóstico de linfopenia não SCID. A avaliação econômica nos permitiu calcular o custo por teste. A triagem neonatal também pode prevenir a morte por SCID antes que qualquer tratamento curativo possa ser administrado. A diferença de custo entre crianças rastreadas e controle não pôde ser determinada devido aos números muito baixos e à morte de uma das crianças testadas.
Liao et al., 2019	Detecting 22q11.2 Deletion Syndrome in Newborns with Low T Cell Receptor Excision Circles from Severe Combined Immunodeficiency Screening.	As taxas de detecção de 22q11.2DS foram 10,7% (6/56) em TREC <30 cópias, 6,8% (9/132) em <50 cópias TREC, 4,6% (12/260) em <70 cópias TREC e 2,7% (13/486) em <90 cópias TREC. A detecção de 22q11.2DS pode ser incorporada ao ensaio de segunda linha em indivíduos com baixas cópias TREC na triagem SCID. Os métodos de mancha de sangue seco foram viáveis para triagem neonatal 22q11.2DS.
Fullerton et al., 2018	High Rates of Positive Severe Combined Immunodeficiency Screening Among Newborns with Severe Intestinal Failure.	Daqueles com triagem positiva, 42% tiveram triagem negativa anterior ou posterior, 8% não tiveram mais investigação e 50% tiveram citometria de fluxo mostrando: linfopenia grave de células T (CD3+ absoluto <1500 células/mcL) em 8, 3 dos quais tinha MIA-CID associado à mutação TTC7A. Quatro tinham CD3+ >1500 células/mcL. Os pacientes com MIA-CID tiveram a menor citrulina sérica na coorte; 4 dos 8 pacientes com CD3+ <1500 células/mcL na citometria de fluxo tiveram triagem neonatal notável para hipocitrulinemia grave (<3 µM). Lactentes com insuficiência intestinal apresentam menores cópias TREC/µL do que a população geral; um terço tinha níveis referentes a SCID e 11% foram diagnosticados com linfopenia grave de células T. As implicações clínicas e a etiologia desse fenômeno permanecem desconhecidas, mas podem estar relacionadas à hipocitrulinemia.
Richards et al., 2018	Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots.	Das 501 amostras prospectivas de NBS, nenhuma foi identificada como amostras positivas presumidas em testes duplicados. O kit EnLite Neonatal TREC identificou corretamente pacientes com SCID ou CDGS conhecidos como amostras positivas presumidas, e foram determinados os pontos de corte iniciais para TREC e β-actina na população NBS vitoriana. Um estudo piloto maior é necessário para confirmar esses pontos de corte propostos e avaliar o custo e a implementação desse programa de triagem em Victoria, Austrália. No geral, este estudo fornece dados preliminares para apoiar a introdução deste ensaio no programa NBS em Victoria.
Heimall et al., 2017	Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study.	Na era moderna, a infecção ativa continua a representar a maior ameaça à sobrevivência dos pacientes com SCID. Embora a triagem neonatal tenha sido eficaz no diagnóstico precoce de pacientes com SCID, há uma necessidade urgente de identificar abordagens validadas por meio de estudos prospectivos para garantir que os pacientes prossigam para a infecção por HCT.

Heimall & Cowan 2017	Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications.	A triagem neonatal mudou drasticamente a apresentação clínica da SCID neonatal. Estudos prospectivos visando minimizar o uso de agentes alquilantes e reduzir os efeitos tardios além da sobrevivência são necessários. A terapia genética está sendo desenvolvida e provavelmente se tornará um tratamento mais comumente usado que exigirá uma consideração separada da sobrevivência e dos efeitos tardios.
Barry et al., 2017	Identification of 22q11.2 Deletion Syndrome via Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency.	Nossos achados apoiam a triagem rápida de bebês com NBS positivo para SCID, mas sem SCID, para 22q11.2DS, mesmo quando características tipicamente associadas, como DAC, estão ausentes, particularmente quando células B e células NK são normais. Além disso, NBS direto para 22q11.2DS usando qPCR multiplex seria igualmente, se não mais, benéfico.
Albin-Leeds et al., 2017	Idiopathic T cell lymphopenia identified in New York State Newborn Screening.	Estudos para 26 bebês coletados de 7 centros de referência do Estado de Nova York de 2010 a 2016 com TRECs baixos (média, 70 cópias/ μ l) e contagens de CD3 subnormais (média, 1150/cúbicomm). Ao longo do tempo, as contagens absolutas de CD3 diminuíram em (85%) dos casos eles se saíram bem clinicamente, independentemente dos valores absolutos de células T. Bebês adicionais com TCL continuarão a ser identificados em painéis de triagem neonatal. Embora a maioria dos pacientes pareça estar bem clinicamente, os parâmetros para diagnóstico e monitoramento ainda precisam ser formalizados, e informações adicionais precisam ser coletadas, causas e resultados relatados.

Fonte: Autores (2022).

Vidal-Folch et al. (2017) retrata sobre o uso método PCR digital por gota e se este é capaz de detectar casos específicos da imunodeficiência combinada grave. Dentre os 610 recém-nascidos avaliados, tanto a termo quanto pré-termo, houveram 22 casos confirmados de SCID e a comprovação da eficiência deste método, visto que através da sua especificidade e sensibilidade puderam diferenciar SCID típicas e SCID com vazamento.

Kwok et al. (2020) no seu artigo aborda a correlações inversas significativas entre a idade e os níveis de círculos de excisão do receptor de células t e círculos de excisão da recombinação deletéria de Kappa, níveis de círculos de excisão da recombinação deletéria de Kappa significativamente maior foi observado em mulheres do que em homens após 9-12 anos de idade, mas não para círculos de excisão do receptor de células t. Este ensaio com os intervalos de referência locais estabelecidos permitiria o diagnóstico preciso de doenças de imunodeficiência primária.

Argudo-Ramírez et al. (2019) demonstraram em seu artigo que todos os recém nascidos na região da Catalunha entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 foram triados para SCID, contudo dos 130.903 recém nascidos triados, 30 testaram positivo pra SCID, sendo destes a sua maioria do sexo masculino o que corrobora com o estudo de Ramíres et al. (2019) onde detecta que a incidencia e maior em individuos do sexo masculino.

Mandola et al. (2019) em seu estudo constatou que dois em cada quatro pacientes apresentaram diminuição da resposta de anticorpos específicos à vacinação e hipogamaglobulinemia exigindo reposição de IGIV. Em dois pacientes, foram observadas respostas diminuídas profundas à estimulação da fitohemaglutinina. Nos outros dois pacientes, a resposta robusta inicial diminuiu com o tempo.

Thomas et al. (2019) em seu estudo avaliou 62 bebês que foram considerados linfopênicos, incluindo três com SCID. O custo do rastreio variou entre 4,7€ e 8,15€ por recém-nascido. O custo médio de 18 meses foi de € 257.574 vs € 204.697 no grupo controle. Neste estudo em larga escala, demonstramos que a triagem de rotina SCID é viável e eficaz.

Liao et al. (2019) em sua amostra geral testada quatrocentos e sessenta e oito casos foram considerados negativos porque o número de cópias haplóides dos genes TBX1 e HIRA era $>0,75$. Dezoito casos com número de cópias do gene TBX1 e/ou HIRA $<0,75$ foram suspeitos como positivos e 13 casos foram confirmados com 22q11.2DS.

Fullerton et al. (2018) incluiu 70 lactentes na sua pesquisa onde 34% tiveram triagem neonatal com TREC <252 cópias/ μ L, em comparação com 0,3% da população geral; Os níveis de TREC para a coorte foram inferiores aos da população geral ($p < 0,001$).

Richards et al. (2018) avaliou 14 amostras conhecidas de SCID ou CDGS, 11 foram corretamente identificadas como amostras positivas presumidas com TREC baixo ou indetectável em testes duplicados. As três amostras restantes também apresentaram TREC baixo ou indetectável em testes em duplicata, mas foram consideradas inválidas devido à amplificação insuficiente do DNA de β -actina.

Heimall et al. (2017) avaliou o tratamento onde após um enxerto repleto de células T, a análise de referência no dia +100 pós-HCT revelou que $CD3 < 300$ células/ μ L, $CD8 < 50$ células/ μ L, $CD45RA < 10\%$ ou um repertório restrito de receptores de células T V β (< 13 de 24 famílias) foram associados com a necessidade de um segundo TCH ou óbito.

Heimall e Cowan (2017) demonstraram que embora a maioria dos pacientes com SCID sobreviva ao HCT, os dados sobre os efeitos tardios nesses pacientes são limitados e são necessários estudos adicionais focados nos efeitos tardios específicos do genótipo.

Barry et al. (2017) demonstraram que a identificação precoce de 22q11.2DS evitará uma odisséia diagnóstica prolongada, proporcionando uma oportunidade para avaliação e intervenções oportunas conforme necessário, mesmo na ausência de linfopenia de células T.

Albin-Leeds et al. (2017) demonstrou que dos 26 bebês coletados no Estado de Nova York de 2010 a 2016 com TRECs baixos (média, 70 cópias/ μ l) e contagens de CD3 subnormais (média, 1150/cúbicomm). Ao longo do tempo, as contagens absolutas de CD3 continuaram a baixar, porém foi mantida a estabilidade do paciente.

4. Considerações Finais

A triagem neonatal é realizada por diferentes métodos ao redor do mundo, no entanto, independente de como seja feita, é possível notar a sua importância dentro da saúde de neonatos. A facilidade na coleta contribui para uma assistência de qualidade, e as informações oferecidas durante o pré-natal garantem que os genitores estejam cientes da necessidade em realizar o exame para identificar de forma precoce patologias que podem ocasionar sequelas e até óbitos. Por isto, garantir que a triagem neonatal avance é um dever de todos os profissionais da saúde e das instituições governamentais.

Referências

- Albin-Leeds, S., Ochoa, J., Mehta, H., Vogel, B. H., Caggana, M., Bonagura, V., & Cunningham-Rundles, C. (2017). Idiopathic T cell lymphopenia identified in New York state newborn screening. *Clinical Immunology*, 183, 36-40.
- Argudo-Ramírez, A., Martín-Nalda, A., Marín-Soria, J. L., López-Galera, R. M., Pajares-García, S., González de Aledo-Castillo, J. M., & Soler-Palacín, P. (2019). First universal newborn screening program for severe combined immunodeficiency in Europe. Two-years' experience in Catalonia (Spain). *Frontiers in immunology*, 10, 2406.
- Barreiros, L. A. (2018). *Investigação genético-molecular de pacientes com imunodeficiência combinada grave* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Barry, J. C., Crowley, T. B., Jyonouchi, S., Heimall, J., Zackai, E. H., Sullivan, K. E., & McDonald-McGinn, D. M. (2017). Identification of 22q11. 2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, 37(5), 476-485.
- Dantas, E. O., Alves, F. P., Marques, A. P., & Grumach, A. S. (1992). Imunodeficiência combinada severa. *Rev. med.(São Paulo)*, 116-21.
- de Lima, H. F. M., Debona, L. A., & Dias, T. R. (2020). Triagem Neonatal para Imunodeficiência Primária na Saúde Pública Brasileira: primeiros passos. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 94986-94996.
- Fullerton, B. S., Velazco, C. S., Hong, C. R., Carey, A. N., & Jaksic, T. (2018). High rates of positive severe combined immunodeficiency screening among newborns with severe intestinal failure. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 42(1), 239-246.
- Heimall, J., & Cowan, M. J. (2017). Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications. *Expert review of clinical immunology*, 13(11), 1029-1040.

- Heimall, J., Logan, B. R., Cowan, M. J., Notarangelo, L. D., Griffith, L. M., Puck, J. M., ... & Dvorak, C. C. (2017). Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *130*(25), 2718-2727.
- Kanegae, M. P. P., Barreiros, L. A., Mazzucchelli, J. T. L., Hadachi, S. M., Guilhoto, L. M. D. F. F., Acquesta, A. L., & Condino-Neto, A. (2016). Triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave no Brasil. *Jornal de Pediatria*, *92*, 374-380.
- Kanegae, M. P., dos Santos, A. M., Cavalcanti, C. M., & Condino-Neto, A. (2011). Triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave. *Rev bras alerg imunopatol*, *34*, 7-11.
- Kwok, J. S., Cheung, S. K., Ho, J. C., Tang, I. W., Chu, P. W., Leung, E. Y., & Lau, Y. L. (2020). Establishing simultaneous T cell receptor excision circles (TREC) and K-deleting recombination excision circles (KREC) quantification assays and laboratory reference intervals in healthy individuals of different age groups in Hong Kong. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1411.
- Liao, H. C., Liao, C. H., Kao, S. M., Chiang, C. C., & Chen, Y. J. (2019). Detecting 22q11. 2 deletion syndrome in newborns with low T cell receptor excision circles from severe combined immunodeficiency screening. *The Journal of Pediatrics*, *204*, 219-224.
- Mandola, A. B., Reid, B., Sirror, R., Brager, R., Dent, P., Chakroborty, P., & Roifman, C. M. (2019). Ataxia telangiectasia diagnosed on newborn screening—case cohort of 5 years' experience. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2940.
- Mazzucchelli, J. T. L. (2012). Imunodeficiência Combinada Grave no Brasil.
- Meehan, C. A., Bonfim, C., Dasso, J. F., Costa-Carvalho, B. T., Condino-Neto, A., & Walter, J. E. (2018). In time: importância e implicações globais da triagem neonatal para a imunodeficiência grave combinada. *Revista Paulista de Pediatria*, *36*, 388-397.
- Pfisterer, J. C., Martini, S. V., Errante, P. R., & Frazao, J. B. (2014). Imunodeficiência combinada grave: uma revisão da literatura. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, *2*(2), 56-65.
- Richards, S., Pitt, J., & Choo, S. (2018). Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *54*(1), 14-19.
- Thomas, C., Durand-Zaleski, I., Frenkiel, J., Mirallié, S., Léger, A., Cheillan, D., & Audrain, M. (2019). Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clinical Immunology*, *202*, 33-39.
- Vidal-Folch, N., Milosevic, D., Majumdar, R., Gavrilov, D., Matern, D., Raymond, K., & Oglesbee, D. (2017). A droplet digital PCR method for severe combined immunodeficiency newborn screening. *The Journal of Molecular Diagnostics*, *19*(5), 755-765.