

O rastreio neonatal das imunodeficiências combinadas severas: uma nova abordagem no âmbito da saúde pública

Neonatal screening for severe combined immunodeficiencies: a new approach to public health

Hugo Rocha, Laura Vilarinho

hugo.rocha@insa.min-saude.pt

Unidade de Rastreio Neonatal Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal.

_Resumo

As imunodeficiências combinadas severas (SCID - *Severe Combined Immunodeficiencies*) é um grupo heterogéneo de doenças genéticas, caracterizadas por uma produção diminuída de células T o que resulta numa imunodeficiência humoral e celular. Os indivíduos afetados apresentam-se normais ao nascimento, mas têm uma suscetibilidade elevada de desenvolver infeções graves, recorrentes, que colocam em risco a sua vida antes do primeiro ano de vida, se não for instituído tratamento. Esse tratamento, baseia-se fundamentalmente no transplante de células mãe hematopoiéticas (em casos mais específicos também na terapia de substituição enzimática e terapia génica) e é tanto mais eficaz quanto mais precocemente for iniciado. Este facto, associado à existência de um marcador da doença no período neonatal (TREC's), colocou este grupo de patologias no radar dos Programas de Rastreio Neonatal de diferentes países. Os autores efetuam uma revisão da situação atual do rastreio neonatal da SCID.

_Abstract

Severe Combined Immunodeficiencies (SCID) are a heterogeneous group of genetic disorders, characterised by a severe deficiency of naïve T cell, which leads to a combined humoral and cellular immunodeficiency. Affected individuals are asymptomatic at birth, but they die from infection in the first year of life if not treated. Treatment is usually based on hematopoietic stem cell transplantation (on more specific cases on enzyme replacement or gene therapy), being more effective if started earlier. All these, alongside with the existence of a biomarker adapted to its detection in the neonatal period (TREC's), made this group of disorders targets in many Newborn Screening Programs. The authors will review the current status of the newborn screening for SCID.

_Introdução

As imunodeficiências combinadas severas (SCID - *Severe Combined Immunodeficiencies*) são um grupo heterogéneo de doenças genéticas, causadas por mutações em pelo menos 20 genes distintos e com formas de transmissão autossómica recessiva ou ligadas ao cromossoma X (1). Nas SCID, os indivíduos

os afetados apresentam níveis baixos ou mesmo uma ausência de células T, comprometendo o sistema imunitário adaptativo e resultando numa imunodeficiência combinada humoral e celular. Indivíduos com SCID apresentam uma suscetibilidade elevada a infeções graves, que colocam em risco a sua vida (2).

A definição de SCID evoluiu ao longo dos tempos. Na década de 50 do século XX, bem antes de estarem disponíveis estudos genéticos, o diagnóstico baseava-se fundamentalmente na observação clínica, nomeadamente na presença de infeções recorrentes e severas por bactérias, vírus ou fungos, perda de peso com diarreias e em alguns casos numa história familiar positiva, nomeadamente nas formas com um modo de transmissão ligada ao cromossoma X (3).

Os recém-nascidos com SCID apresentam-se clinicamente normais ao nascimento, sem sinais de infeções, pois os anticorpos maternos permitem, na maioria dos casos, evitar infeções nos primeiros meses de vida. Contudo, após este período as crianças tem infeções graves e recorrentes, que são geralmente fatais durante o primeiro ano de vida se o diagnóstico não for atempado e o tratamento instaurado rapidamente (4). O tratamento das SCID baseia-se fundamentalmente na reconstituição imunológica através do transplante de células mãe hematopoiéticas ou em algumas situações concretas em terapia enzimática de substituição ou terapia génica (4). Verificou-se que a sobrevivência a longo prazo é de pelo menos 94% quando as crianças são transplantadas até aos 3,5 meses de idade (5-8) e diminui para 66% quando efetuado após os esse período (6,9,10).

O facto de se ter tornado evidente que a sobrevivência dos doentes é melhor com um tratamento precoce, que antecipe o aparecimento das infeções, fez com que este grupo de patologias fosse colocado no radar dos programas e rastreio neonatal.

_Objetivo

Com este trabalho pretende-se efetuar uma revisão da situação atual do rastreio neonatal das imunodeficiências combinadas severas.

_Rastreio neonatal para as imunodeficiências combinadas severas

A inclusão de patologias nos distintos programas de rastreio neonatal, obedece globalmente a critérios de efetividade, definidos pela Organização Mundial de Saúde (11). O cumprimento destes critérios é a garantia de que os requisitos fundamentais de um programa de rastreio, em termos de saúde pública, são atingidos, assim como a premissa de “máximo benefício com o menor custo”.

As SCID revelaram cumprir os critérios fundamentais para ser incluída nos Programas de Rastreio Neonatal, nomeadamente (3,4,12):

- São um importante problema de saúde, com uma prevalência ao nascimento de aproximadamente 1:46.000 recém-nascidos.
- A sua história natural é bem conhecida.
- Há um tratamento eficaz e adequado, que poderá inclusive levar à cura.
- Há um método laboratorial económico, adaptado ao processamento de muitas amostras diárias e sensível, para a sua deteção numa fase pré sintomática (quantificação de TREC'S – *T-cell receptor excision circles*).
- Os estudos mais recentes evidenciam que o rastreio das SCID apresenta uma relação custo/efetividade favorável, em termos de saúde pública.

Devido a serem patologias graves, que quando não tratadas são fatais, e à possibilidade de as identificar e tratar com sucesso, o rastreio neonatal para as SCID tem sido aceite sem grande controvérsia, estando progressivamente a ser incluída em vários Programas de Rastreio Neonatal.

Nos Estados Unidos da América, o governo federal publica e atualiza frequentemente, uma recomendação das patologias a serem rastreadas nos diferentes estados (RUSP – *Recommended Uniform Screening Panel*) e que desde maio de 2010 reco-

menda o rastreio para as SCID, que à data de hoje já são rastreadas em praticamente todos os estados (3,4). Na Europa, vários países já iniciaram o rastreio deste grupo de patologias ou estão a levar a cabo estudos-piloto (Catalunha-Espanha, Suécia, França, Itália, Alemanha, Holanda, Suíça) (3,12,13). Vários outros países estão a avaliar a possibilidade de inclusão do rastreio destas patologias nos seus painéis de rastreio neonatal.

_Abordagem laboratorial ao rastreio neonatal

A possibilidade de reconhecer diversos antigénios, por parte dos recetores das células T, é essencial para uma capacidade de defesa adequada contra uma multitude de agentes patogénicos. A diversidade de células T é originada por processos de rearranjos germinais dos genes que codificam para os seus recetores, durante o processo de maturação das células T no timo. No decorrer deste processo de recombinação, formam-se pequenas moléculas de DNA circulares de dupla hélice, designadas TREC – *T-cell receptor excision circle*. Estas moléculas não são replicadas, pelo que se diluem durante o processo de divisão das células T. A formação de TREC's é então um indicador da correta maturação das células T no timo, sendo que estão ausentes em casos de SCID e outras linfopenias (4,12).

Os TREC podem ser quantificados a partir de um círculo de sangue de 3,2 mm de sangue seco em papel (colheita normal para rastreio neonatal, em cartão de Guthrie) e utilizando a tecnologia de PCR em tempo real. A ausência ou níveis bastante baixos de TREC são indicativos de SCID, ou outras linfopenias, sendo o diagnóstico confirmado por caracterização das subpopulações linfocitárias (ex. citometria de fluxo) ou por estudos genéticos. A quantificação de TREC para efeitos de rastreio neonatal das SCID, apresenta uma excelente sensibilidade e uma especificidade suficiente para ser utilizado como abordagem laboratorial ao rastreio.

_Dados do rastreio das SCID

A quantificação de TREC's em rastreio neonatal, tem como objetivo primário a deteção de recém-nascidos em risco de terem imunodeficiências combinadas severas. No entanto, e porque os TREC's são um biomarcador de baixa quan-

tidade de células T *naïve*, são ainda detetadas igualmente outras condições, onde se incluem síndromes congénitos (ex. Síndrome de DiGeorge ou na Síndrome de Down), linfopénias secundárias das células T, defeitos da função do Timo, outras imunodeficiências combinadas e linfopénias das células T idiopáticas. Estas situações são consideradas objetivos secundários do rastreio, pois a sua deteção precoce pode-se revelar importante para a evolução clínica do recém-nascido.

Vários países já iniciaram o rastreio neonatal das SCID, mas os que apresentam mais dados e mais consistentes são os Estados Unidos da América, pois foram os pioneiros (estado de Wisconsin em 2008) (3,14).

Através do rastreio de mais de 3.250.000 de recém-nascidos na Califórnia, foram detetados 50 casos positivos de SCID (1:65.043), sendo que no entanto a prevalência ao nascimento das linfopénias das células T foi de 1:15.300 (figura 1) (4). O número de recém-nascidos que requer uma caracterização linfocitária por apresentarem uma concentração de TREC's diminuída, ronda os 0,17% (4). Um outro estudo, também nos EUA, calculou a prevalência ao nascimento das linfopénias não SCID em 1:20.000, de onde se destacam o síndrome de DiGeorge e várias anomalias congénitas (tabela 1) (3).

É aceite que a deteção de muitas das linfopenias não-SCID apresentam um claro benefício clínico para os recém-nascidos, devendo ser consideradas positivamente numa avaliação custo-efetividade (1,12,13).

Figura 1: Resultados positivos do rastreio neonatal para SCID (imunodeficiências combinadas severas) na Califórnia, USA (4).

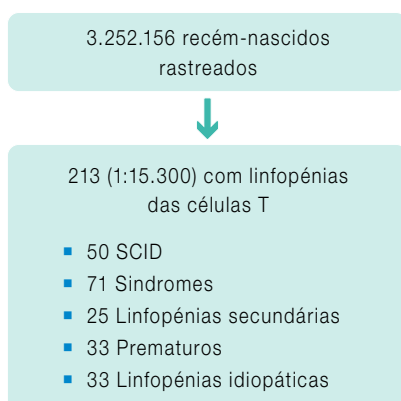


Tabela 1: Condições não-SCID, (imunodeficiências combinadas severas), detetadas no programa de rastreio neonatal da Califórnia, USA (3).

Condição clínica
Síndromes com níveis variáveis de deficiências de células T
DiGeorge/deleção 22q11.2
Trissomia 21
Ataxia - telangiectasia
Síndrome de CHARGE
Linfopénias secundárias das células T
Anomalias cardíacas congénitas
Outras anomalias congénitas
Estravazamento vascular, hidrospia, <i>third-spacing</i>
Leucemia neonatal
Medicação imunossupressiva materna
Grandes prematuros (normalização das células T ao longo do tempo)
Linfopénias idiopáticas das células T

_Conclusões

O rastreio neonatal das imunodeficiências combinadas severas já se encontra validado no que diz respeito à sua eficácia clínica, estando a ser progressivamente implementado nos diferentes programas de rastreio neonatal, nomeadamente dos países desenvolvidos. No entanto vários desafios se colocam aos programas na sua implementação, nomeadamente a incorporação da tecnologia de PCR em tempo real nos laboratórios de rastreio, o *follow-up* dos casos positivos e a garantia de acesso ao tratamento adequado em tempo útil.

Em Portugal, desde o seu início, em 1979, que o Programa Nacional de Rastreio Neonatal se caracteriza por uma constante atenção aos mais recentes desenvolvimentos técnicos e de novas terapias, que possibilitem incluir mais patologias no painel de doenças rastreadas. Desta forma foi possível chegar ao atual número de 26 patologias rastreadas e criar uma dinâmica contínua de incremento de valor em saúde pública. Os recentes desenvolvimentos no rastreio neonatal das SCID têm sido acompanhados, sendo uma possibilidade para um alargamento futuro.

Referências bibliográficas:

- (1) Routes J, Verbsky J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 10;18(6):34. doi: 10.1007/s11882-018-0783-9.
- (2) Roifman CM, Somech R, Kavadas F, et al. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):177-83. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.029.
- (3) Dorsey M, Puck J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the US: current status and approach to management. *Int J Neonatal Screen.* 2017;3(2):15. <https://doi.org/10.3390/ijns3020015>
- (4) Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019;287(1):241-52. <https://doi.org/10.1111/imr.12729>
- (5) Chan K, Davis J, Pai SY, et al. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):383-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205197/>
- (6) Adeli MM, Buckley RH. Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: a case report. *Pediatrics.* 2010;126(2):e465-9. doi: 10.1542/peds.2009-3659.
- (7) Gennery AR, Slatton MA, Grandin L, et al. ; Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):602-10.e1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.015.
- (8) Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):522-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.007.
- (9) Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312(7):729-38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492158/>
- (10) Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res.* 2011;49(1-3):25-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798033/>
- (11) Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>
- (12) Blom M, Bredius RGM, Weijman G, et al. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program. *Int J Neonatal Screen.* 2018;4(4):40. <https://doi.org/10.3390/ijns4040040>
- (13) Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clin Immunol.* 2019;202:33-39. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.012.
- (14) Dorsey MJ, Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States: lessons learned. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):1-11. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.002. Epub 2018 Nov 1.