

DA TRIAGEM NEONATAL EXPANDIDA À ERA PÓS-GENÔMICA

From expanded neonatal screening to the post-genomic era

José Simon Camelo Jr.^{a,*}

Após a transição epidemiológica ocorrida, a qual reduziu significativamente a mortalidade infantil por causas básicas, emerge o problema subjacente das doenças raras e, particularmente, dos erros inatos do metabolismo. O estudo de Romão et al.,¹ publicado neste fascículo da *Revista Paulista de Pediatria*, de 2017, a respeito da apresentação clínica inicial de pacientes com doenças metabólicas hereditárias, reveste-se de importância à medida que apresenta um *flash* atual do problema, com todas as dificuldades inerentes ao diagnóstico de tais condições.

A média de idade do diagnóstico situa-se em torno de 4,3 anos de idade, quando, para algumas crianças, sequelas irreversíveis já se encontram instaladas, mesmo com sintomas já existentes antes de um ano de vida. As doenças causadas por defeitos no metabolismo intermediário de pequenas moléculas geralmente têm apresentação mais precoce e sintomatologia mais exuberante, o que deveria levar ao diagnóstico e ao tratamento mais imediato possível para prevenção de danos e para a melhoria da qualidade de vida (tratamentos dietéticos, transplantes hepáticos, reposição de cofatores, entre outros). Estudo realizado no Boston Children's Hospital demonstra o impacto positivo do rastreio neonatal: somente 2% das doenças detectadas pela triagem expandida apresentam desfechos graves, comparado com 42% das crianças diagnosticadas clinicamente. O escore médio do quociente intelectual (QI) foi de 103 ± 17 nos casos rastreados no período neonatal, contra 77 ± 24 nos casos de diagnóstico tardio, com evidente prevenção de deficiência mental.²

Outro grupo importante é o das doenças de depósito lisossômico, geralmente de manifestações mais tardias, associadas à sintomatologia mais característica, com dismorfias, disostoses e alterações neurológicas progressivas. Nesse grupo, surgiu um dos grandes avanços da atualidade nesse campo de estudos, que é o da reposição enzimática com produtos desenvolvidos por biotecnologia, ou utilização de drogas que reduzem a produção e o acúmulo de substratos.

A triagem neonatal expandida torna-se, portanto, arma poderosa para o diagnóstico pré-sintomático. Artigo seminal de Watson et al., em 2006,³ trouxe uma grande contribuição da *American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force*, associada ao *American College of Medical Genetics and Genomics*, que definiram conjuntamente o painel central mínimo de doenças metabólicas a serem triadas em 29 doenças, escolhidas de acordo com critérios de Wilson & Jungner, destacando-se a possibilidade de tratamento, a importância para a saúde pública e o custo-efetividade. Mais recentemente, o painel mínimo foi acrescido das imunodeficiências combinadas graves e doença cardíaca cianosante congênita crítica, elevando o painel central para 31 condições.⁴ Este é um ponto de partida relevante, mas também é importante que cada país conheça a própria realidade, a frequência dos erros inatos do metabolismo e defina o próprio painel de rastreio neonatal, utilizando abordagem responsável, focada em redução de danos, melhoria da qualidade de vida de pacientes e famílias, e baseando-se em custo-efetividade.⁵

Mais recentemente, plataformas de diagnóstico de doenças de depósito lisossômico têm sido disponibilizadas, embora ainda envolvam questões éticas não resolvidas, como o diagnóstico precoce de doenças que poderão ser apenas leves ou se manifestarem tardiamente na vida do paciente, mas que são importantes na definição de incidência de tais doenças em populações específicas.⁶

Esse caminho é irreversível. A expansão da triagem neonatal é caracterizada por dois grandes marcos em seus mais de 50 anos de história: o primeiro, pré-espectrometria de massa em tandem, quando surgiram as clássicas triagens da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, galactosemia, hiperplasia adrenal congênita, hemoglobinopatias, fibrose cística, homocistinúria e deficiência de biotinidase; o segundo marco, com a tecnologia baseada na espectrometria de massa em tandem, capaz de diagnosticar muitas

*Autor correspondente. E-mail: jscamelo85@gmail.com (J.S. Camelo Jr.).

^aFaculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Recebido em 10 de maio de 2017.

condições simultaneamente, como aminoacidopatias, acidemias orgânicas e defeitos de betaoxidação de ácidos graxos, o que trouxe um aumento explosivo de informações que instruem o diagnóstico, a prevenção e o manejo apropriado dessas condições. Esta última tem suas dificuldades inerentes e frequentemente necessita do diagnóstico final por estudo molecular. Sérias considerações têm sido feitas no sentido de se adotar o sequenciamento gênico completo de próxima geração como o terceiro marco da triagem neonatal e tal discussão emerge em longo prazo, mas contribuições importantes já têm sido dadas, com o diagnóstico recente de muitas condições metabólicas hereditárias até então desconhecidas, bem como identificação de variantes genéticas indicadoras de risco para muitas outras doenças no mesmo indivíduo e, por extensão, para outros membros da família.⁷

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Romão A, Simon PEA, Góes JEC, Pinto LLC, Giugliani R, de Luca GR, et al. Apresentação clínica inicial dos casos de erros inatos do metabolismo de um hospital pediátrico de referência: ainda um desafio diagnóstico. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35:258-64.
2. Landau YE, Waisbren SE, Cha LMA, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. *J Inher Metab Dis.* 2017;40:209-18.
3. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system-executive summary. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S296-307.
4. Sparks SE. Update on newborn screening. *North Carol Med J.* 2013; 74:514-7.
5. Jansen ME, Lister KJ, van Kranen HJ, Cornel MC. Policy making in newborn screening needs a structured and transparent approach. *Front Public Health.* 2017;5:53.
6. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol.* 2015;39:206-16.
7. Landau YE, Lichter-Konecki U, Levy HL. Genomics in newborn screening. *J Pediatr.* 2014;164:14-9.