

# IN TIME: IMPORTÂNCIA E IMPLICAÇÕES GLOBAIS DA TRIAGEM NEONATAL PARA A IMUNODEFICIÊNCIA GRAVE COMBINADA

In time: The value and global implications of newborn screening for severe combined immunodeficiency

Cristina A. Meehan<sup>a,\*</sup> , Carmem Bonfim<sup>b</sup> , Joseph F. Dasso<sup>a,c</sup> ,  
Beatriz Tavares Costa-Carvalho<sup>d</sup> , Antonio Condino-Neto<sup>e</sup> , Jolan E. Walter<sup>a,f,g</sup> 

## IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE

A imunodeficiência Combinada Grave (SCID) é considerada uma emergência pediátrica mundialmente, com manifestação precoce na infância.<sup>1</sup> Na ausência de resposta imunológica adaptativa celular e humoral, bebês com SCID são suscetíveis a infecções com risco à vida por volta dos 4-6 meses de idade, quando eles passam a perder os anticorpos maternos protetores. Portanto, existe um breve espaço de oportunidade para a detecção precoce de SCID em seu período assintomático, próximo à época do nascimento. A triagem neonatal é uma solução essencial para o pronto reconhecimento e tratamento dessa doença pediátrica fatal.

Especificamente bebês com SCID são altamente suscetíveis a um amplo espectro de infecções bacterianas, fúngicas e virais. Além de infecções típicas e oportunistas, agentes vacinais vivos atenuados, incluindo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) para tuberculose, as vacinas orais de poliovírus e rotavírus podem resultar em complicações graves, inclusive doença disseminada.<sup>2-4</sup> Logo, a triagem neonatal para SCID é imperativa antes de as vacinas com vírus vivos serem administradas, para que os pacientes em risco possam ser identificados e as vacinas com vírus vivos potencialmente prejudiciais possam ser evitadas nessa população vulnerável.

Desde a descoberta da SCID na década de 1960, dois grandes avanços no tratamento redefiniram os desfechos clínicos (Figura 1).<sup>5-16</sup>

- o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) sadias para pacientes com SCID surgiu em 1968 nos Estados Unidos.<sup>17</sup> Se bem-sucedida, essa abordagem pode restaurar completamente um sistema imune — células T, B e natural killer (NK);
- a terapia genética foi introduzida em 1990.<sup>18</sup> Por meio desse processo, um gene anormal pode ser corrigido na própria célula-tronco hematopoética do paciente pela transferência viral do gene normal e, portanto, as células do doador não são necessárias. Esta terapia tem sido implementada para duas variantes de SCID: deficiência de adenosina desaminase (ADA-SCID) e SCID ligada ao cromossomo X com mutação *IL2RG*.

Apesar desses avanços terapêuticos, muitos pacientes com SCID não têm sido diagnosticados precocemente ou não têm acesso aos tratamentos citados. Como esperado, é difícil detectar clinicamente a SCID no período assintomático, a menos que o paciente tenha histórico familiar. Assim, a eficácia e utilização correta do tratamento dependem da detecção precoce da doença

\*Autor correspondente. E-mail: [jolanwalter@health.usf.edu](mailto:jolanwalter@health.usf.edu) (J. Walter).

<sup>a</sup> Divisão de Alergia e Imunologia, Children's Research Institute, University of South Florida, St. Petersburg, FL, Estados Unidos.

<sup>b</sup> Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>c</sup> Departamento de Biologia, University of Tampa, Tampa, FL, Estados Unidos.

<sup>d</sup> Divisão de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>e</sup> Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>f</sup> Divisão de Alergia e Imunologia, Johns Hopkins All Children's Hospital, St. Petersburg, FL, Estados Unidos.

<sup>g</sup> Divisão de Alergia e Imunologia Pediátrica, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, Estados Unidos.

Recebido em 22 de agosto de 2018.

a partir da triagem neonatal. Idealmente, pacientes com SCID identificados na triagem recebem tratamento antes da infecção, o que melhora muito os resultados de sobrevivência.<sup>19</sup>

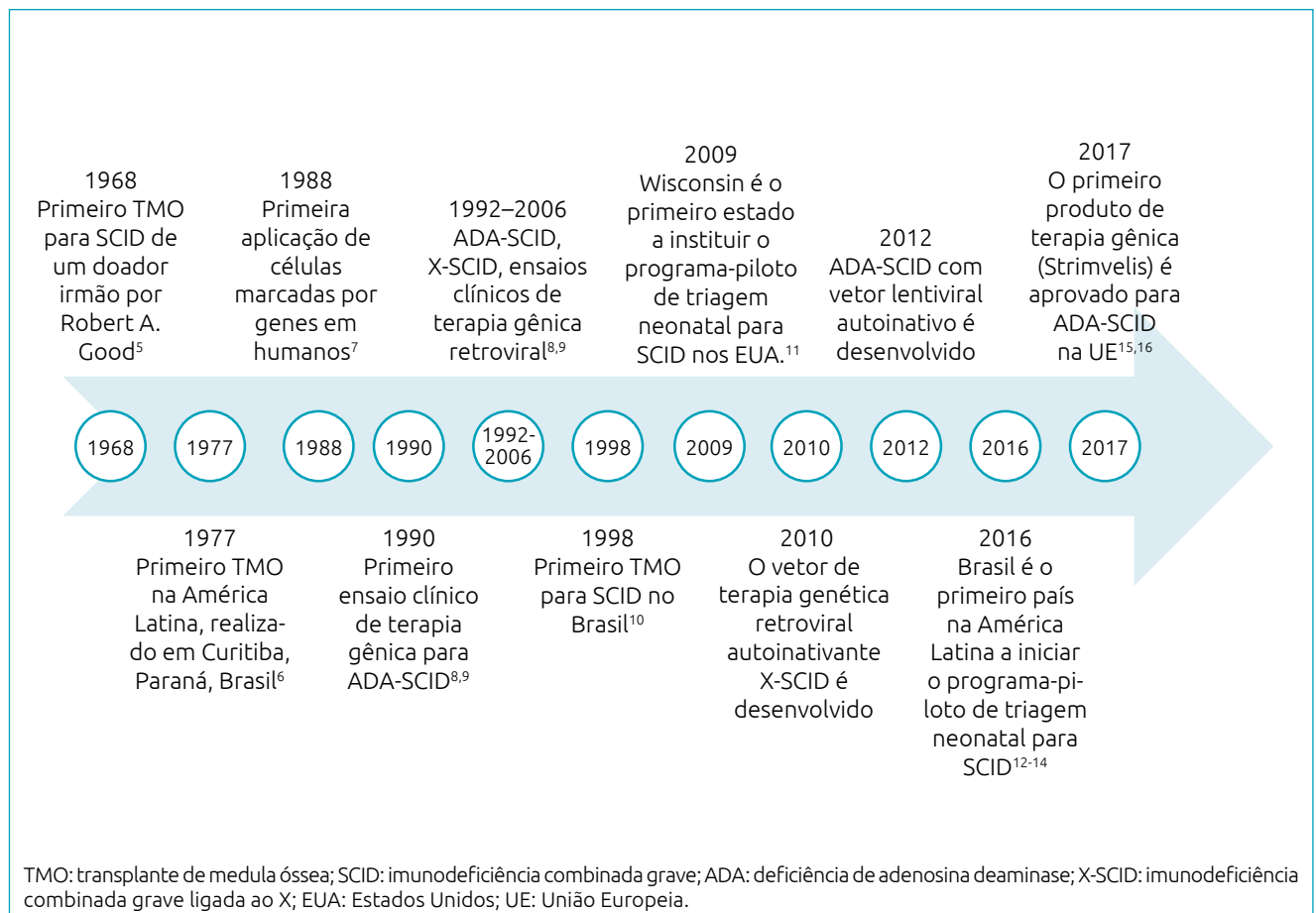
### Implementação de triagem neonatal para SCID nos Estados Unidos

A maioria dos pacientes com SCID apresenta linfopenia grave de células T virgens (naive) secundária ao desenvolvimento prejudicado de células T no timo.<sup>20,21</sup> Os Estados Unidos são pioneiros na implementação de triagem neonatal para SCID, com um ensaio baseado na detecção de células T anormais precoces via Círculos de Excisão em Receptor de Células T (TRECs). Os TRECs são gerados durante o processo de reconfiguração gênica do receptor de células T em precursores de células T no timo. Portanto, os TRECs são incorporados em grande quantidade nas novas células T virgens que saem do timo. À medida que as células T são ativadas e proliferam, elas não aumentam o número de TRECs, ou seja, as células ativadas terão níveis baixos de TRECs. Logo, os TRECs são uma medida indireta de células T virgens e função tímica. O ensaio foi originalmente concebido para avaliar a

função tímica remanescente no sangue periférico de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com linfopenia de células T.<sup>22</sup> Chan e Puck fizeram o ensaio primeiro para avaliar pacientes com SCID.<sup>23</sup> Na triagem neonatal para SCID, a detecção e quantificação de TRECs é realizada por extração e amplificação do ácido desoxirribonucleico (DNA) a partir de cartões Guthrie coletados de bebês logo após o nascimento.

O desenvolvimento de células B também pode ser afetado em vários tipos de SCID. Além dos TRECs, um ensaio sobre DNA foi desenvolvido para detectar os círculos de excisão do receptor da imunoglobulina Kappa de cadeia leve (KRECs). A ausência de KRECs reflete o desenvolvimento anormal de células B na medula óssea e pode acompanhar TRECs anormais em formas de SCID que afetam as reconfigurações gênicas, como a deficiência do gene ativador de recombinação (RAG) e componentes do complexo não-homólogo (Tabela 1).<sup>24</sup>

Cada país tem considerações diferentes sobre a inclusão do SCID na rotina de triagem neonatal. Acreditamos que a triagem de SCID deve ser implementada globalmente, o que requer esforços internacionais devido às disparidades na área da saúde.



**Figura 1** Linha do tempo das terapias para imunodeficiência combinada grave.

**Tabela 1** Antecedentes genéticos da imunodeficiência combinada grave (SCID) listados por fenótipo imunológico.

Fenótipo imunológico	Produto gênico
T-B-NK+	DCLRE1 (ARTEMIS)
	DNAPKcs
	LIG4
	PGM3
	RAG1, RAG2
	XLF (NHEJ1, Cernunnos)
	V(D)J recombinação
T-B+NK+	CD3δ
	CORO1A
	IL-7R
	FOXN1
	Deleção 2q11 (Síndrome de DiGeorge completa)
	TBX1
	LAT
T-B+NK-	IL2RG "cadeia gama comum"
	JAK3 Janus quinase 3
T-B-NK-	PNP
	ADA
T-B-NK-	AK2
	AK2
T-B-/NK+/low	CD45
T-B+NK+/low	RPP25 (RMRP)
T+B-NK-	Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson DKC1 (dyskeratin), TERT, TINF2, DCLRE1B (Apollo)

T-B-NK + Fenótipo imunológico: DCLRE1: reparo de reticulação de DNA 1C (artemis); DNA-PKcs: proteína quinase dependente de DNA, subunidade catalítica; LIG4: DNA ligase IV; XLF: fator semelhante a XRCC4 (Cernunnos) ou NHEJ1: fator de junção terminal não-homólogo; RAG1: gene de ativação de recombinação 1; RAG2: gene de ativação de recombinação 2; PMG3: fosfoglucomutase 3. T-B + NK + Fenótipo imunológico: CD3δ: cluster de diferenciação 3 cadeia delta; CORO1A: coronina-1A; IL-7R: receptor de interleucina-7; FOXN1: caixa de garfos N1; Deleção 22q11.2 (síndrome de DiGeorge completa); TBX1: T-box 1; LAT: linker para ativação de células T; T-B + NK- Fenótipo Imunológico.

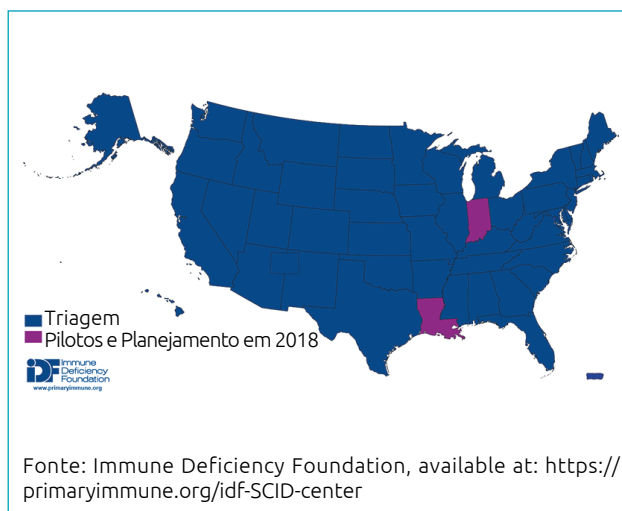
IL2RG: subunidade gama do receptor de interleucina 2 ("cadeia gama comum"); JAK3: Janus quinase 3; PNP: purina nucleosídeo fosforilase; ADA: deficiência de adenosina deaminase; AK2: adenilato quinase 2; CD45: cluster de diferenciação (antígeno comum de leucócito); RMRP: Componente de RNA da endoribonuclease processadora de RNA mitocondrial; DKC1: discerina pseudouridina sintase 1; TERT: Transcriptase reversa da telomerase; TINF2: fator nuclear 2 interagindo com TERF1; DCLRE1B: Proteína 1B de reparo de ligação cruzada de DNA (apollo).

Nos Estados Unidos, uma doença deve atender aos seguintes critérios para ser incluída na rotina de triagem neonatal:<sup>25,26</sup>

- incidência mínima de 1:100.000;
- fatalidade sem tratamento;
- melhores resultados com tratamento precoce;
- desenvolvimento de um teste viável robusto;
- taxa de falso-positivo razoável;
- apresentação precoce da doença.

O Comitê Consultivo sobre Transtornos Hereditários em Recém-nascidos e Crianças dos EUA (SACHDNC) recomenda uma lista de transtornos a serem examinados na triagem neonatal. Até o momento, 34 doenças congênitas foram adicionadas à lista de recomendação; o SCID foi sendo adicionado em 2009.<sup>27,28</sup> No entanto, como a implementação da triagem para SCID depende de leis estaduais, o tempo de implementação varia nos Estados Unidos. Desde que o primeiro programa-piloto foi iniciado em Wisconsin em 2009, 47 dos 50 estados americanos, o Distrito de Colúmbia e Porto Rico também implementaram em seguida ou se comprometeram a implementar a triagem para SCID (Jeffrey Modell Foundation; Figura 2).<sup>11,29,30</sup>

Além dos Estados Unidos, os programas de triagem para SCID foram implementados globalmente em Israel, Noruega e Taiwan e em partes do Canadá e da Espanha (Figura 2), de acordo com a Fundação Jeffrey Modell. Em outros países, foram instituídos programas-piloto de triagem na França (2006), Alemanha (2010), Suécia (2013), Reino Unido (2013) e Bélgica (2012).<sup>13,31-37</sup> A implementação de projetos-piloto nacionais ou programas regionais de triagem neonatal tem sido limitada por questões financeiras e legislativas.



Fonte: Immune Deficiency Foundation, available at: <https://primaryimmune.org/idf-SCID-center>

**Figura 2** Implantação de triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave em todo o mundo a partir de agosto 2018.<sup>30</sup>

A taxa de falsos positivos na detecção de SCID por meio de TREC é alta, pois outras condições envolvendo linfopenia de células T virgens podem apresentar resultados positivos (Tabela 2). Portanto, acompanhamento minucioso com métodos secundários de confirmação, tais como citometria de fluxo para subgrupos de células T virgens e testes funcionais são necessários (veja adiante). Uma vez excluídas as variantes de SCID, os pacientes com linfopenia de células T podem tolerar a vacinação sem complicações.<sup>38</sup>

### Testes confirmatórios e tratamento após triagem neonatal positiva para SCID

Quando o paciente tem resultado positivo na triagem neonatal para SCID, o diagnóstico precisa ser confirmado com exames laboratoriais. Tais testes avaliam o sistema imunológico, incluindo contagem de linfócitos com a análise de subgrupos de células T virgens e de memória, de células B e NK, e estudo de proliferação de linfócitos. Baixas contagens de células T autólogas (<300 células/ $\mu$ L) com baixa proliferação de células T (<10% do nível inferior de normalidade) após estimulação com fitohemaglutinina (PHA) são, atualmente, os critérios diagnósticos da SCID clássica.<sup>39</sup> Mas há variações da SCID (por exemplo, SCID “de vazamento”, síndrome de Omenn e variante SCID) que apresentam contagens mais altas de células T autólogas (300-1.000 células/ $\mu$ L) com proliferação de células T melhorada, porém ainda baixa (10–30% de proliferação do nível inferior de normalidade após estímulo com PHA).<sup>39</sup> Além disso, também recomenda-se a contagem e a fração de células T virgem, pois ela reflete bem a atividade tímica anormal e o desenvolvimento de células T.

No período de preparação para o TCTH, o paciente precisa ficar isolado em casa ou no hospital para evitar exposição a agentes infecciosos. Atualmente, não existe consenso sobre a necessidade de pacientes assintomáticos serem hospitalizados. Como eles podem contrair infecções, precisam ser desenvolvidas estratégias para monitorar infecções e evitá-las com o uso de antimicrobianos profiláticos e outras intervenções. Cerca de 42% das crianças com SCID identificadas na triagem neonatal desenvolvem infecções antes de receberem terapia definitiva.<sup>40</sup> A infecção pelo citomegalovírus (CMV) é grave e representa risco à vida em crianças com SCID, tendo ainda sido associada a um risco aumentado de doença enxerto-contrá-hospedeiro (DECH) em pacientes que receberão transplante alogênico. O CMV é transmissível pela mãe no canal do parto e/ou pelo leite materno. Portanto, bebês com SCID cujas mães são soropositivas não devem ser amamentados. A indicação para tratamento profilático de CMV ainda é discutida, pois pode causar neutropenia.<sup>41,42</sup> Enquanto aguardam o transplante, as terapias de ponte incluem reposição de imunoglobulina, tratamentos

antimicrobianos (contra fungos, vírus e bactérias) e, em casos específicos, terapia de reposição enzimática para SCID com adenosina deaminase (ADA) (Tabela 3).<sup>43</sup>

Durante a terapia de ponte e no cenário ideal, o paciente aguarda pelo TCTH um doador aparentado ou não aparentado HLA (antígeno leucocitário humano) compatível. Se não houver essa disponibilidade, a maioria dos pacientes com SCID recebe células-tronco haploidênticas dos pais (transplante haploidêntico), especialmente na ausência de células T, e, portanto, a probabilidade de DECH é menor. Para pacientes sem doador ideal, a terapia genética (GT) com TCTH autólogo (TCTH-GT) pode ser uma opção e tem sido bem-sucedida. Na verdade, a TCTH-GT é recomendada em primeira linha para pacientes com deficiência de ADA, sendo vantajosa contra DECH grave.<sup>44</sup>

Doadores haploidênticos aumentam o risco de DECH. Portanto, pacientes com SCID, principalmente com células T, podem requerer condicionamento.<sup>40</sup> Com condicionamentos de intensidade reduzida, o ambiente da medula óssea é otimizado para receber o enxerto de células-tronco hematopoiéticas doadoras. Há um debate acerca da idade mais precoce em que o condicionamento pode ser usado com segurança. Alguns centros têm um longo histórico de ausência de condicionamento na infância, mesmo à custa da reconstituição imune parcial com função baixa das células B e da necessidade vitalícia

**Tabela 2** Lista alfabética de condições e/ou defeitos genéticos associados à linfopenia de células T identificados por triagem neonatal de imunodeficiência combinada grave (SCID).

ATM (ataxia telangiectasia)	DOCK8	Deficiência de moesina	SMARCAL1
BCL10	IKBKB,	MTHFD1	STAT5B
BLC11B	IKBK2	NOLA2	STIM1
CARD11	IL-21R	NOLA3	STK4 (MST1)
CD3e	ITK	ORAI1 (CRACM1)	TAP1/TAP2/tapsin
CD3g	Jakobsen	PCFT	TCN2
CD3z	LCK/p56	PRKDC	TCRa
CD8A	MAGT1 (Síndrome de X-MEN)	PTPRC	Trisomia 21 (Síndrome de Down)
CHARGE (CHD67)	MALT-1	RAC2	TTC7A
DOCK2	MHCII*	RHOH	UNC119
			ZAP70

\*nomes: CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP.

de terapia de reposição de imunoglobulina. Dependendo do defeito genético subjacente, os resultados podem ser melhores com o uso de condicionamento independentemente da idade, por exemplo, em pacientes com SCID e deficiência de RAG hipomórfica ou defeitos de reparo de DNA (união terminal não homóloga) (Tabela 1).<sup>45</sup>

### Obstáculos à triagem neonatal para SCID no mundo

Existe uma necessidade não atendida de detecção precoce dos pacientes com SCID em todo o mundo, inclusive em países em desenvolvimento, como o Brasil. Vacinas do início da vida e

exposição a uma ampla variedade de agentes infecciosos podem resultar em infecções clínicas que prejudicam os resultados do transplante e aumentam os custos de saúde com o tratamento desses pacientes.<sup>46</sup> Portanto, os resultados em países que não têm triagem neonatal para SCID permanece abaixo do ideal, com aumento da morbidade e mortalidade apesar dos avanços no tratamento. A instituição da triagem neonatal para SCID enfrenta desafios no Brasil. Esforços nacionais deveriam receber apoio de vários centros de expertise em diagnóstico e transplante relacionado à SCID. Tais centros precisariam ser uniformemente espalhados pelo país, de forma a garantir acesso e cobertura. O ideal seria que, ainda, tais instituições priorizassem

**Tabela 3** Profilaxia de doenças infecciosas recomendadas para recém-nascidos com suspeita de imunodeficiência combinada grave (SCID).

Profilaxia no RN com SCID	Medicação	Período de início	Alternativas	Comentários
PPC	TMP-SMX oral (5 mg TMP/kg uma vez ao dia, 2 dias consecutivos na semana)	1 mês de idade	Atovaquona oral (30 mg/kg uma vez ao dia)	Verificar se a bilirrubina está <2X do limite superior normal antes de começar. Monitorar ALT, AST e bilirrubina a cada 2-4 semanas
VHS	Aciclovir oral (20 mg/kg/dose 3 vezes ao dia)	Primeira visita		Acompanhar ureia e creatinina a cada 2-4 semanas
VSR	Palivizumabe (15 mg/kg/I.M.)	1 mês de idade		Administrada durante temporada de pico do VSR, normalmente março a agosto novembro a março no hemisfério norte (março a agosto no Brasil)*.
Geral (bacteriana/viral)	IGIV (0.4–0.5 g/kg todo mês) ou IGSC	1 mês de idade		Monitorar mensalmente e manter Ig> 600 mg/dl; Com base na gordura subcutânea e na área de superfície corporal em relação ao volume de medicação administrada, considerar IGSC em pacientes selecionados
Fúngica	Fluconazol (6 mg/kg uma vez ao dia)	1 mês de idade	Micafungina ou suspender profilaxia fúngica	Monitorar AST, ALT, e bilirrubina a cada 2-4 semanas
Membros da família ou com contato próximo				
Influenza	Vacina de Influenza inativada	Sazonalmente		
Tosse convulsa	Vacina Tdap	Seguir calendário de rotina de vacinação		Um reforço para adolescentes (11–12 anos de idade); adultos de 19 a 64 anos de idade e adultos >65 anos de idade

RN: recém-nascido; PPC: pneumonia por *Pneumocystis carinii*; VHS: vírus do herpes simplex; TMP-SMX: Trimetoprim + Sulfametoxazol; IGIV: imunoglobulina intravenosa; IGSC: imunoglobulina subcutânea; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; VSR: vírus sincicial respiratório; \*: nota da editoria.

Fonte: Thakar et al.<sup>23</sup>

e alocassem recursos para o atendimento rotineiro de pacientes com SCID, com inclusão de leitos, organização de uma equipe de atendimento clínico para pacientes internados e ambulatoriais, e desenvolvimento de protocolos hospitalares.

A introdução do cartão Guthrie em 1963 resultou no uso generalizado deste simples, mas universal dispositivo de triagem neonatal, disponível globalmente. Gotas de sangue no cartão, a partir da punção no calcanhar, podem ser estudadas para detectar doenças genéticas, metabólicas e endócrinas raras. O DNA permanece estável no cartão e pode ser uma fonte confiável de detecção de TRECs. A triagem neonatal teve sua implantação iniciada no Brasil em 1976 e, de 2001 a 2005, cerca de 13 milhões de recém-nascidos foram triados, com aumento da cobertura de 55 (em 1976) para 80,2% (em 2005).<sup>12</sup> Apesar desses avanços na implementação da triagem neonatal em âmbito nacional, o Brasil ainda está trabalhando para incorporar totalmente a SCID em sua lista de doenças rastreadas em todo o país. Nos últimos anos, projetos de pesquisa acadêmica da Universidade de São Paulo (USP), da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e do Centro de Pesquisa e Diagnóstico da Fundação Jeffrey Modell de São Paulo implementaram dois programas-piloto de triagem neonatal no Brasil. O primeiro programa brasileiro de triagem neonatal para SCID foi lançado em 2016 e avaliou 8.715 recém-nascidos por meio de TRECs.<sup>13</sup> O segundo foi implementado em 2017 e rastreou 6.881 recém-nascidos por meio de TRECs e KRECs, com coleta de amostras em várias áreas da região metropolitana de São Paulo.<sup>14</sup> Ambos os programas-piloto mostraram que a implantação da triagem neonatal para SCID é confiável e viável em escala nacional no Brasil.

Sem uma infraestrutura efetiva para TCTH precoce, a triagem neonatal para SCID é apenas parcialmente válida. No entanto, muitos países das Américas Central e Latina estão liderando os esforços para melhorar o tratamento da SCID. Em 1976, a Colômbia foi o primeiro país a realizar um TCTH. Desde então, o Brasil tem criado infraestrutura para fornecer muitas terapias importantes para SCID. Em 1979, o primeiro programa estruturado de TCTH foi criado na cidade de Curitiba, Paraná. Para melhorar a compatibilidade HLA entre doador e receptor, o programa começou com doadores irmãos e evoluiu para transplantes utilizando doadores alternativos a partir de 1995. Com a introdução da ciclofosfamida pós-transplante para prevenir a DECH, iniciou-se o transplante haploidêntico. Os primeiros TCTH em pacientes com SCID foram realizados na América Central e na América Latina: em 1985 na Costa Rica e em 1998 no Brasil, respectivamente.<sup>10</sup> Para uma população de mais de 200 milhões de habitantes no Brasil, existem cerca de cem unidades de TCTH. Dos aproximadamente 3.000 TCTH realizados de 1979 a 2018 para diversas doenças em

Curitiba, 90% foram alogênicos. Essa magnitude da população e o crescente nível de especialização ressaltam a importância do programa de rastreamento da SCID no Brasil.

As famílias estão ficando menores no Brasil, como na maioria dos países desenvolvidos, diminuindo assim a chance de encontrar um doador-irmão. A maioria dos centros de TCTH no Brasil são incapazes de fazer transplante haploidêntico com depleção de células T e, portanto, o uso da ciclofosfamida pós TCTH para remover as células T do doador se faz necessário para reduzir o risco de GVHD. O Brasil desenvolveu um banco de doadores voluntários intitulado Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), que atualmente conta com mais de 4 milhões de doadores cadastrados. Portanto, é o terceiro maior rol de doadores voluntários de medula óssea no mundo. Além disso, existem 11 bancos públicos de sangue do cordão umbilical no Brasil, embora esse tipo de transplante tenha diminuído depois do surgimento do tratamento pós-TCTH com ciclofosfamida. Infelizmente, apesar da ampla infraestrutura para a tecnologia voltada ao TCTH, o número de pessoal treinado em TCTH e especializado em SCID no Brasil e na América Latina é insuficiente.

Após os primeiros estudos-piloto, o Brasil atingiu a quarta fase de implementação da triagem neonatal para SCID. Especialistas em imunologia advogam em todos os níveis para implantar a triagem para SCID e outras imunodeficiências primárias durante o primeiro ano de vida, uma vez que isso diminuiria os custos clínicos e melhoraria a saúde pública. De fato, a Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia está atualmente se preparando para incorporar a triagem neonatal e provavelmente outras imunodeficiências primárias (IDPs) no programa nacional de triagem, com outras doenças raras. Esta solicitação aguarda aprovação e financiamento.<sup>13,14</sup>

Para otimizar a implementação desses avanços, é essencial assegurar que os pacientes tenham acesso a serviços confirmatórios para o diagnóstico de SCID quando do resultado positivo na triagem. Estes serviços de diagnóstico incluem estruturas para quantificar subpopulações de linfócitos (células T e T virgens) e função (estudos de proliferação de linfócitos). Infelizmente, esses testes não são disponibilizados de forma universal, mas apenas em grandes centros de pesquisa acadêmica.

### Impacto econômico da triagem neonatal para SCID

De ponto de vista econômico, em longo prazo, programas de rastreamento e tratamentos após diagnóstico precoce de pacientes assintomáticos com SCID são menos dispendiosos do que os cuidados médicos a uma criança com diagnóstico tardio e complicações infecciosas antes que as terapias definitivas sejam iniciadas.



Globalmente, os custos de implementação em curto prazo podem ser uma barreira para adicionar a SCID aos protocolos de triagem neonatal, mas isso poderia ser justificado pela diferença de custo entre o transplante realizado em uma criança antes ou depois de 3,5 meses de idade, com ou sem infecções. Por exemplo, nos Estados Unidos, em 2014, a média dos gastos totais por paciente devido a transplante tardio por SCID foi quatro vezes maior do que o tratamento precoce (US\$ 1,43 milhão versus US\$ 365.785, respectivamente), sem considerar a potencial necessidade de serviços de terapia intensiva.<sup>47</sup> A relação custo-benefício do tratamento precoce da SCID tem forte justificativa econômica para a inclusão da SCID em programas de triagem neonatal em todos os estados dos Estados Unidos até 2018. O Brasil não realizou uma análise completa do custo-benefício da triagem e do tratamento, antes ou depois do início das infecções.<sup>14</sup>

Tornar os custos da triagem neonatal para SCID comparável ou inferior ao do tratamento em nível populacional facilitará a aprovação de programas nacionais pelo governo. O custo da assistência médica para o tratamento para SCID, incluindo o TCTH ser menor na Europa<sup>48</sup> e nos países em desenvolvimento do que nos Estados Unidos. Assim, é menos dispendioso para esses países tratar SCID quando os sintomas estão presentes. Por isso, a implementação de programas nacionais de triagem pode ser uma prioridade menor na maior parte da Europa e nos países em desenvolvimento do que nos EUA. No entanto, a não implementação desses programas resulta em maior morbimortalidade infantil<sup>32,47</sup>, e não levar em consideração esse fato, leva a uma superestimação da relação custo-benefício econômico para a triagem neonatal. Além disso, modificações recentes nos ensaios utilizados para triagem neonatal podem reduzir seus custos. O programa de triagem por TREC custa aproximadamente US\$ 5 por paciente nos Estados Unidos.<sup>47-49</sup> Um estudo alemão reduziu o custo da triagem neonatal para SCID para € 2 por amostra (US\$ 2,33) ao diminuir o tamanho da amostra para testes, criar um técnica eficiente de extração de DNA e usar controles internos de forma seletiva.<sup>50</sup> O custo reduzido do novo método para avaliar neonatos com SCID, o aumento acentuado do custo de tratamento tardio *versus* precoce, e o valor monetário em longo prazo de se salvarem vidas com triagem e tratamento precoces<sup>51</sup> são fortes justificativas econômicas, além da questão ética de se considerar esse tipo de triagem em todo o Brasil e no resto do mundo onde ela não é realizada.

### Impacto da triagem neonatal na incidência e sobrevida do paciente com SCID

A triagem neonatal para SCID salva vidas. Por exemplo, um estudo em multicêntrico realizado pelo *Primary Immune Deficiency Treatment Consortium* mostrou que crianças não submetidas

aos testes antes do início dos sintomas tiveram taxa de sobrevivência de 58% versus 85% entre crianças submetidas à triagem logo ao nascimento.<sup>40</sup> A implementação triagem neonatal para SCID no calendário padrão de triagem mudou drasticamente a apresentação clínica da doença nos Estados Unidos. A análise do rastreamento de três milhões de recém-nascidos após a instituição da triagem confirmou uma prevalência maior do que a esperada, de 1:58.000, comparada a 1:100.000 em 2008, antes do programa.<sup>25</sup> Nos Estados Unidos, a SCID ligada ao X continua sendo a variante mais comum entre os pacientes com SCID. No entanto, sua frequência relativa diminuiu de 46 para 19% e a deficiência do gene de ativação recombinase (RAG1/2) está se tornando dominante em variantes de SCID “de vazamento”.<sup>41,52</sup> As variantes patogênicas são agora a norma. Além disso, a frequência de SCID em grupos raciais e étnicos está maior após a implementação da triagem. Há também penetração de mutações em comunidades, com frequência de até 1:2.000 em comunidades de descendentes de somalis, amish, menonitas, navajos e irlandeses.<sup>53-56</sup>

Para ampliar a triagem neonatal de imunodeficiência, um novo programa, *Following Infants with Low Lymphocytes* (FILL, ou em português “Seguindo bebês com baixos linfócitos”), foi organizado pela *Clinical Immunology Society* (CIS) e pelo *United States Immunodeficiency Network* (USIDNET). Este programa foi projetado para rastrear os diagnósticos e prognósticos de pacientes não-SCID identificados com linfopenia T pelo programa de triagem neonatal<sup>57</sup> (Tabela 2).

## CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce de SCID é factível utilizando o cartão Guthrie logo após o nascimento. Embora o método seja relativamente barato, requer testes laboratoriais centralizados e uma rede de imunologistas clínicos para confirmar o diagnóstico clínico e genético, além de uma equipe de transplante para realizar o TCTH em tempo ideal e com seleção adequada do regime de doação e do condicionamento. Com o esforço internacional em torno dos desafios e as soluções para o manejo de SCID em recém-nascidos, as terríveis consequências dessa doença podem ser frustradas, aliviando-se a carga fiscal, social e emocional de crianças e famílias afetadas em todo o mundo.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos os esforços do governo Brasileiro e da Fundação Jeffrey Modell para financiar programas-piloto de triagem neonatal para SCID no Brasil.

Agradecemos à Dra. Jane Carver da University of South Florida, pela assistência na edição deste documento.

## Financiamento

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Centro de Pesquisa e Diagnóstico Jeffrey Modell do Hospital John Hopkins All Children e pela cátedra de Robert A. Good, da Fundação da University of South Florida. A Dra. Beatriz Tavares Costa-Carvalho e o Dr.

Antonio Condino-Neto receberam suporte financeiro da Fundação Jeffrey Modell para implementar a triagem neonatal no Brasil.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.e1-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
- Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2010;28(40):6609-12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.039>
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.028>
- Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):961-6. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jaci.2013.11.043>
- Thomas ED, Lochte H Jr. Studies on the biochemical defect of pernicious anemia. I. In vitro observations on oxygen consumption, heme synthesis and deoxyribonucleic acid synthesis by pernicious anemia bone marrow. *J Clin Invest*. 1958;37(2):166-71. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI103595>
- Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, Brito MAS, Oliveira Junior EB, Soares LP, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiencies Using Trecs and Krecs: Second Pilot Study in Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):25-32. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00013>
- Rosenberg AS, Katz SI, Singer A. Rejection of skin allografts by CD4+ T cells is antigen-specific and requires expression of target alloantigen on Ia- epidermal cells. *J Immunol*. 1989;143(8):2452-6.
- Appelbaum FR. Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1472-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMp078166>
- Wirth T, Parker N, Yla-Herttua S. History of gene therapy. *Gene*. 2013;525(2):162-9. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137>
- Fasth A. Osteopetrosis—more than only a disease of the bone. *Am J Hematol*. 2009;84(8):469-70. <https://doi.org/10.1002/ajh.21454>
- Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):622-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.004>
- Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(4):615. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0650-7>
- Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, Guilhoto LMFF, Acquesta AL, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(4):374-80. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.10.006>
- Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, Brito MAS, Oliveira Junior EB, Soares LP, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiencies Using Trecs and Krecs: Second Pilot Study in Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):25-32. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00013>
- Miller N. Glybera and the future of gene therapy in the European Union. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(5):419.
- Morrison C. \$1-million price tag set for Glybera gene therapy. *Nat Biotechnol*. 2015;33(3):217-8. <https://doi.org/10.1038/nbt0315-217>
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;292(7583):1366-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(68\)92673-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(68)92673-1)
- Kaufmann KB, Büning H, Galy A, Schambach A, Grez M. Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med*. 2013;5(11):1642-61. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202287>
- Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401177>
- Puck JM. Neonatal Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(6):667-73. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834cb9b0>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. NBS06-A: Newborn blood spot screening for severe combined immunodeficiency by measurement of T-cell receptor excision circles; approved guideline [Internet]. 2013 [cited on Sept. 12, 2018]. Available at: [https://clsi.org/media/1488/nbs06a\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1488/nbs06a_sample.pdf)
- Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. 1998;396(6712):690-5. <https://doi.org/10.1038/25374>
- Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):391-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.10.012>



24. Jyonouchi S, Jongco AM, Puck J, Sullivan KE. Immunodeficiencies Associated with Abnormal Newborn Screening for T Cell and B Cell Lymphopenia. *J Clin Immunol.* 2017;37(4):363-74. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0388-4>
25. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312(7):729-38. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>
26. Baker MW, Laessig RH, Katcher ML, Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, et al. Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within Wisconsin's newborn screening program. *Public Health Rep.* 2010;125(Suppl. 2):88-95. <https://doi.org/10.1177/003335491012505211>
27. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR. Newborn Screening: Towards a Uniform Screening Panel and System. *Genetic Med [Internet].* 2006 [cited on Sept. 14, 2018];8(Suppl. 1):1S-252S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3111605/>
28. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):194-205. <https://doi.org/10.1053/j.sempedi.2015.03.004>
29. Martínez-Morillo E, Prieto García B, Álvarez Menéndez FV. Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Programs. *Clin Chem.* 2016;62(5):689-98. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240903>
30. Adapted from Jeffrey Modell Foundation. Newborn screening for SCID. Update on the implementation of newborn screening for SCID in the United States [Internet]. December 2018 [cited on January 13, 2019]. Available at: <http://www.info4pi.org/town-hall/newborn-screening>.
31. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol.* 2014;34(3):323-30. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0007-6>
32. Audrain M, Thomas C, Mirallie S, Bourgeois N, Sebille V, Rabetrano H, et al. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study. *Clin Immunol.* 2014;150(2):137-9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.11.012>
33. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J, et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol.* 2017;37(1):51-60. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>
34. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood.* 2012;119(11):2552-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-371021>
35. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(1):12-6. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.10.020>
36. Cross C. Ontario newborns now screened for SCID. *CMAJ.* 2013;185(13):E616. <https://doi.org/10.1503/cmaj.109-4580>
37. Olbrich P, de Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, et al. [A first pilot study on the neonatal screening of primary immunodeficiencies in Spain: TRECS and KRECS identify severe T- and B-cell lymphopenia]. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(5):310-7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.08.002>
38. Wilson K, Duque DR, Murphy MSQ, Hawken S, Pham-Huy A, Kwong J, et al. T-cell receptor excision circle levels and safety of paediatric immunization: A population-based self-controlled case series analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(6):1378-91. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1433971>
39. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1092-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.044>
40. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood.* 2017;130(25):2718-27. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-781849>
41. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):733-42. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.005>
42. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Shearer WT, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) update. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):375-85. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.051>
43. Thakar MS, Hintermeyer MK, Gries MG, Routes JM, Verbsky JW. A Practical Approach to Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the T Cell Receptor Excision Circle Assay. *Front Immunol.* 2017;8:1470. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01470>
44. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;S0091-6749(18):31268-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.024>
45. Schuetz C, Neven B, Dvorak CC, Leroy S, Ege MJ, Pannicke U, et al. SCID patients with ARTEMIS vs RAG deficiencies following HCT: increased risk of late toxicity in ARTEMIS-deficient SCID. 2014;123(2):281-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-476432>
46. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(3):184-91.
47. Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J, et al. Fiscal implications of newborn screening in the diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):697-702. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.05.013>

48. Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1589-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.004>
49. Modell V, Knaus M, Modell F. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res*. 2014;60(1):145-52. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8485-4>
50. Tagliaferri L, Kunz JB, Happich M, Esposito S, Bruckner T, Hübschmann D, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency using a novel and simplified method to measure T-cell excision circles (TREC). *Clin Immunol*. 2017;175:51-5. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.11.016>
51. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatte M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood*. 2011;117(11):3243-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-300384>
52. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15061. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.61>
53. Sanchez JJ, Monaghan G, Børsting C, Norbury G, Morling N, Gaspar HB. Carrier frequency of a nonsense mutation in the adenosine deaminase (ADA) gene implies a high incidence of ADA-deficient severe combined immunodeficiency (SCID) in Somalia and a single, common haplotype indicates common ancestry. *Ann Hum Genet*. 2007;71(3):336-47. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2006.00338.x>
54. Strauss KA, Puffenberger EG, Bunin N, Rider NL, Morton MC, Eastman JT 3rd, et al. Clinical application of DNA microarrays: molecular diagnosis and HLA matching of an Amish child with severe combined immune deficiency. *Clin Immunol*. 2008;128(1):31-8. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.02.016>
55. Li L, Moshous D, Zhou Y, Wang J, Xie G, Salido E, et al. A founder mutation in Artemis, an SNM1-like protein, causes SCID in Athabaskan-speaking Native Americans. *J Immunol*. 2002;168(12):6323-9.
56. Casey JP, Nobbs M, McGettigan P, Lynch S, Ennis S. Recessive mutations in MCM4/PRKDC cause a novel syndrome involving a primary immunodeficiency and a disorder of DNA repair. *J Med Genet*. 2012;49(4):242-5. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100803>
57. USIDNET CISC. Immune Deficiency Foundation, Jeffrey Modell Foundation. About FILL Program [Internet] [cited in 2018]. Available at: [www.usidnet.org/fill](http://www.usidnet.org/fill)

No artigo “In time: Importância e implicações globais da triagem neonatal para a imunodeficiência combinada grave”, com número de DOI: 10.1590/1984-0462/;2018;36;4;00020, publicado na Rev Paul Pediatr. 2018;36(4):388-397:

**Página 388:**

**Onde se lia:**

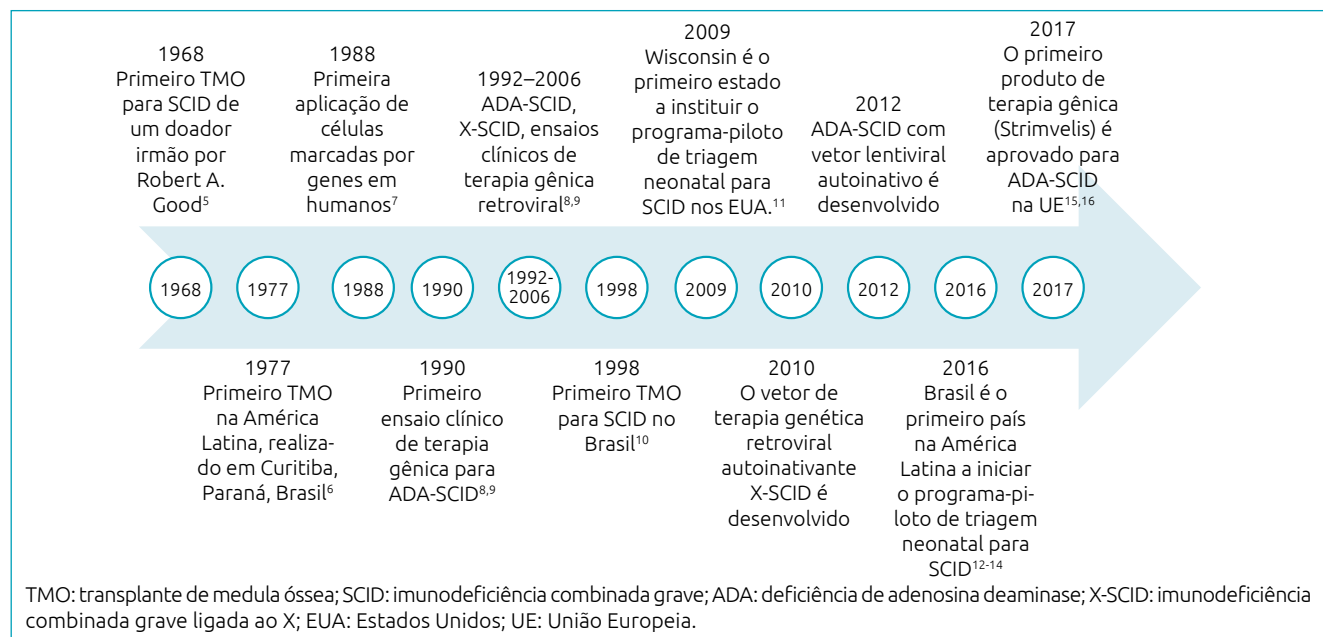
Cristina Meehana  
Jolan Walter

**Leia-se:**

Cristina A. Meehan  
Jolan E. Walter

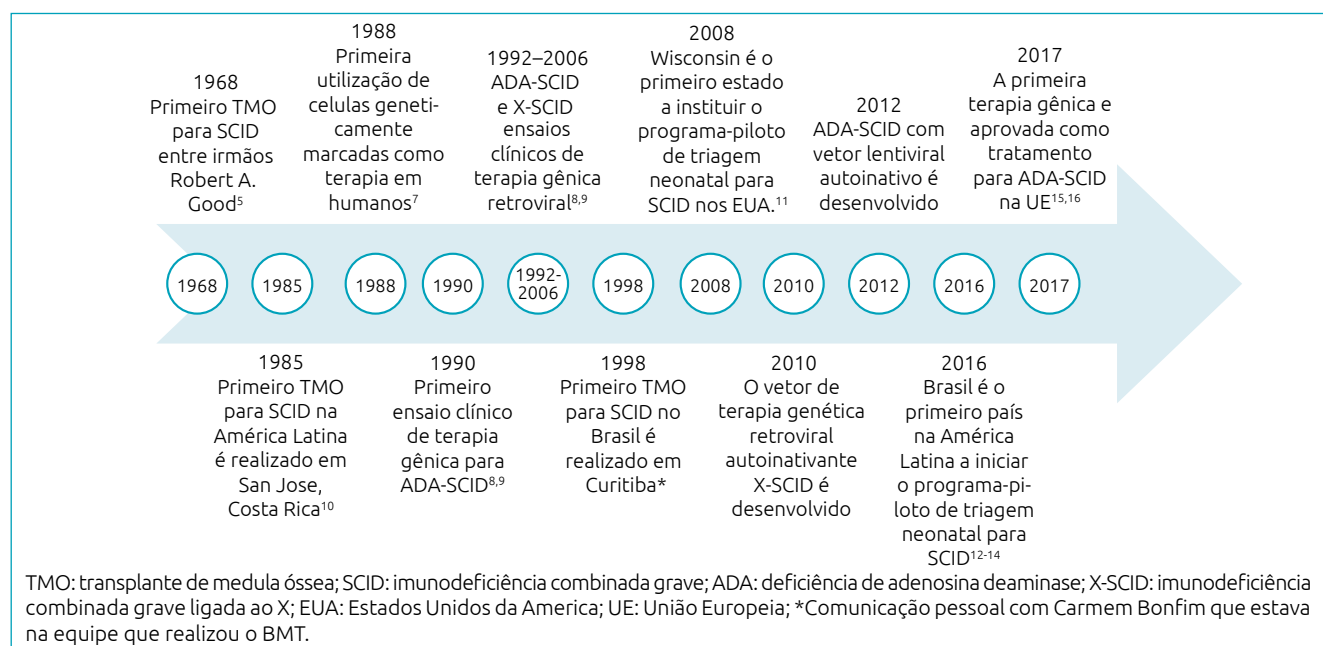
**Página 389:**

**Onde se lia:**



**Figura 1** Linha do tempo das terapias para imunodeficiência combinada grave.

**Leia-se:**



**Figura 1** História das terapias para imunodeficiência combinada grave.

Página 390, primeira coluna:

Onde se lia:

**Tabela 1** Antecedentes genéticos da imunodeficiência combinada grave (SCID) listados por fenótipo imunológico.

Fenótipo imunológico	Produto gênico
T-B-NK+	DCLRE1 (ARTEMIS)
	DNAPKcs
	LIG4
	PGM3
	RAG1, RAG2
	XLF (NHEJ1, Cernunnos)
	V(D)J recombinação
T-B+NK+	CD3δ
	CORO1A
	IL-7R
	FOXN1
	Deleção 2q11 (Síndrome de DiGeorge completa)
	TBX1
	LAT
T-B+NK-	IL2RG "cadeia gama comum"
	JAK3 Janus quinase 3
T-B-NK-	PNP
	ADA
T-B-NK-	AK2
	AK2
T-B-/Nk+/low	CD45
T-B+NK+/low	RPP25 (RMRP)
T+B-NK-	Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson DKC1 (dyskeratin), TERT, TINF2, DCLRE1B (Apollo)

T-B-NK + Fenótipo imunológico: DCLRE1: reparo de reticulação de DNA 1C (artemis); DNA-PKcs: proteína quinase dependente de DNA, subunidade catalítica; LIG4: DNA ligase IV; XLF: fator semelhante a XRCC4 (Cernunnos) ou NHEJ1: fator de junção terminal não-homólogo; RAG1: gene de ativação de recombinação 1; RAG2: gene de ativação de recombinação 2; PMG3: fosfoglucomutase 3. T-B + NK + Fenótipo imunológico: CD3δ: cluster de diferenciação 3 cadeia delta; CORO1A: coronina-1A; IL-7R: receptor de interleucina-7; FOXN1: caixa de garfos N1; Deleção 2q11.2 (síndrome de DiGeorge completa); TBX1: T-box 1; LAT: linker para ativação de células T; T-B + NK- Fenótipo Imunológico. IL2RG: subunidade gama do receptor de interleucina 2 ("cadeia gama comum"); JAK3: Janus quinase 3; PNP: purina nucleosídeo fosforilase; ADA: deficiência de adenosina deaminase; AK2: adenilato quinase 2; CD45: cluster de diferenciação (antígeno comum de leucócito); RMRP: Componente de RNA da endoribonuclease processadora de RNA mitocondrial; DKC1: discerina pseudouridina sintase 1; TERT: Transcriptase reversa da telomerase; TINF2: fator nuclear 2 interagindo com TERF1; DCLRE1B: Proteína 1B de reparo de ligação cruzada de DNA (apollo).

Leia-se:

**Tabela 1** Antecedentes genéticos da imunodeficiência combinada grave (SCID) listados por fenótipo imunológico.

Fenótipo imunológico	Produto gênico
T-B-NK+	DCLRE1C (ARTEMIS)
	DNA-PKcs
	LIG4
	PGM3
	RAG1, RAG2
	XLF (NHEJ1, Cernunnos)
	V(D)J recombinação
T-B+NK+	CD3δ
	CORO1A
	IL-7R
	FOXN1
	Deleção 22q11.2 (Síndrome de DiGeorge completa)
	TBX1
	LAT
T-B-NK+	IL2RG
	JAK3
T-B-NK-	PNP
	ADA
T-B-NK-	AK2
	AK2
T-B-/Nk+/low	CD45
T-B+NK+/low	RPP25 (RMRP)
T+B-NK-	Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson DKC1 (dyskerin), TERT, TINF2, DCLRE1B (Apollo)

Células T e B negativas, natural killer positivo; DVLE1C: reparo de reticulação de DNA 1C (artemis); DNA-PKcs: proteína quinase dependente de DNA, subunidade catalítica; LIG4: DNA ligase IV; XLF: fator semelhante a XRCC4 (Cernunnos) ou NHEJ1: fator de junção terminal não-homólogo; RAG1: gene de ativação de recombinação 1; RAG2: gene de ativação de recombinação 2; PMG3: fosfoglucomutase 3. CD3δ: cluster de diferenciação 3 cadeia delta; CORO1A: coronina-1A; IL-7R: receptor de interleucina-7; FOXN1: caixa de garfos N1; Deleção 22q11.2 (síndrome de DiGeorge completa); TBX1: T-box 1; LAT: linker para ativação de células T.

IL2RG: subunidade gama do receptor de interleucina 2 ("cadeia gama comum"); JAK3: Janus quinase 3; PNP: purina nucleosídeo fosforilase; ADA: deficiência de adenosina deaminase; AK2: adenilato quinase 2; CD45: cluster de diferenciação (antígeno comum de leucócito 45); RMRP: Componente de RNA da endoribonuclease processadora de RNA mitocondrial; DKC1: discerina pseudouridina sintase 1; TERT: Transcriptase reversa da telomerase; TINF2: fator nuclear 2 interagindo com TERF1; DCLRE1B: Proteína 1B de reparo de ligação cruzada de DNA (Apollo).

Página 390, segunda coluna:

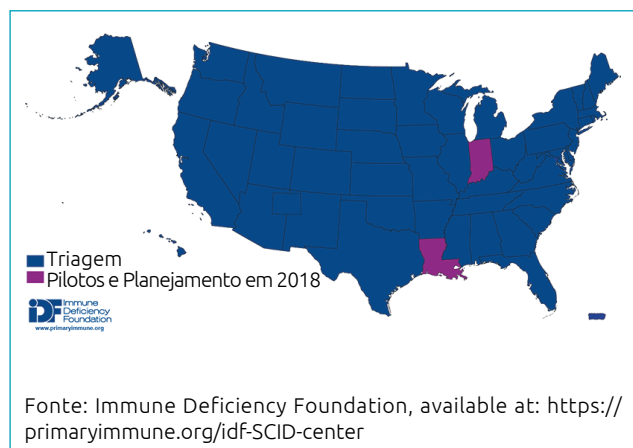
Onde se lia:

No entanto, como a implementação da triagem para SCID depende de leis estaduais, o tempo de implementação varia nos Estados Unidos. Desde que o primeiro programa-piloto foi iniciado em Wisconsin em 2009, 47 dos 50 estados americanos, o Distrito de Colúmbia e Porto Rico também implementaram em seguida ou se comprometeram a implementar a triagem para SCID (Jeffrey Modell Foundation; Figura 2).<sup>11,29,30</sup>

Leia-se:

Desde que o primeiro programa-piloto foi iniciado em Wisconsin em 2008, todos os estados americanos, o Distrito de Colúmbia e Porto Rico também implementaram em seguida a triagem para SCID (Immune Deficiency Foundation, Jeffrey Modell Foundation; Figure 2A)<sup>11,29,30</sup>

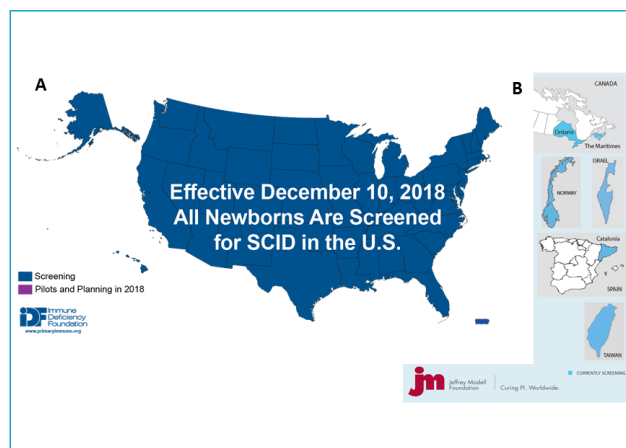
Onde se lia:



Fonte: Immune Deficiency Foundation, available at: <https://primaryimmune.org/idf-SCID-center>

**Figura 2** Implantação de triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave em todo o mundo a partir de agosto 2018.<sup>30</sup>

Leia-se:



**Figura 2** Implementação da triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave nos Estados Unidos\* (A) e mundial<sup>30</sup> (B) até dezembro de 2018.

\*Immune Deficiency Foundation. SCID Newborn Screening: Current Status of Implementation Map [Internet]. December 2018 [cited on December 21, 2018]. Available at: <https://primaryimmune.org/idf-advocacy-center/idf-scid-newborn-screening-campaign>.

Página 394,

Onde se lia:

[...] A análise do rastreamento de três milhões de recém-nascidos após a instituição da triagem confirmou uma prevalência maior do que a esperada, de 1:58.000, comparada a 1:100.000 em 2009, antes do programa. [...]

Leia-se:

[...] A análise do rastreamento de três milhões de recém-nascidos após a instituição da triagem confirmou uma prevalência maior do que a esperada, de 1:58.000, comparada a 1:100.000 em 2008, antes do programa.<sup>25</sup> [...]

Onde se lia:

Agradecemos à Dra. Jane Carver da University of South Florida, pela assistência na edição deste documento.

Leia-se:

Agradecemos à Dra. Jane Carver da University of South Florida e Johana Machry do Johns Hopkins All Children's Hospital, pela assistência na edição deste documento.

Página 395,

Onde se lia:

30. Jeffrey Modell Foundation. Newborn screening for SCID. Update on the implementation of newborn screening for SCID in the United States [Internet]. August 2018 [cited on Sept. 25, 2018]. Available at: <http://www.info4pi.org/town-hall/newborn-screening>

Leia-se:

30. Adapted from Jeffrey Modell Foundation. Newborn screening for SCID. Update on the implementation of newborn screening for SCID in the United States [Internet]. December 2018 [cited on January 13, 2019]. Available at: <http://www.info4pi.org/town-hall/newborn-screening>.