

TRIAGEM NEONATAL AMPLIADA: ERROS INATOS IMUNIDADE

ANTONIO CONDINO-NETO

Professor Titular

Departamento de Imunologia – Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo

Presidente do Departamento de Imunologia

Sociedade Brasileira de Pediatria



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice

Beatriz Tavares Costa-Carvalho • Anete Sevciovic Grumach • José Luis Franco •
Francisco Javier Espinosa-Rosales • Lily E. Leiva • Alejandra King • Oscar Porras •
Liliana Bezrodnik • Mathias Oleastro • Ricardo U. Sorensen • Antonio Condino-Neto

O que são Erros Inatos da Imunidade ?

Grupo de ~ 406 doenças monogênicas que se apresentam com infecções recorrentes, autoimunidade, inflamação, alergia ou cancer



ELEVADA
MORTALIDADE!!!

PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE

J. M. G. WILSON

*Principal Medical Officer, Ministry of Health,
London, England*

G. JUNGNER

*Chief, Clinical Chemistry Department, Sahlgren's Hospital,
Gothenburg, Sweden*



WORLD HEALTH ORGANIZATION

GENEVA

1968



Identificar recém-nascidos pré-sintomáticos com potencial para desenvolvimento de doenças graves ou fatais que podem ser tratadas, levando a redução significativa na morbimortalidade.



Imunodeficiência Combinada Grave - SCID

- Severe **C**ombined **I**mmunode**f**iciency
- **Forma mais grave de IDP**
- RNs geralmente saudáveis ao nascer
- **Infecções recorrentes**
- Atraso de crescimento
- Diarreia frequente
- Reações graves e por vezes fatais à vacinação
- **Ausência ou baixo número de células T**
- **Fatal sem a reconstituição imunológica em até 1 ano !!!**



EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA



SCID – emergência pediátrica



Klebsiella pneumoniae



SCID – Emergência Pediátrica

Omenn / SCID – Pré-Transplante



Pos-transplante

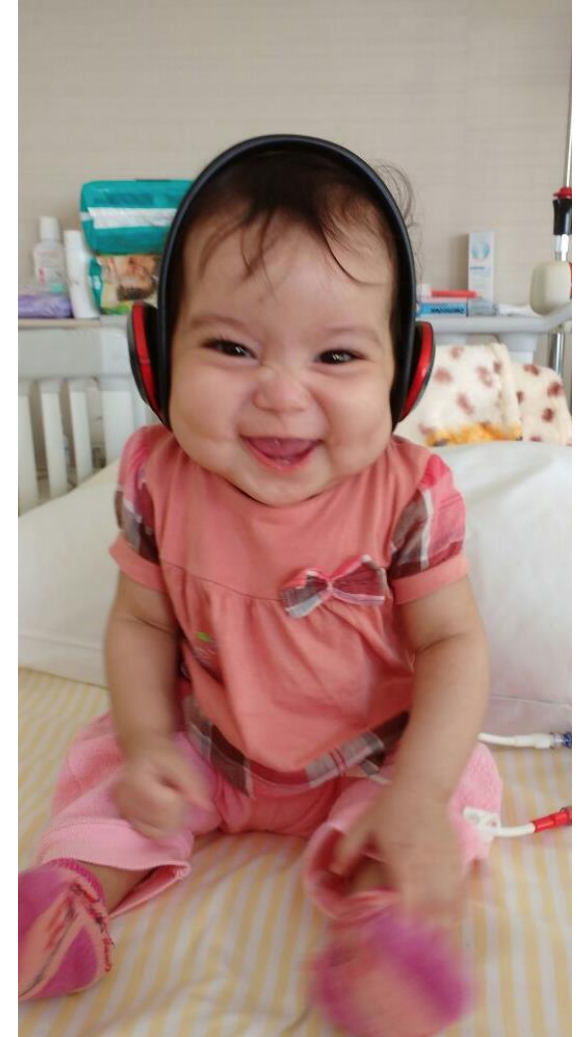




SCID – Emergência Pediátrica



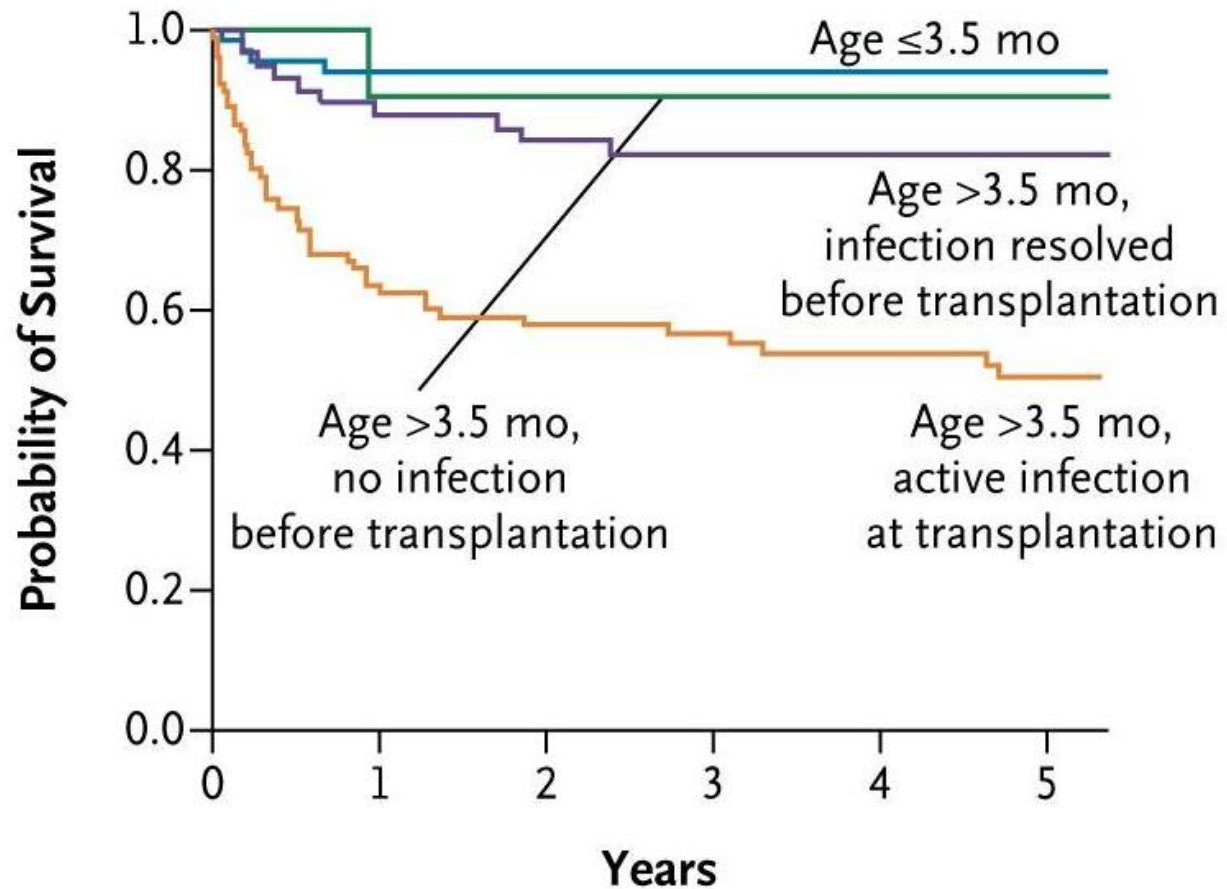
SCID PRÉ x PÓS TRANSPLANTE





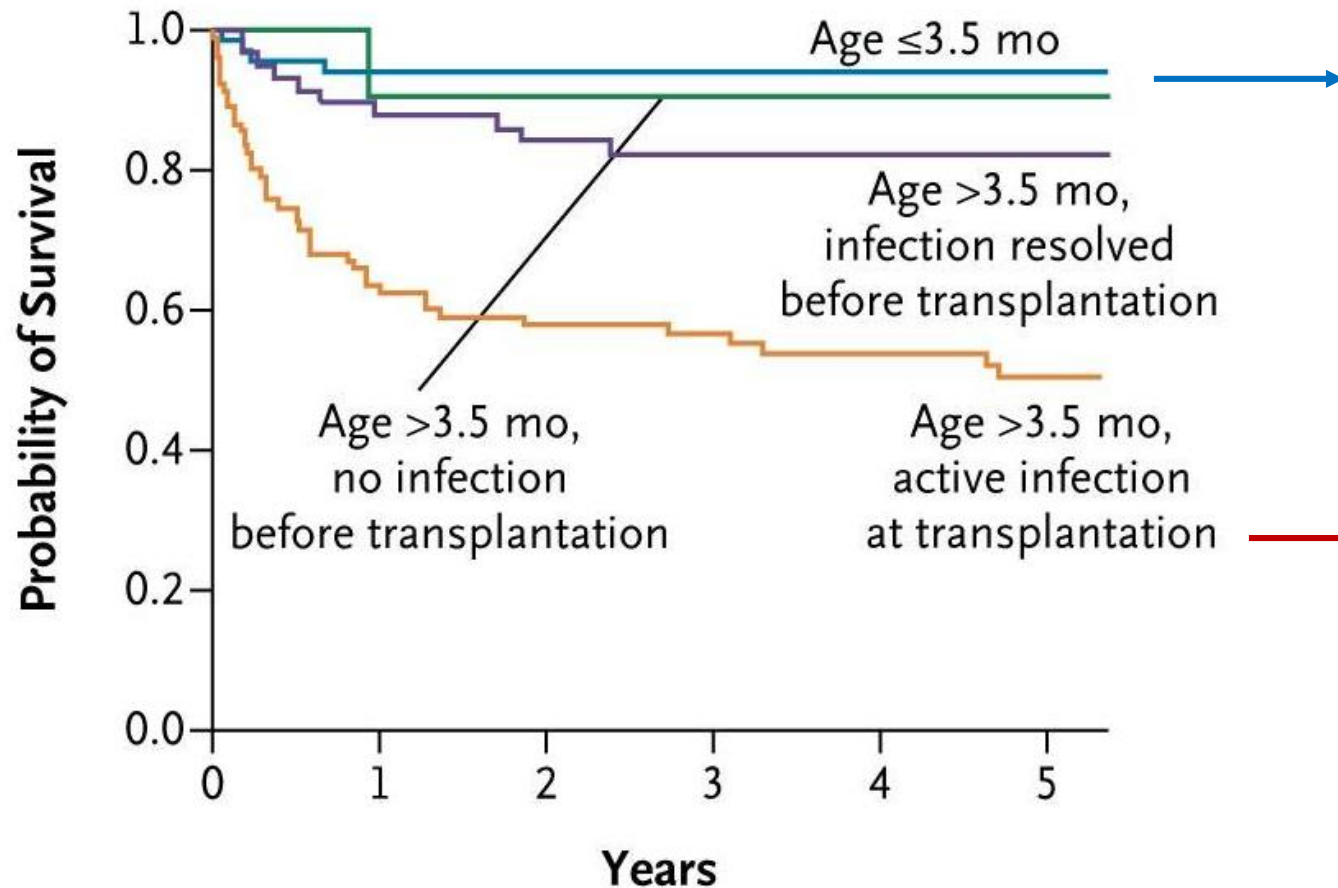
SCID – emergência pediátrica

240 SCID transplantados
2000 - 2009
25 centros





SCID – emergência pediátrica



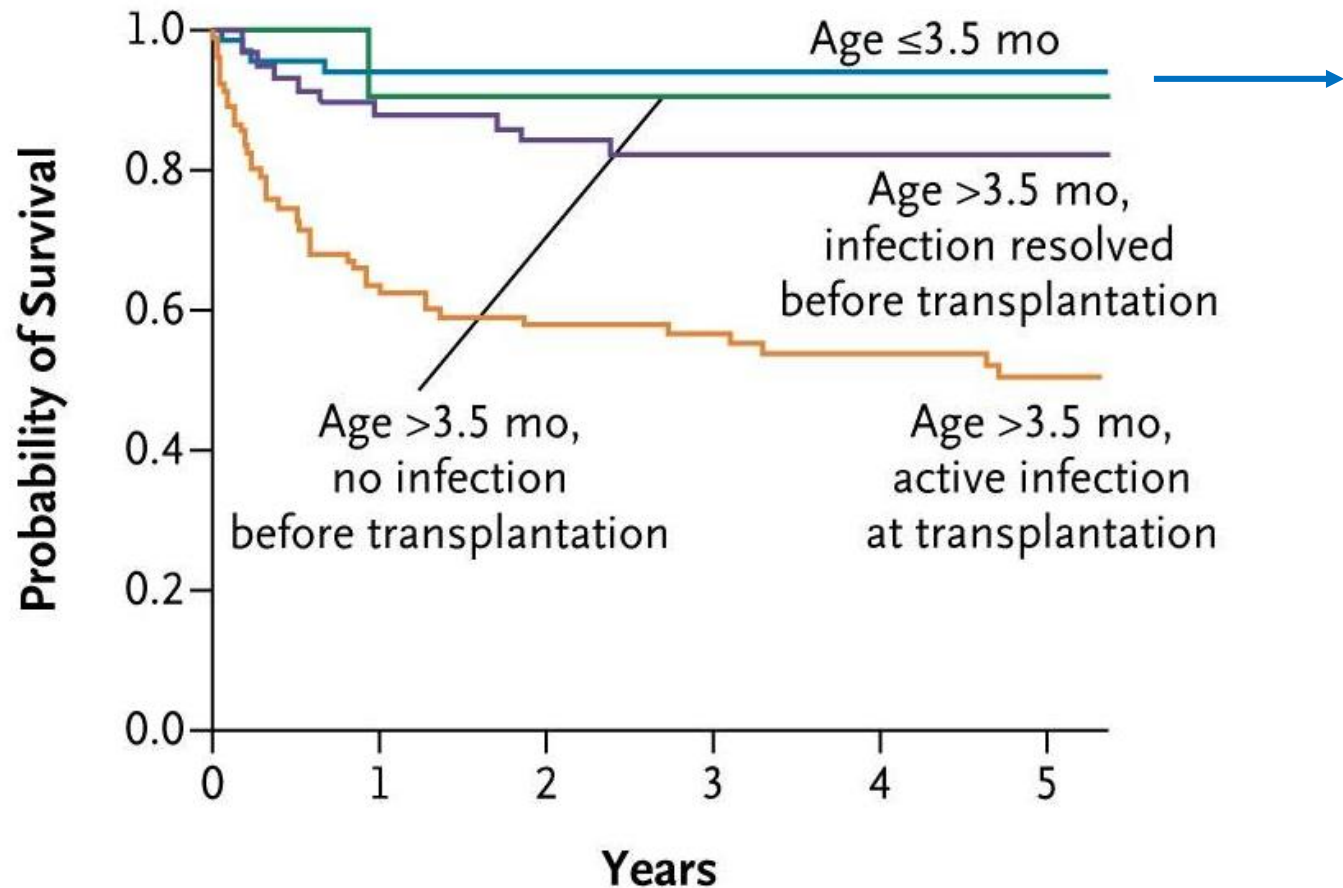
Maior sucesso ($> 95\%$)

- **antes de 3,5 meses**
- **ausência de infecções**

$> 3,5$ m e com infecções
Sobrevivência cai para $\sim 50\%$



SCID – emergência pediátrica



Maior sucesso ($> 95\%$)

- **antes de 3,5 meses**
- **ausência de infecções**

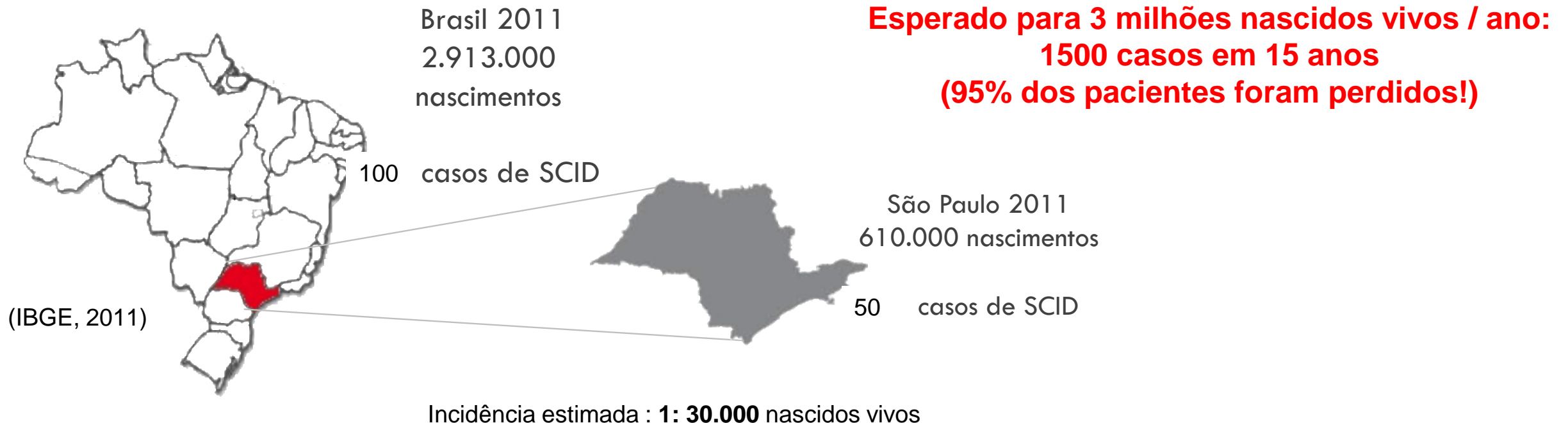
POSSÍVEL APENAS COM A TRIAGEM NEONATAL



SCID no Brasil

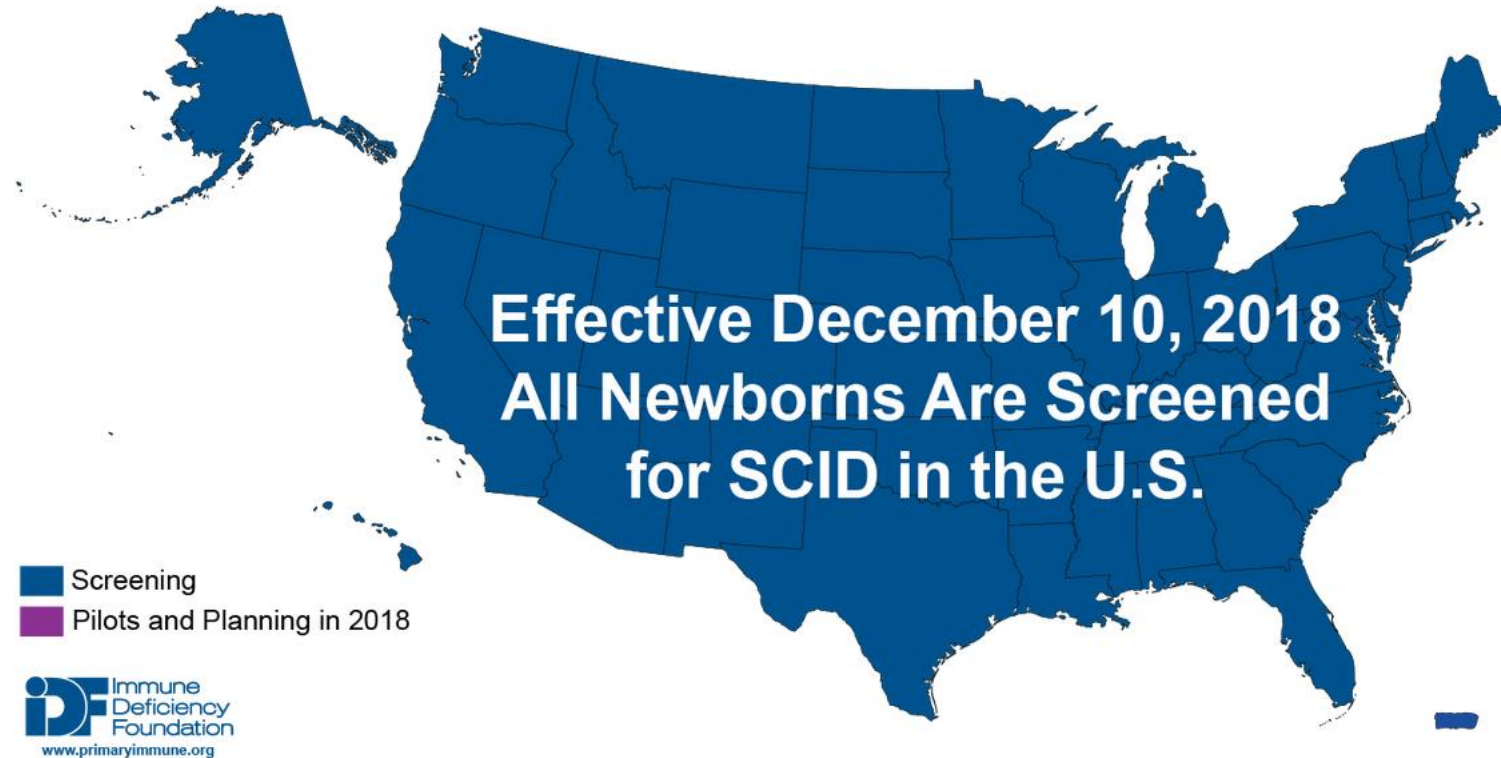
- Estudo retrospectivo de **pacientes com suspeita de SCID 1996-2010 (= 14 anos)**
- **70 casos suspeitos** em 65 famílias
 - apenas 7 casos confirmados
 - 50% dos pacientes faleceram e 23 destes não foram submetidos ao TMO

(Mazzucchelli et al., 2014)



SCID Newborn Screening: Current Status of Implementation Map

Triagem Neonatal para SCID



As of December 10, 2018

Hoje: EUA, Israel, Noruega, Holanda, Nova Zelândia e Taiwan (universal);
Canadá (parcial); pilotos Inglaterra, França, Itália, Suécia, Alemanha,
Brasil – piloto + privado.

Triagem Neonatal para SCID



J Pediatr (Rio J). 2016;92(4):374-380



Jornal de
Pediatria
www.jpmed.com.br

ORIGINAL ARTICLE

Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil^{☆,☆☆}

Marilia Pyles Patto Kanegae^a, Lucila Akune Barreiros^a, Juliana Themudo Lessa Mazzucchelli^b, Sonia Marchezi Hadachi^c, Laura Maria de Figueiredo Ferreira Guilhoto^c, Ana Lúcia Acquesta^d, Isabel Rugue Genov^{b,e}, Silvia Maia Holanda^f, Regina Sumiko Watanabe Di Gesu^g, Ana Lucia Goulart^b, Amélia Miyashiro Nunes dos Santos^b, Newton Bellesi^h, Beatriz Tavares Costa-Carvalho^b, Antonio Condino-Neto^{a,4}



ORIGINAL ARTICLE <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017/35;1;00013>

NEWBORN SCREENING FOR SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCIES USING TRECS AND KRECS: SECOND PILOT STUDY IN BRAZIL

Triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de TRECs e KRECs: segundo estudo piloto no Brasil

Marilia Pyles P. Kanegae^{a*}, Lucila Akune Barreiros^{a*}, Jusley Lira Sousa^a, Marco Antônio S. Brito^a, Edgar Borges de Oliveira Junior^a, Lara Pereira Soares^b, Juliana Themudo L. Mazzucchelli^c, Débora Quiorato Fernandes^d, Sonia Marchezi Hadachi^e, Silvia Maia Holanda^f, Flavia Alice T. M. Guimarães^g, Maura Aparecida P. V. V. Boacnin^h, Marley Aparecida L. Pereiraⁱ, Joaquina Maria C. Bueno^b, Anete Sevciovic Grumach^j, Regina Sumiko W. Di Gesu^k, Amélia Miyashiro N. dos Santos^l, Newton Bellesi^m, Beatriz T. Costa-Carvalhoⁿ, Antonio Condino-Neto^o



Vantagens da triagem neonatal para SCID

- Diagnóstico **precoce** (sem infecções)
- TCTH precoce – melhor desfecho (>95% sobrevivência com < 3,5 m)
- Custo-efetividade estimado:
 - TCTH precoce: US\$120,000
 - TCTH tardio (após sintomas): **US\$360,000**
- Detecção de outros tipos de linfopenias

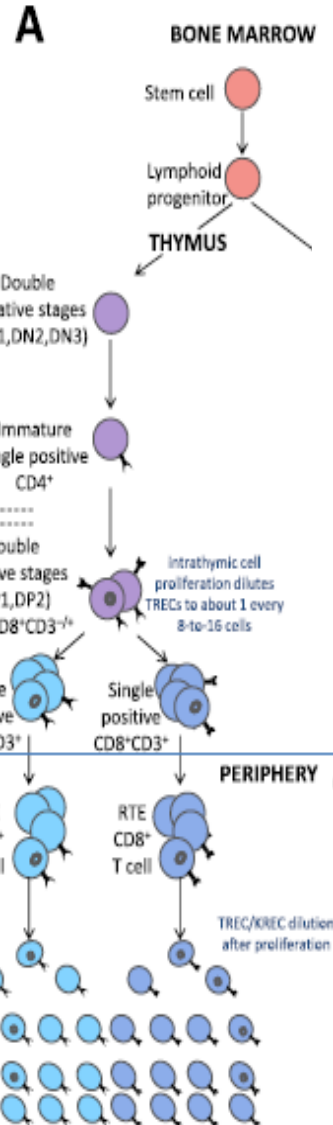
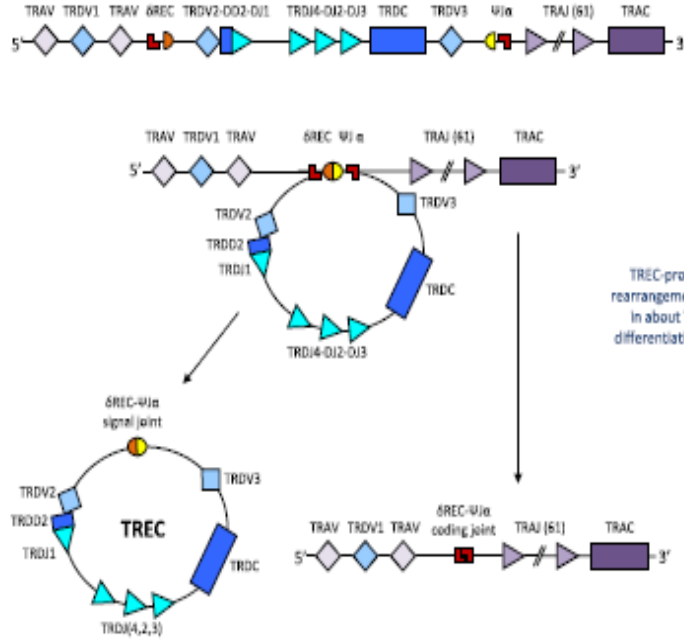
Como funciona o teste de triagem neonatal para SCID?



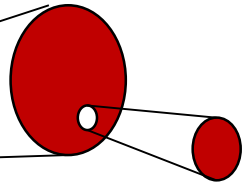


TRECs – T cell Receptor Excision Circles

T-cell differentiation and TREC formation

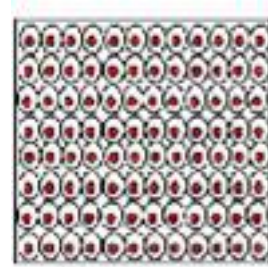


- Formados no **timo** durante o processo de recombinação gênica necessário para montagem do **receptor de antígenos da célula T (TCR)**
- Não sofre expansão clonal, aproximadamente:
- **1 TREC = 1 célula T virgem**



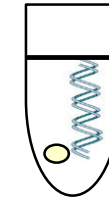
3,2mm

Picote

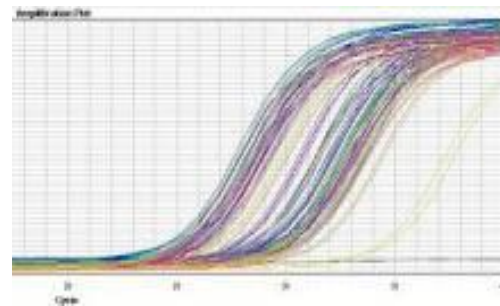


96 well plate

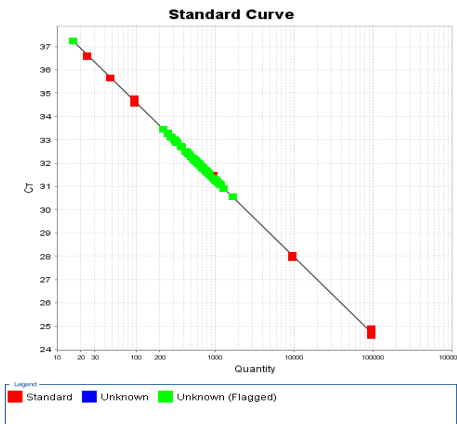
Eluição do DNA

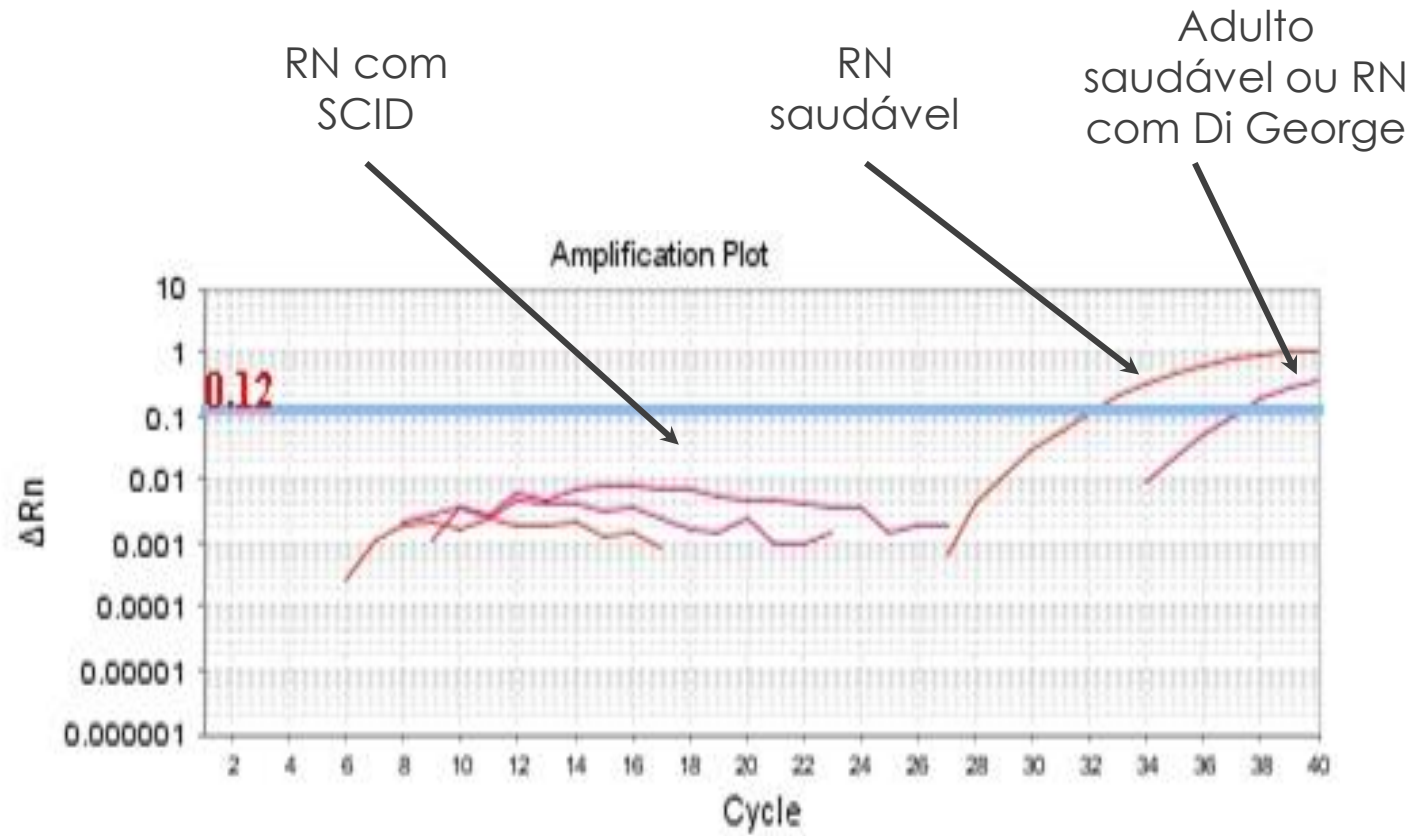


qPCR



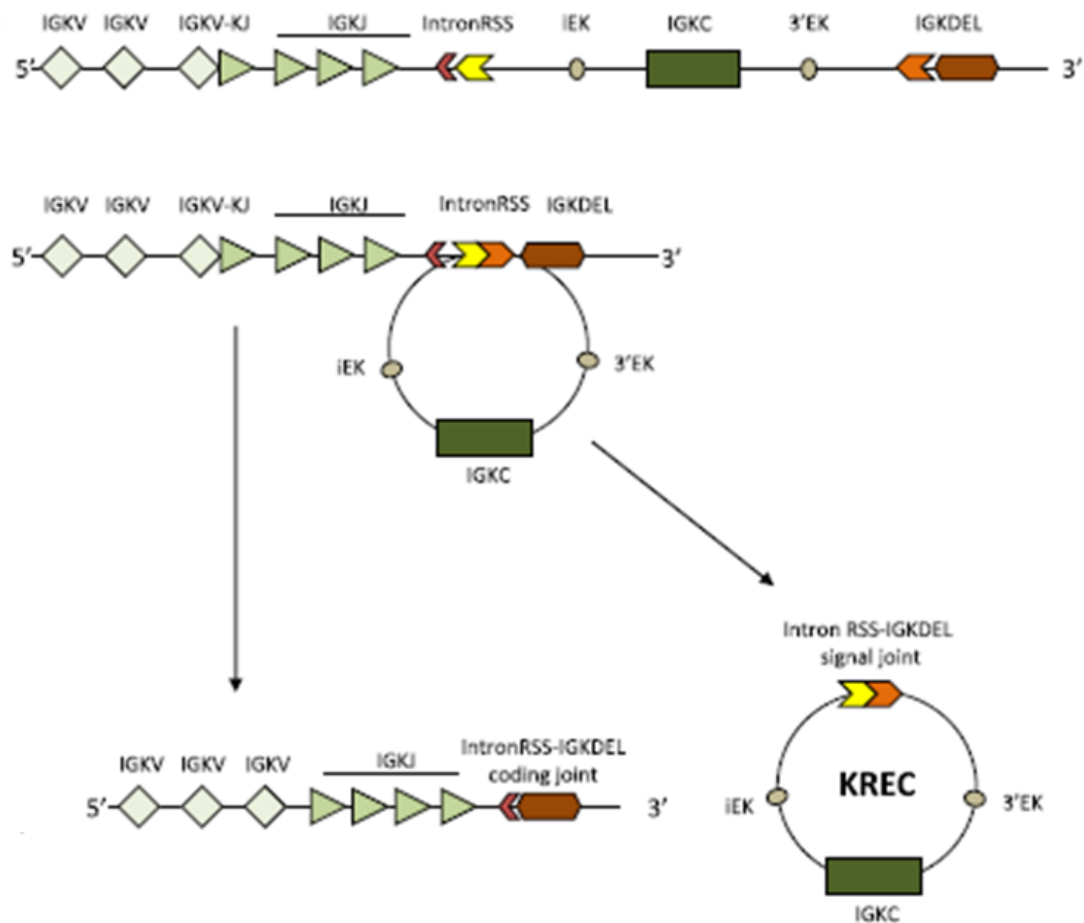
Análise







KREC - K-deleting recombination excision circles



- Formados na medula óssea durante o processo de recombinação gênica necessário para montagem do **receptor de antígenos da célula B (BCR)**
- Não sofre expansão clonal, aproximadamente:
- **1 KREC = 1 célula B virgem**
- Permite detecção de **agamaglobulinemia**, além de ajudar no **direcionamento da investigação genética em casos de SCID**



Caso clínico – Síndrome de Omenn



Síndrome de Omenn

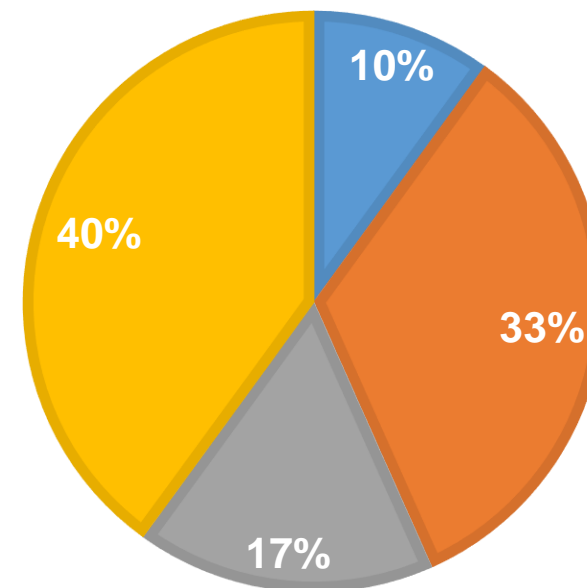
- sexo feminino, 2 meses
- Sepses neonatal, alopecia, eritrodermia, eosinofilia
- **TRECs e KRECs indetectáveis**
- **Imunofenotipagem** (se fosse sem memória, células T normais)

Tipo de célula	%	Valores de normalidade*	Células/mm ³	Valores de normalidade*
Linfócitos totais	49		21220	5380 (3908-7610)
células T (CD3+)	74,3	64,5 (55,5-71,2)	15766,5	3410,9 (2497,2-5241,6)
CD3+CD4+	47,5	44,1 (36,7-52,2)	7489,1	2281,1 (1685,5-3417,5)
CD45RA+CD27+(naive)	3,04	81,2 (69,8-86,3)	227,7	1815,4 (1312,6-2865,9)
CD45RA-CD27+(memória central)	51,7	18,3 (13,6-29,6)	3871,8	416,1 (307,3-652,7)
CD45RA-CD27-(memória periférica)	44,94	0,2 (0-0,8)	3365,6	5,8 (0,7-15,7)
CD45RA+CD27-(diferenciação terminal)	0,28	0 (0-0,3)	21,0	0,5 (0-7,3)
CD3+CD8+	51,89	16,9 (10,8-24,9)	8181,2	876,9 (485,4-1615,3)
CD45RA+CD27+(naive)	0,03	82,6 (50,8-90)	2,5	673,8 (357,8-1092)
CD45RA-CD27+(memória central)	76,81	17,4 (10-47,4)	6284,0	142,5 (58,5-617,8)
CD45RA-CD27-(memória periférica)	23,06	0 (0,1-3,2)	1886,6	0,8 (0-37,1)
CD45RA+CD27-(diferenciação terminal)	0,08	0,1 (0-1,7)	6,5	0,7 (0-18,8)
células B (CD19+)	0,45	20,2 (7,7-27,8)	95,5	1084,9 (531,6-1718,2)
CD27+ (memória)	43,72	S/R	41,7	S/R
CD27-(naive)	54,99	S/R	52,5	S/R
células NK (CD16+CD56+)	1,15	9,9 (5-15,5)	244,0	502 (255,5-1025,4)

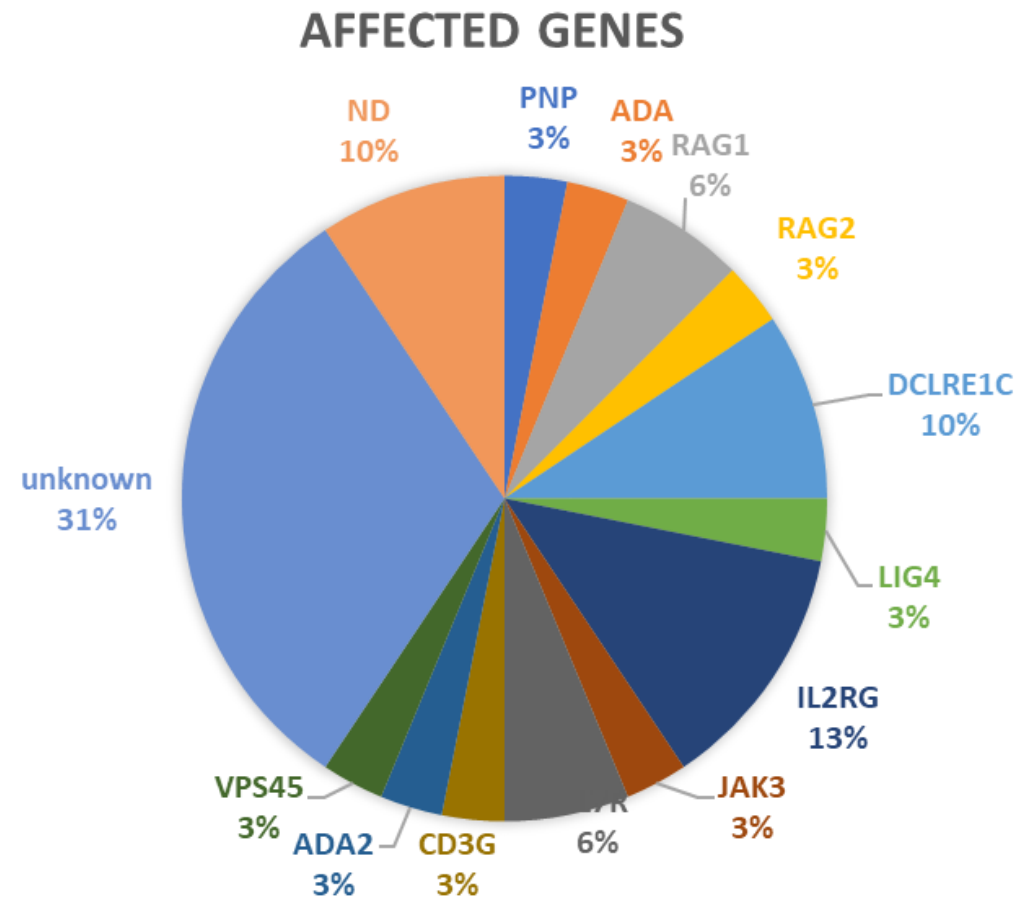
- **35 pacientes incluídos** (53% F , 47% M)
- Consanguinidade: **31%**
- Histórico familiar: **28%**
- TMO: **75,7%** (N=33; 2 aguardando TMO)
- **TMO sem sintomas = 3 pt. com histórico familiar de SCID**
- **Sobrevivência geral: 60%**

FENÓTIPO SCID

■ T-B-NK- ■ T-B-NK+ ■ T-B+NK- ■ T-B+NK+

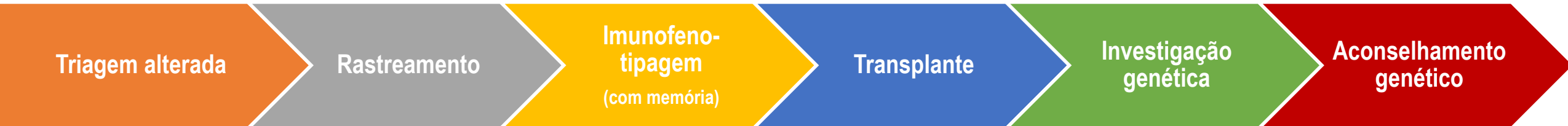


- **35 pacientes incluídos** (53% F , 47% M)
- Consanguinidade: **31%**
- Histórico familiar: **28%**
- TMO: **75,7%** (N=33; 2 aguardando TMO)
- **TMO sem sintomas = 3 pt. com histórico familiar de SCID**
- **Sobrevivência geral: 60%**





Da triagem ao aconselhamento genético



- Investigação inicial - exames simples (hemograma, Igs)
- Importância do acompanhamento da família do início ao fim



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ANTONIO CONDINO-NETO

Professor Titular

Depto de Imunologia – Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo



Presidente do Departamento de Imunologia

Sociedade Brasileira de Pediatria



Latin American Society for Immunodeficiencies
Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias



antoniocondino@gmail.com

condino@usp.br

Parceiros:

