

Triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave

Newborn screening for severe combined immunodeficiency

**Marília P. P. Kanegae¹, Amélia M. N. dos Santos²,
Claudia Macapani Cavalcanti³, Antonio Condino Neto⁴**

Resumo

As imunodeficiências primárias (IDP) são uma área recente e ainda pouco conhecida da medicina. Pacientes com IDP apresentam, na maior parte dos casos, infecções graves e recorrentes de início precoce, elevada morbidade e mortalidade, resultando frequentemente em sequelas, elevado custo social e sofrimento dos familiares. Embora na América do Norte e Europa se estime que sua incidência seja semelhante à da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito (afecções congênitas que contam com triagem neonatal), ainda faltam dados quanto à sua real incidência na população brasileira.

O projeto em desenvolvimento no Instituto de Ciências Biomédicas da USP e Escola Paulista de Medicina da UNIFESP, visa contribuir para o avanço na implementação de testes de triagem neonatal para as imunodeficiências primárias, mais especificamente, Imunodeficiências Combinadas Graves, que constituem um grupo de doenças com diferentes defeitos genéticos, que evoluem para o óbito precoce se não forem diagnosticadas e tratadas a tempo e a Síndrome de DiGeorge, que se estima ser a síndrome genética de deleção mais prevalente (1:3.000 nascidos vivos).

Seguindo esta linha de pensamento, nossa hipótese é que no Brasil existe um número desconhecido de pacientes com IDP não diagnosticados ou subdiagnosticados que após a implementação de técnicas de detecção molecular por triagem neonatal para a SCID e síndrome de DiGeorge, passarão a ser contabilizados e tratados corretamente, diminuindo portanto, a morbidade e mortalidade.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(1):7-11: Imunodeficiência primária, triagem neonatal, imunodeficiência combinada grave, síndrome de DiGeorge.

Abstract

Primary immunodeficiency disorders (PID) are a recently-recognized and relatively unstudied area of medicine. Patients with PID frequently present with the early onset of severe recurrent infections, high morbidity and mortality, frequently resulting in sequelae, high social cost, and family burden. While in North America and Europe it is estimated that its incidence is similar to phenylketonuria and congenital hypothyroidism (congenital disorders that rely on neonatal screening), there is a lack of data on its actual incidence in Brazil.

The project being developed at Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo and Federal University of São Paulo Medical School, aims to contribute to the implementation of neonatal screening tests for primary immunodeficiencies. More specifically, severe combined immunodeficiencies, a group of diseases with several genetic defects, may progress to early death if not diagnosed and treated early in life; and DiGeorge Syndrome, which is estimated to be the most prevalent genetic deletion syndrome (1:3,000).

Our hypothesis is that, in Brazil there is an unknown number of patients with undiagnosed or underdiagnosed disease, which, after the implementation of detection techniques through newborn screening for SCID and DiGeorge Syndrome, will be accounted for and treated properly, reducing therefore, the morbidity and mortality.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(1):7-11: Primary immunodeficiency disorders, neonatal screening, severe combined immunodeficiency, DiGeorge syndrome.

Considerações sobre triagem neonatal

A triagem neonatal é uma ação preventiva que permite fazer o diagnóstico de diversas doenças congênitas ou infecciosas, assintomáticas no período neonatal, a tempo de se interferir no curso da doença, permitindo, desta forma, a instituição do tratamento precoce específico e a diminuição

ou eliminação das sequelas associadas a cada doença¹. Os Estados Unidos (EUA) avaliam cerca de quatro milhões de amostras de recém nascidos ao ano para doenças genéticas e metabólicas. Juntamente com a triagem auditiva, este programa permite identificar problemas em 1 a cada 500 a

1. Dra. em Biociências e Biotecnologia aplicadas a Farmácia. Pós-doutoranda do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
2. Professora Livre-docente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo.
3. Neonatologista e Coordenadora da Unidade Neonatal do Hospital Municipal Vereador José Storopoli, Universidade Federal de São Paulo.
4. Professor Titular do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Fonte financiadora: Baxter Healthcare Corporation e CNPq.

Artigo submetido em 25.02.2011, aceito em 12.04.2011.

1.000 recém-natos². A experiência de 45 anos nesta área é extremamente bem sucedida e com excelente custo benefício para a saúde pública^{3,4}.

A história da triagem neonatal se iniciou em 1934 com a descoberta da fenilcetonúria em indivíduos com retardo mental. Mais tarde, na década de 60, Robert Guthrie desenvolveu um ensaio para triagem em larga escala para esta doença e também, o sistema de coleta e transporte das amostras de sangue em papel de filtro. Hoje, mais de 50 doenças podem ser triadas por este sistema, possibilitando a prevenção de muitos danos à saúde dos pacientes e a economia de recursos dos sistemas de saúde⁵.

Existem alguns critérios para a inclusão de doenças na triagem neonatal e há a prioridade para condições que tenham tratamento efetivo, para as quais os melhores resultados são obtidos com o tratamento instituído logo após o nascimento e para doenças que não podem ser reconhecidas clinicamente. O número de doenças atualmente triadas depende do país e até mesmo do Estado em questão, mas cresce a cada dia⁶.

No Brasil, a triagem neonatal, conhecida popularmente como Teste do Pezinho, teve início em 1976, com o projeto do Prof. Benjamin Schmidt para a triagem de fenilcetonúria (PKU) junto à Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP). Somente em 1983, a triagem para hipotireoidismo congênito e PKU tornou-se obrigatória no Estado de São Paulo para crianças nascidas em hospitais e maternidades públicos - Lei Estadual nº. 3.914, de 14 de novembro de 1983⁷, sendo que, em 1990, esta obrigatoriedade foi estendida às crianças nascidas em todo o país, seja na rede pública ou na rede privada - Lei Federal nº. 8.069, de 13 de julho de 1990⁸. Em 2001 foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) que atualmente prevê o diagnóstico de quatro doenças: as duas citadas anteriormente, além de hemoglobinopatias e fibrose cística⁹, seguindo um cronograma de implantação estabelecido pelo Ministério da Saúde:

- Fase I: fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito;
- Fase II: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e hemoglobinopatias;
- Fase III: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hemoglobinopatias e fibrose cística¹⁰.

Até 2006, três estados haviam implantado a fase III do PNTN: Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina¹¹. A partir de 6 de fevereiro de 2010, o estado de São Paulo também passou a realizar a triagem para fibrose cística - Resolução SS-25, de 04/02/2010¹².

Além do programa básico, outras doenças como deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, deficiência de 21-hidroxilase, galactosemias, deficiência de biotinase e deficiência da desidrogenase dos ácidos graxos de cadeia média-CoA têm sido pesquisadas¹³.

O desenvolvimento da técnica de espectrometria de massa em tandem permitiu a análise do perfil de aminoácidos e perfil de acilcarnitinas que permite diagnosticar cerca de 30 doenças, algumas delas bastante raras como a acidemia metilmalônica (1/200.000 nascidos vivos) ou citrúlemia (1/87.000 nascidos vivos)¹⁴.

Dessa forma, o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas tem possibilitado a melhoria do prognóstico de inúmeras doenças, desde que diagnosticadas antes da manifestação clínica. Nesse contexto, observou-se um interesse crescente em relação ao controle das Imunodeficiências Combinadas Graves (do inglês: *Severe Combined Immunodeficiency* – SCID) que constituem um grupo de doenças associadas a mutações monogênicas em pelo menos 12 genes diferentes¹⁵. Ela foi reconhecida como uma doença que preenche os critérios de inclusão para a triagem neonatal em 2004 na Conferência de Centros intitulada "Aplicando Estratégias de Saúde Pública em Imunodeficiências Primárias", para prevenção e controle da doença^{16,17}. Os critérios incluem:

- lactentes que são assintomáticos ao nascimento, com consequências graves posteriores se não forem tratados;
- disponibilidade de testes confirmatórios;
- melhor prognóstico com intervenção precoce.

O Comitê Nacional de Doenças Hereditárias em Recém Nascidos e Crianças (EUA) selecionou a SCID como foco para rever as recomendações para a triagem neonatal¹⁸, pois se estima que cerca de 50% das crianças morrem precocemente se o diagnóstico não for feito a tempo para indicar tratamentos específicos, incluindo a cura. Este aspecto faz com que não se saiba exatamente a verdadeira incidência da doença, estimada em 1 a cada 70.000 nascidos vivos. Considerando-se o que já foi comentado, a SCID deve ser tratada como uma emergência pediátrica, pois quase 100% das crianças morrem antes de um ano de idade se não tratadas e o transplante de medula óssea (TMO), quando instituído antes de três meses e meio de vida resulta em uma taxa de sobrevida de 95%. A sobrevida em longo prazo quando o TMO é instituído após os três meses de idade cai para 60-70%, e a incidência de complicações infecciosas e sequelas aumentam dramaticamente¹⁹.

Assim, com triagem da SCID, inicia-se a era da triagem através da tecnologia do DNA.

Imunodeficiência combinada grave

As imunodeficiências primárias (IDP) compreendem mais de 130 condições diferentes que afetam o desenvolvimento e/ou a função do sistema imune, sendo a maioria, de origem monogênica²⁰.

Embora sejam consideradas doenças raras, estima-se que as IDP ocorram em 1 de cada 2000 nascimentos²¹. Por existirem tantas IDP diferentes, este grupo de doenças, acaba representando um problema de saúde importante, ocorrendo com uma frequência comparável à leucemia e linfomas e maior que a fibrose cística²¹.

É muito comum que pacientes com IDP sofram considerável atraso no seu diagnóstico e tratamento, uma vez que as infecções que estes pacientes manifestam são comuns na população pediátrica em geral. A inclusão de IDPs aos programas de triagem neonatal seria de grande valor, iniciando-se com o diagnóstico de SCID⁶.

As SCID são consideradas imunodeficiências primárias mais graves, apresentando uma incidência estimada de 1/50.000 a 1/100.000 nascidos vivos²². Elas constituem um grupo de IDP compreendido por 15 condições genéticas independentes que compartilham o fenótipo clínico de profunda deficiência nas funções imune celular e humoral²³. A característica marcante das SCID é a ausência completa ou o número muito baixo de células T maduras. Características adicionais ocorrem devido à presença ou ausência de linfócitos B e células *natural killer*, padrão de herança, e o defeito genético-molecular¹⁶. Os pacientes afetados por esta doença não sobrevivem à infância, a menos que seja instituído o tratamento de reconstituição imune²⁴. A morte precoce pode ser a causa de dados subestimados quanto à incidência da doença²⁵.

Crianças com SCID são vulneráveis a infecções que causam danos em diversos órgãos, principalmente pulmões e fígado, sendo fortemente associadas ao aumento da morbimortalidade²⁶. Estas crianças podem ainda ter morte precoce devido a infecções sistêmicas secundárias às vacinas preconizadas, como vacina para rotavírus, Varicella e BCG²³. O transplante de células-tronco hematopoiéticas é curativo, com alta chance de restabelecimento de uma imunidade normal, crescimento e desenvolvimento, desde que o diagnóstico seja feito precocemente¹⁶. A SCID é considerada uma emergência pediátrica²⁷.

É imperativo que neonatologistas e pediatras reconheçam os sinais clínicos de SCID, que microbiologistas alertem os clínicos para patógenos associados a esta entidade e que, prontamente, imunologistas clínicos indiquem e interpretem os principais exames laboratoriais especializados. As SCID são classificadas conforme a Tabela 1.

Crianças com SCID que não possuem histórico familiar são, em geral, diagnosticadas somente após sofrerem múltiplas infecções, que podem ser fatais²⁴. Por esse motivo, foi desenvolvida a triagem neonatal para imunodeficiências de células T, possibilitando a identificação de recém-nascidos com SCID antes do aparecimento de infecções repetidas.

A triagem neonatal para SCID tem sido motivo de discussões nos EUA desde 2001. Em 2008 o estado americano de Wisconsin foi pioneiro, com o início de um programa piloto para triagem neonatal de SCI²⁸, seguido de Massachusetts e Califórnia. Em maio de 2010, em resposta a um estudo baseado em evidências do Comitê Consultivo em Doenças Herdadas em Neonatos e Crianças, a Secretaria de Saúde dos EUA aprovou a adição da SCID ao teste de triagem neonatal²⁴.

Aproveitando a coleta rotineira de sangue para a triagem neonatal, é possível mensurar a presença ou ausência de linfócitos T através da quantificação do número de círculos

Tabela 1 - Classificação das imunodeficiências combinadas graves (SCID) de acordo com o defeito gênico identificado*

Síndromes	Células T	Células B	Células NK	Herança
Disgenesia reticular	-	-	-	AR
Deficiência de ADA	-	-	-	AR
Deficiência de RAG1, 2	-	-	+	AR
Deficiência de genes da recombinação TCR + RCR	-	-	+	AR
Deficiência de CyC	-	+	-	LX
Deficiência de JAK3	-	+	-	AR
Deficiência de IL7R α	-	+	+	AR
Deficiência de Purino Nucleosídeo Fosforilase	-	+	-	AR
Deficiência CD3 /CD3	+	+	+	AR
Deficiência de CD45	-	+	+	AR
Síndrome de Omenn	+	-	+	AR
Deficiência de ZAP-70 kinase	CD4+	+	+	AR
Linfopenia de CD4+	CD8+	+	+	AR
Deficiência de MHC II	CD8+	+	+	AR
Deficiência de p56lck	CD8+	+	+	AR
Células T não hospedeiras (MFE ou transfusão GvHD)	+	+/-	+/-	
Hiper IgM ligada ao X/ deficiência de CD40L	+	+	+	LX
Deficiência de CD40	+	+	+	AR

ADA = adenosina deaminase, BCR = receptores das células B, CyC = cadeia γ comum do receptor de interleucina 2, GvHD = doença enxerto *versus* hospedeiro, IL7R α = cadeia α do receptor de interleucina 7. JAK3 = Janus quinase 3, MFE = pega materno linfoide, MHC = complexo principal de histocompatibilidade, NK = *natural killer*, RAG = recombinação de genes ativados, TCR = receptor de células T.

* Fonte: Chapel et al., 2003; Notarangelo et al., 2004; Notarangelo et al., 2006; Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group, 1997; Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies, 1999.

excisados de células T (do inglês: TRECs – *T Cell Receptor Excision Circles*), que são marcadores do desenvolvimento normal deste tipo celular²⁸. Amostras de sangue com baixo número ou níveis indetectáveis de TRECs, um subproduto do processo normal de maturação de linfócitos T, são características da SCID e de todas as outras condições em que a produção e/ou sobrevivência das células T está profundamente prejudicada, como por exemplo, a Síndrome de DiGeorge^{29,30}.

Um estudo recente mostrou que a triagem ao nascimento tem um impacto positivo estatisticamente significante na sobrevivência de portadores de SCID; sendo que 85% das crianças testadas ao nascimento sobreviveram, comparadas a 58% das não testadas²⁴.

Outro estudo³¹ com dados coletados entre 1982 e 2010 em dois centros para transplante de medula em pacientes com SCID no Reino Unido mostrou nítido benefício do diagnóstico ao nascer dessa imunodeficiência, comparado ao diagnóstico tardio com 144 dias. Tal estudo comparou a evolução clínica de 48 crianças cujo diagnóstico de SCID foi realizado em média com 144 dias (1-455 dias) com 60 crianças com diagnóstico ao nascer (0-29 dias). Entre os pacientes com diagnóstico tardio, 17 (35,4%) apresentaram óbito antes de realizar transplante de medula óssea. Dos 31 pacientes submetidos a transplante, 12 (38,7%) evoluíram para óbito com mortalidade global de 60,4%. Já entre as 60 crianças com diagnóstico precoce, uma evoluiu para óbito antes do transplante de medula óssea (não realizada por recusa dos pais) e das 59 crianças transplantadas, cinco (8,5%) apresentaram óbito, totalizando seis (10%) óbitos.

Tais estudos mostram claramente os benefícios do diagnóstico neonatal da SCID, sugerindo que a triagem neonatal para imunodeficiências poderá propiciar um prognóstico extremamente favorável para uma condição devastadora quando diagnosticada tardiamente, após a instalação de quadros infecciosos graves e repetidos.

A quantificação de TRECs por reação em cadeia de polimerase em tempo real quantitativo (RT-qPCR) é um método novo e eficiente já empregado nos EUA²⁹. O nosso grupo de pesquisa já implementou esta técnica com um estudo piloto em uma maternidade na cidade de São Paulo. A próxima etapa a ser iniciada ainda este ano, será o diagnóstico da Síndrome de DiGeorge, cujos pacientes também apresentam linfopenia detectável através da quantificação de TRECs, através da detecção da deleção 22q11.2, pela metodologia de PCR multiplex³².

Conclusões

Agregar o diagnóstico de SCID por meio da quantificação dos TRECs e de DiGeorge através da detecção da deleção 22q11.2 ao já aprovado Teste do Pezinho constituiria um ganho muito grande para a sociedade, uma vez que essas patologias possuem urgência no diagnóstico e apresentam uma frequência relevante, assim como as outras avaliadas por esse exame. As metodologias aqui abordadas possuem custo significativamente menor e maior rapidez que outros métodos até então utilizados para seu diagnóstico; o que

possibilitaria rápida intervenção, com tratamento e suportes adequados aos pacientes. Outra vantagem é a abrangência desse teste na sociedade, uma vez que por ele é realizada a triagem neonatal anual de 300 mil crianças, sendo identificadas aproximadamente 800 crianças por ano, que poderiam ter a sua qualidade de vida completamente prejudicada se não fossem tratadas.

O acréscimo da investigação de SCID e de SDG ao Teste do Pezinho seguiria um conceito de ampliação que ocorre nos últimos anos, em que o teste inicial para diagnóstico de três doenças evoluiu para mais de 50 enfermidades¹⁸. Atualmente, além dos testes bioquímicos, com detecção dos níveis enzimáticos, são empregadas análises genético-moleculares na triagem neonatal, como por exemplo, a triagem para a SCID, já em uso nos EUA³³.

Além disso, a triagem para SCID preenche vários critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, ou seja: história natural da doença bem conhecida; possível identificação da doença antes do início das manifestações clínicas, possibilidade de tratamento em estágio precoce com maiores benefícios, comparado ao tratamento após manifestação clínica da doença, existência de teste adequado para o estágio precoce e passível de incorporação em exame de rotina de outras doenças já incorporadas no teste do pezinho com ampla aceitação da população com riscos físicos ou psicológicos desprezíveis³⁴. Entretanto, estão ainda por estabelecer a prevalência de SCID na população brasileira e implantar as várias etapas de um teste de triagem neonatal que são: a triagem universal, a busca ativa para resolução dos resultados obtidos, a instituição do tratamento, o seguimento do paciente e o aconselhamento genético, a avaliação periódica do programa de triagem e, finalmente, a educação dos profissionais de saúde e da população^{11,35-37}.

Referências

1. Ministério da Saúde. Triagem Neonatal [site na internet]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/>. Acessado: 25/jan/ 2011.
2. Green L, Lesser D. A newborn with Beals syndrome. *South Med J* 2006; 99:617-19.
3. McCabe LL, McCabe ER. Expanded newborn screening: implications for genomic medicine. *Annu Rev Med* 2008;59:163-75.
4. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology* 2008;40:104-15.
5. National Newborn Screening & genetics Resource Center. Newborn Screening [site na internet]. Disponível: <http://genesr-us.uthscsa.edu/resources/newborn/overview.htm>. Acessado em 25/jan/2011.
6. Puck JM. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:760-8.
7. São Paulo. Lei Estadual nº. 3.914, de 14 de novembro de 1983). Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/legislacao/197755/lei-3914-83-sao-paulo-sp>. Acessado em 13/fev/2011.
8. Brasil. Lei no 8.069 de 13 de julho de 1990. DOU de 16/07/1990. Estatuto da Criança e do adolescente. Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/33/1990/8069.htm>. Acessado em 13/fev/2011.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 822, de 06 de junho de 2001. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>. Acessado em 13/fev/2011.

10. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal, 2002.
11. Leão LL, de Aguiar MJ. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(4 suppl):S80-90.
12. São Paulo. Resolução SS - 25, de 4-2-2010. Nº 24 – DOE de 05/02/10 – p. 27 - seção 1. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssp/bibliote/informe_eletronico/2010/iels.fev.10/iels24/E_RS-SS-25_040210.pdf. Acessado em 15/fev/2011.
13. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology* 2008;40:104-15.
14. Levy HL. Newborn screening conditions: What we know, what we do not know, and how we will know it. *Genet Med* 2010; 2(12 Suppl):S213-4.
15. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2010. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:336-41.
16. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-55.
17. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML, et al. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-1):1-29.
18. Lipstein E KA, Perrin J. Evidence review: severe combined immunodeficiency (SCID). Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborns and Children. Disponível em: <<http://www.hrsa.gov/heritabledisorderscommittee/reports/evidencereviewSCID.htm>>. Acessado em 12/Nov/2008.
19. Puck JM. Severe combined immunodeficiency: new advances in diagnosis and treatment. *Immunol Res* 2007; 38(1-3):64-7.
20. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl):S182-94.
21. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.
22. Le Deist F. Primary T cell immunodeficiencies. In: al RRe, editor. *Clinical Immunology Principles and Practice*. 3 ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 531-51.
23. Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS, et al. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S273-81.
24. Chan A, Scalchunes C, Boyle M, Puck JM. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: A family perspective survey. *Clin Immunol* 2011;138:3-8.
25. Lipstein EA, Vorono S, Browning MF, Green NS, Kemper AR, Knapp AA, et al. Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 2010;125:e1226-35.
26. Hong R CL, Gatti RA. Disorders of the T-cell system. In: ER S, editor. *Immunologic disorders in infants and children*. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 339-408.
27. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-96.
28. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:522-7.
29. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:391-8.
30. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA* 2009;302:2465-70.
31. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter 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;in press.
32. Tomita-Mitchell A, Mahnke DK, Larson JM, Ghanta S, Feng Y, Simpson PM, et al. Multiplexed quantitative real-time PCR to detect 22q11.2 deletion in patients with congenital heart disease. *Physiol Genomics* 2010; 42A(1):52-60.
33. Wisconsin State Laboratory of Hygiene. Wisconsin Newborn Screening Laboratory. [site na internet]. Disponível em: <http://www.slh.wisc.edu/newborn/>. Acessado em 25 de janeiro de 2011.
34. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf. Acessado em 18/fev/2011.
35. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, et al. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr* 2000;137:S1-46.
36. Torresani T. Quality control requirements in neonatal screening. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S54-6.
37. ACMG, MCHB. American College of Medical Genetics, Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services, 2005. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Disponível em: <ftp://ftp.hrsa.gov/mchb/genetics/screeningdraftsummary.pdf>. Acessado em 18/fev/2011.
38. Chapel H, Geha R, Rosen F. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2003;132:9-15.
39. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997;109(Suppl 1):1-28.
40. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118(Suppl 1):1-28.

Correspondência:
Antonio Condino Neto
Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo
Av. Prof. Lineu Prestes, 1730. ICB-IV, Salas 213/217
CEP 05508-900 - São Paulo, SP
Tel. (11) 3091.7435 – Fax (11) 3091.7387
E-mail: condino@icb.usp.br