



Triagem neonatal: passado, presente e futuro

Ampliação da triagem neonatal no Brasil

Dra Flavia Balbo Piazzon, MD, PhD

Médica Pediatra e Geneticista – doutorado pelo Departamento de Patologia da FMUSP

Especialista em Erros Inatos do Metabolismo

Consultora de Erros Inatos do Metabolismo da APAE DE SÃO PAULO

Médica Geneticista do Ambulatório de Especialidades Pediátricas - HSIR

Médica Colaboradora do Ambulatório de Doenças Neurometabólicas – ICr/ FMUSP

flaviapiazzon@apaesp.org.br

Conflitos de interesse

- Consultora de EIM da APAE DE SÃO PAULO

Erros Inatos do Metabolismo e a Triagem Neonatal

Doenças metabólicas hereditárias/genéticas

- ◆ Grande grupo de doenças genéticas caracterizadas por uma falha nas funções bioquímicas celulares (Vernon, 2015);
- ◆ O foco da triagem neonatal são **doenças tratáveis e de difícil reconhecimento no início da vida;**
- ◆ O objetivo da triagem neonatal é identificar **crianças assintomáticas com uma doença devastadora antes que o dano ocorra** (Malone, 2011).



Incidência

Doença Triada	Incidência
Fenilcetonúria	1/12.000 – 20.000
Hipotireoidismo congênito	1/4.000
Doença falciforme	1/2.000
Fibrose cística	1/10.000
Hiperplasia adrenal congênita	1/10.000
Deficiência de biotinidase	1/30.000
Galactosemia clássica	1/30.000
EIM pela triagem neonatal ampliada	1/1.950
EIM por tandem casos sintomáticos	1/125 (ficha clínica)
SCID – imunodeficiência combinada grave	1/60.000



PASSADO

Fenilcetonúria – passado x presente



(from: Diet and recipes. In: Lyman FL, ed. Phenylketonuria. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1963:318)



PRESENTE

Triagem neonatal

- Diagnóstico pré-sintomático
- **SUS FASE IV – 6 DOENÇAS** – fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hbpantias e fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e def. Biotinidase - básico – todos exceto DF
- **TESTE AMPLIADO COM MS/MS – DISTRITO FEDERAL – > 30 DOENÇAS**
 - G6PD
 - galactosemia (GAOS/GALT)
 - perfil tandem (AAAC) - espectrometria de massas em tandem

24/09/2019

- Publicado no diário oficial do DF – inclusão de novas doenças TN
- SCID
- Lisossômicas
- **NA REDE PRIVADA – disponível até 50 doenças**



Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) – Core and Secondary conditions

Secretaria de Saúde e Serviços Humanos – EUA - July 2018

Recommended Uniform Screening Panel
Core Conditions
(As of July 2018)

Core Condition	Metabolic Disorder			Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
	Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorder	Amino acid disorder			
Propionic Acidemia	X					
Methylmalonic Acidemia (methylmalonyl-CoA mutase)	X					
Methylmalonic Acidemia (Cobalamin disorders)	X					
Isovaleric Acidemia	X					
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency	X					
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria	X					
Holocarboxylase Synthase Deficiency	X					
β-Ketothiolase Deficiency	X					
Glutaric Acidemia Type I	X					
Carnitine Uptake Defect/Carnitine Transport Defect		X				
Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
Long-chain L-3 Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
Trifunctional Protein Deficiency		X				
Argininosuccinic Aciduria			X			
Citrullinemia, Type I			X			
Maple Syrup Urine Disease			X			
Homocystinuria			X			
Classic Phenylketonuria			X			
Tyrosinemia, Type I			X			
Primary Congenital Hypothyroidism				X		
Congenital adrenal hyperplasia				X		
S,S Disease (Sickle Cell Anemia)					X	
S, βeta-Thalassemia					X	
S,C Disease					X	
Biotinidase Deficiency						X
Critical Congenital Heart Disease						X
Cystic Fibrosis						X
Classic Galactosemia						X
Glycogen Storage Disease Type II (Pompe)						X
Hearing Loss						X
Severe Combined Immunodeficiencies						X
Mucopolysaccharidosis Type 1						X
X-linked Adrenoleukodystrophy						X
Spinal Muscular Atrophy due to homozygous deletion of exon 7 in SMN1						X

Recommended Uniform Screening Panel¹
SECONDARY² CONDITIONS³
(As of July 2018)

Secondary Condition	Metabolic Disorder			Hemoglobin Disorder	Other Disorder
	Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorders	Amino acid disorders		
Methylmalonic acidemia with homocystinuria	X				
Malonic acidemia	X				
Isobutyrylglycinuria	X				
2-Methylbutyrylglycinuria	X				
3-Methylglutaconic aciduria	X				
2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria	X				
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
Glutaric acidemia type II		X			
Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency		X			
2,4 Dienoyl-CoA reductase deficiency		X			
Carnitine palmitoyltransferase type I deficiency		X			
Carnitine palmitoyltransferase type II deficiency		X			
Carnitine acylcarnitine translocase deficiency		X			
Argininemia			X		
Citrullinemia, type II			X		
Hypermethioninemia			X		
Benign hyperphenylalaninemia			X		
Biopterin defect in cofactor biosynthesis			X		
Biopterin defect in cofactor regeneration			X		
Tyrosinemia, type II			X		
Tyrosinemia, type III			X		
Various other hemoglobinopathies				X	
Galactose epimerase deficiency					X
Galactokinase deficiency					X
T-cell related lymphocyte deficiencies					X

1. Selection of conditions based upon "Newborn Screening: Towards a Uniform Screening Panel and System." *Genetic Med.* 2006; 8(5) Suppl: S12-S25Z" as authored by the American College of Medical Genetics (ACMG) and commissioned by the Health Resources and Services Administration (HRSA).
2. Disorders that can be detected in the differential diagnosis of a core disorder. Nomenclature for Conditions based upon "Naming and Counting Disorders (Conditions) Included in Newborn Screening Panels." *Pediatrics.* 2006; 117 (5) Suppl: S308-S314.

<https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>

12 SINAIS DE ALERTA EM ERROS INATOS DO METABOLISMO DE APRESENTAÇÃO PRECOCE

1. Coma ou alteração da consciência

2. Convulsão precoce de difícil controle

3. Sepses presumida sem marcadores infecciosos

4. Involução do desenvolvimento

5. Falência hepática precoce

6. Vômitos cíclicos ou déficit ponderal

7. Acidose metabólica, pancitopenia, ↓glicemia, ↑amônia, ↑lactato

8. Hidropsia fetal não-imune

9. Cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada

10. Odor atípico: adocicado, cetótico, de pé suado, de biotério, de peixe

11. Óbito precoce ou síndrome da morte súbita na família

12. Consanguinidade ou recorrência familiar

Time is LIFE



REALIDADE DE SÃO PAULO – 2 MUNDOS - PRESENTE



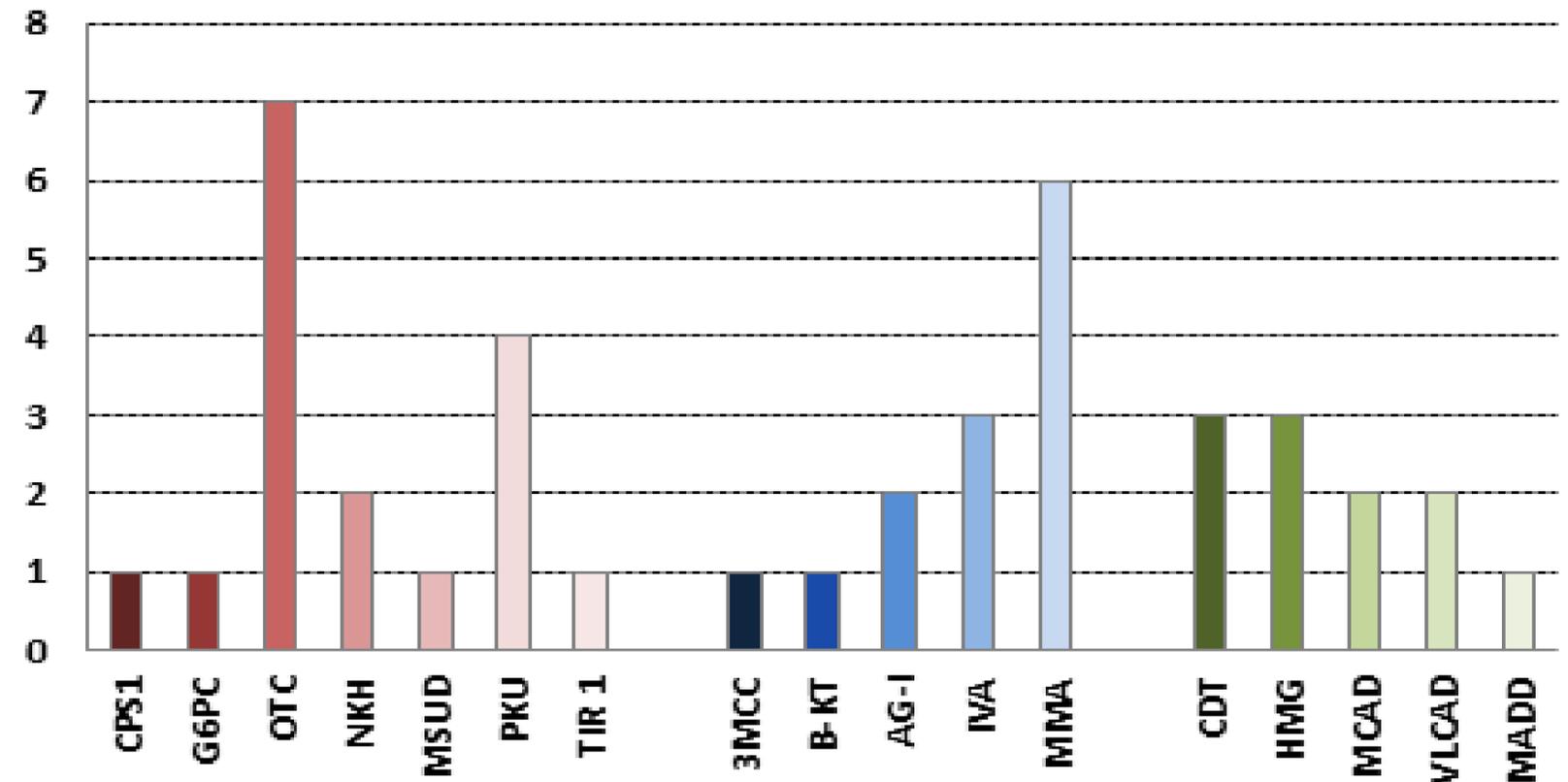
Termo de cessão de imagem concedido pelos pacientes

Casuística da TNNA da APAE DE SÃO PAULO

EIM confirmados (sintomáticos & assintomáticos)

- 118.020 RNs triados de 2010-2019
- 161 casos (3,84%) com bioquímica duvidosa de 2010 a julho de 2019.
- Após confirmação molecular
- 45 (0,04%) casos confirmados EIM

Erros Inatos do Metabolismo (EIM)



LEGEND

AMINO ACID DISORDERS

ARG – Argininaemia; MSUD – Maple syrup urine disease; OTC – Ornithine transcarbamylase deficiency; TYR-1 – Tyrosinaemia type 1

ORGANIC ACIDURIAS

IVA – Isovaleric aciduria; MMA – Methylmalonic aciduria; PA – Propionic aciduria;

FAO DEFECTS

CPT 2 – Carnitine palmitoyltransferase II deficiency; HMG-CoA – HMG-CoA lyase deficiency; MCAD – Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MADD – Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency



FUTURO

DOENÇAS RARAS TRATÁVEIS

- Programa de TNN junto com a política de doenças raras
- Programa de triagem neonatal - processo dinâmico com revisões e atualizações periódicas – saber que para algumas doenças não há tempo hábil para salvar vidas – OTC de descompensação neonatal, encefalopatia por glicina, acidemia metilmalônica – *MUTO*
- Avanços e modificações na terapêutica
- Logística e fluxo para introdução de novas doenças – rede de tratamento e acesso a drogas órfãs
- Perfil diferente de doenças com descompensação aguda – **potencial letal**

LINHA DE CUIDADO

- Linha de cuidado que começa com a coleta na maternidade, suporte confirmatório com molecular e terapêutica sem judicialização
- Centros especializados – transplante de fígado e medula óssea para EIM
- Incentivo à pesquisa na área de triagem neonatal – para validações de novos kits ou kits importados em nossa casuísta
- Registro de pacientes
- Grupo de trabalho ou Comitê de especialistas – SRTNs, especialistas em genética, EIM, pediatria e laboratório de triagem neonatal (ex: RUSP).



Obrigada!