

Universidad de Ciencias Médicas de la Habana
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón
Jornada Científica Estudiantil.
CIENCIMEQ 2022

**Diagnóstico oportuno de la inmunodeficiencia combinada grave
(SCID). Síndrome del niño Burbuja.**

Autores: Olga Melissa Gutiérrez Puig ^{*1}

Anabel Gonzales Blanco ^{*2}

Celia Maria Tamayo Cruz ^{*3}

Tutor: Dr. Marbelia Iglesias González ^{**}

^{*1} Alumna ayudante de Medicina Interna 3er año de Medicina.

^{*2} Alumna ayudante de Medicina Interna 4to año de Medicina.

^{*3} Alumno ayudante de Cirugía 3er año de Medicina.

^{**} Profesora Auxiliar. Especialista en 1er Grado de Medicina Interna
Especialista en 2do Grado de Emergencia Médica. Master en Medicina
Hiperbárica y Subacuática.

La Habana ,2022.

“Año 64 de la Revolución”

IDENTIFICACION

Autores:

Olga Melissa Gutiérrez Puig (alumna Ayudante de Medicina Interna)*

Teléfono: 54630831 72761679

Correo electrónico: ogutierrezpuig@gmail.com

Anabel Gonzales Blanco (alumna Ayudante de Medicina Interna) *

Teléfono: 58462106

Correo electrónico: blancoanabel99@gmail.com

Registro ORCID: 0000-0001-51376753.

Celia Maria Tamayo Cruz (alumna Ayudante de Cirugía) *

Teléfono: 54973494

Correo electrónico

Tutor:

Dr. Marbelia Iglesias González

Teléfono: 53314815

Resumen

Las inmunodeficiencias combinadas graves (SCID) son letales en los primeros años de vida a menos que los niños afectados sean diagnosticados antes de la aparición de infecciones catastróficas y les sea reconstituido su sistema inmune a través de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), reemplazo enzimático o terapia génica según sea el caso. Nos proponemos como objetivo describir los métodos diagnósticos que se utilizan para detectar la inmunodeficiencia combinada grave. Por lo que se realizó una consulta bibliográfica de 25 documentos haciéndose uso de los Descriptores de Ciencia de la Salud en idiomas inglés y español, consultando bases de datos Scielo, Pubmed, Web of Science. Se llegó a la conclusión que el diagnóstico precoz y oportuno de la inmunodeficiencia combinada grave mejora calidad de vida con tratamiento y procedimientos de intervención.

Palabras clave: Inmunodeficiencia combinada grave, inmunodeficiencia primaria, Linfocito T, círculos de escisión del receptor de células T, linfopenia, tamiz neonatal.

Abstract

They are more common than previously thought and have a wide spectrum of clinical manifestations and laboratory findings. Severe combined immunodeficiency (SCID) is lethal in the first years of life unless the affected children are diagnosed before the onset of catastrophic infections and their immune system is reconstituted through hematopoietic progenitor cells transplantation (HSCT), enzyme replacement or gene therapy as appropriate. In order to arrive at an early diagnosis, a bibliographic consultation of 25 documents was made using the health science descriptor in English and Spanish languages, consulting databases. It was concluded that the early and timely diagnosis of severe combined immunodeficiency improves quality of life with treatment improves quality of life with treatment and intervention procedures.

Key words: Severe combined immunodeficiency, primary immunodeficiency, Lymphocyte T, T cell receptor excision circles T, lymphopenia, neonatal screening.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia combinada severa grave (“Severe Combined Immunodeficiency – SCID”) es un síndrome de inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por la ausencia de funciones de los linfocitos T, ocasionando un fallo de la inmunidad adaptativa tanto celular como humoral. En muchas ocasiones existe también ausencia de los linfocitos B y de los linfocitos Natural Killer (NK). Representa un grupo de defectos potencialmente letales sin síntomas al nacimiento, aunque pueden aparecer a veces sólo después de algunas semanas de vida¹.

Es causada por varios defectos genéticos que originan una susceptibilidad extrema a infecciones. Este grupo de enfermedades también se conoce como el síndrome del “niño burbuja” porque la vida en el entorno habitual puede ser fatal para estos niños. Esta enfermedad fue descrita hace más de 50 años, los pacientes presentaban infecciones oportunistas que suelen ser severas y/o recurrentes a nivel pulmonar, candidiasis oral, infecciones atípicas en piel, diarreas crónicas y un fallo de crecimiento desde los primeros meses de vida. La mortalidad es del 100% durante los primeros 2 años de vida si el paciente no es intervenido, siendo considerada una condición de emergencia pediátrica. La frecuencia estimada oscila entre 1:50000 y 1:100000 (1,2)¹⁻².

Se han registrado un total de 337 pacientes con IDP en Cuba .Las inmunodeficiencias de anticuerpos fueron las más frecuentes y dentro de ellas predominó la deficiencia selectiva de IgA, seguida en orden de frecuencia las ID combinadas, las asociadas a defectos de los fagocitos .El mayor número de enfermos corresponde a la provincia de La Habana, por tener mayor número de consultas médicas y mayores recursos para su diagnóstico².

Esta patología es considerada una emergencia pediátrica, en eso reviste la importancia de hacer un diagnóstico oportuno y precoz de la misma, por tanto nos proponemos el siguiente problema práctico y científico de nuestra investigación:

PROBLEMA PRÁCTICO: En esta revisión acerca del diagnóstico precoz de la inmunodeficiencia combinada grave se ha querido proporcionar una visión global de los diferentes procedimientos y métodos diagnósticos que se llevan a cabo para su detección, que pueda servir de marco de consulta al profesional que se interese por él, y también como una referencia sobre la que construir y distribuir aportes.

PROBLEMA CIENTIFICO:

¿Qué importancia tiene arribar a un diagnóstico temprano en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ?

OBJETIVO GENERAL:

Describir los métodos diagnósticos que se utilizan para detectar la inmunodeficiencia combinada grave.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar la importancia que tiene arribar un diagnóstico temprano.

Identificar los riesgos y beneficios de los procedimientos que se utilizan en estos pacientes.

DESARROLLO:

Las diferentes formas de SCID son causadas por mutaciones en los genes que participan en el desarrollo y la función de los linfocitos. Éstos incluyen genes del re-arreglo del receptor de antígenos de las células T y B, genes que codifican para las proteínas de señalización del receptor de células T, y en la diferenciación y maduración de las células T en el timo. La susceptibilidad a infecciones y otras características clínicas de las SCID están generadas por la ausencia o la función alterada de uno o más productos de genes de la respuesta inmune. Las manifestaciones para cada una de las SCID dependen del papel bioquímico de los productos de estos genes y las células o los tejidos en los cuales se expresan. La interacción de los productos de los genes afectados, su polimorfismo y factores ambientales también juegan un papel en la fisiopatogenia de esta enfermedad³.

Deficiencia de la cadena gamma común del receptor de 6 distintas citosinas

Es la forma más común de IDCG, que afecta casi al 45% de todos los casos. Se debe a mutaciones de un gen en el cromosoma X que codifica un componente (o cadena) compartida por los receptores para factores del crecimiento de los linfocitos T y por otros receptores del factor de crecimiento. A este componente se le llama γ , que significa cadena gamma común. Las mutaciones de este gen provocan recuentos muy bajos de linfocitos T y linfocitos NK, pero el recuento de los linfocitos B es elevado (el llamado fenotipo T⁻, B⁺, NK⁻). A pesar de su elevado número, los linfocitos B no cumplen sus funciones, puesto que las células T no pueden “ayudar” a las B a funcionar con normalidad. Esta deficiencia se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. Sólo los varones tienen este tipo de IDCG, pero las mujeres pueden ser portadoras del gen y tienen un 50% de probabilidades de pasarlo a cada uno de sus hijos³⁻⁴.

Deficiencia de Adenosina Deaminasa

Otro tipo de IDCG es provocado por las mutaciones de un gen que codifica una enzima llamada adenosina deaminasa (ADA). Esta enzima es esencial para la función metabólica de diversas células del organismo, pero especialmente de los linfocitos T. La ausencia de esta enzima lleva a una acumulación de productos tóxicos metabólicos dentro de los linfocitos, lo que ocasiona su muerte. La deficiencia de ADA es la segunda causa más común de IDCG y representa aproximadamente el 15% de todos los casos. Los bebés con este tipo de IDCG

presentan un número bajo de linfocitos, dado que sus linfocitos T, B y NK son muy bajos. Esta forma de IDCG se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Tanto los varones como las mujeres pueden verse afectados³.

Deficiencia de la cadena alfa del receptor IL-7

Otra forma de IDCG se debe a las mutaciones de un gen del cromosoma 5 que codifica un componente de otro receptor de factor de crecimiento, la cadena alfa del receptor IL-7 (IL-7R α). Los recuentos de linfocitos muestran que los niños con este tipo de IDCG tienen linfocitos B y NK, pero no tienen linfocitos T. Sin embargo, los linfocitos B no funcionan con normalidad debido a la falta de linfocitos T. La deficiencia de IL-7R α es la tercera causa más común de IDCG y representa el 11% de todos los casos. Esta forma de IDCG se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Tanto los varones como las mujeres pueden verse afectados⁴.

Deficiencia de CD45 Otro tipo de IDCG

Se debe a mutaciones del gen que codifica CD45, una proteína que se encuentra en la superficie de todos los glóbulos blancos y que es necesaria para las funciones de las células T. Esta deficiencia también se hereda como rasgo autosómico recesivo⁴⁻⁵.

Hay otro grupo de trastornos genéticos del sistema inmunológico que dan lugar a inmunodeficiencias combinadas que por lo general no alcanzan el nivel de gravedad clínica necesario para ser considerados inmunodeficiencia combinada grave. A continuación se presenta una lista de algunos de estos trastornos, aunque puede haber otros síndromes ausentes en esta lista que podrían considerarse inmunodeficiencia combinada (IDC). Entre estos trastornos figuran el síndrome del linfocito desnudo (deficiencia de la molécula MHC clase II); la deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP); la deficiencia de ZAP70; la deficiencia de CD25; la hipoplasia cartílago-pelo; y la deficiencia de MHC clase I⁴.

A pesar de la heterogeneidad de los defectos moleculares en los pacientes con SCID, las manifestaciones clínicas de todos son similares, iniciando muy temprano en la vida entre el tercer y sexto mes, con historia de diarrea crónica, neumonía intersticial y/o candidiasis

mucocutánea resistente al tratamiento. Las infecciones por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* o *Cryptosporidium spp*³.

También son frecuentes, así como bacterias intracelulares y virus. La sospecha de SCID siempre debe ser considerada como «emergencia pediátrica» por el riesgo de una evolución fatal si no se da tratamiento. A la exploración física estos niños tienen hipoplasia del tejido linfoide (ausencia de amígdalas y ganglios), y en los estudios de laboratorio la linfopenia es un hallazgo común; sin embargo, algunas formas de SCID pueden cursar sin ella, y en los estudios de gabinete como la radiografía de tórax, no se observa la sombra tímica (Figura 1).



Figura 1. Radiografía de tórax con ausencia de sombra tímica en un paciente con diagnóstico de disgenesia reticular

El síntoma más común que se presenta en los niños enfermos con una IDCG es un número excesivo de infecciones. Estas infecciones no son por lo general del mismo tipo que las que tienen los niños normales, como por ejemplo los resfriados frecuentes. Las infecciones de los bebés con IDCG pueden ser mucho más graves e incluso poner en peligro su vida, como la neumonía, la meningitis o las infecciones del torrente sanguíneo. El uso extendido de antibióticos incluso para infecciones mínimas ha cambiado el patrón de presentación clínica del IDCG, de manera que el médico que examine al bebé debe ser muy cuidadoso y precavido para poder detectar esta enfermedad⁵.

Las infecciones en niños con IDCG pueden ser provocadas por microorganismos que causan infecciones en los niños normales, o por microorganismos o vacunas que normalmente no resultan dañinos para los niños con inmunidad normal. Entre los más peligrosos se encuentra

un microorganismo llamado *Pneumocystis jirovecii*, que puede provocar rápidamente una neumonía mortal, si no es diagnosticada y tratada de forma precoz. Otro microorganismo muy peligroso es el virus de la varicela. Aunque la varicela es incómoda y provoca mucho malestar en los niños sanos, por lo general sólo afecta la piel y las membranas mucosas, y se resuelve en cuestión de días. En los niños con IDCG, puede ser mortal porque no se resuelve y puede infectar el pulmón, el hígado y el cerebro. El citomegalovirus (CMV), otro virus que casi todos llevamos en las glándulas salivares, puede provocar neumonía mortal en niños con IDCG. Otros virus peligrosos para los niños con IDCG son los virus Herpes simplex, adenovirus, parainfluenza 3, el virus de Epstein-Barr (EBV, o virus de la mononucleosis infecciosa), los poliovirus, el virus del sarampión, de la rubéola y el rotavirus⁶.

Como los niños reciben vacunas de virus vivos para la varicela, el sarampión y el rotavirus, los niños con IDCG pueden contraer infecciones de estos virus a través de sus vacunas. Si se sabe que algún miembro de la familia ha tenido esta enfermedad anteriormente, o que en tiene una IDCG en el presente, estas vacunas no deben administrarse a los bebés de la familia hasta que se haya descartado que padecen la enfermedad⁷.

Las infecciones fúngicas (hongos) pueden resultar muy difíciles de tratar. Por ejemplo, las infecciones orales de *Candida* (el muguet) son comunes en la mayoría de los bebés, pero desaparecen por lo general de forma espontánea o con medicamentos orales simples. En cambio, en los niños con IDCG el muguet persiste a pesar de los medicamentos; puede mejorar, pero no desaparece completamente o vuelve tan pronto como se interrumpe la medicación. La zona del pañal también puede verse afectada. De vez en cuando, se puede desarrollar neumonía por *Candida*, abscesos, infecciones esofágicas e incluso meningitis en los niños con IDCG⁸.

La diarrea persistente y el consiguiente retraso en el desarrollo es también un problema común en los niños enfermos de IDCG. El trastorno puede llevar a una pérdida de peso importante y desnutrición. La diarrea puede ser causada por los mismos parásitos, bacterias o virus que afectan a los niños normales. Sin embargo, en el caso de la IDCG es muy difícil eliminar los microorganismos una vez que se han establecido⁹.

La piel puede verse afectada en los niños con IDCG. La piel puede sufrir infecciones crónicas por el mismo hongo (cándida) que infecta la boca y causa el muguet. Los bebés con IDCG también pueden presentar una erupción cutánea que se diagnostica erróneamente como eccema, pero que en realidad está provocada por una reacción de las células T de la madre (que entran en el sistema circulatorio del bebé enfermo con IDCG antes del nacimiento) contra los tejidos del bebé. Esta patología recibe el nombre de reacción de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés)⁸.

En general, los síntomas de la SCID se observan en el primer año de vida en el cual pueden ser mortales si no se detectan a tiempo. Es importante recordar que cada niño con la SCID es diferente, y pueden experimentar diversos síntomas, que en algunos casos pueden llegar a la cronicidad.

Los síntomas de la SCID pueden incluir:

- Retraso en el desarrollo.
- Infecciones graves o potencialmente mortales que se producen más de una vez, no son fáciles de tratar, y no mejoran con los medicamentos. Estas infecciones pueden incluir:

Meningitis.

Neumonía.

Sepsis.

- Infecciones oportunistas. Estas pueden incluir:

Neumonía neumocística.

Infecciones de hongos.

Infecciones virales.

- Otras infecciones que pueden producirse más frecuentemente incluyen:

Otitis media.

Sinusitis.

Infecciones/erupciones en la piel.

Candidiasis en el área de la boca o pañal.

Diarrea.

Infecciones hepáticas.

La SCID no afecta la inteligencia de las personas ni su capacidad de aprendizaje. Una vez que reciben tratamiento, las personas con la SCID pueden ir a la escuela en forma regular y deben poder alcanzar el mismo nivel de educación que las personas que no la tienen¹⁰.

El diagnóstico se sospecha primero usualmente en niños con los síntomas mencionados. Sin embargo, en algunos casos ha existido un niño con SCID previamente en la familia y este historial positivo en la familia puede indicar un diagnóstico en un nuevo niño antes de que él/ella desarrollen cualquier síntoma. Una forma fácil de encontrar una pista de la presencia de SCID puede ser contar el número de linfocitos en la sangre. Usualmente existen más de 4,000 linfocitos (por microlitro) en la sangre de un niño normal en el primer año de vida. Los niños con SCID generalmente tienen muchos menos linfocitos que esto; el promedio para todos los tipos de SCID es de 1,700 linfocitos (por microlitro) y muchos por debajo de 1,000. Algunas pruebas más complicadas son generalmente necesarias para confirmar el diagnóstico¹¹.

Los distintos tipos de linfocitos pueden ser identificados con colorantes especiales y ser contados. De esta forma, el número total de linfocitos T, linfocitos T ayudantes, linfocitos T asesinos, linfocitos B y linfocitos-NK puede ser contado. Sin embargo, ya que existen otras afecciones que pueden producir cantidades menores que las normales de los distintos tipos de linfocitos, las pruebas más importantes son aquellas que examinan la función de los linfocitos T¹².

La prueba más definitiva involucra el incubar los linfocitos de la sangre del niño en tubos de cultivo y tratarlos con diversos estimulantes por varios días. Los linfocitos T normales reaccionan a los estimulantes al someterse a la división celular. En contraste, los linfocitos de pacientes con SCID generalmente no responden a estos estímulos. Los niveles de inmunoglobulinas son generalmente muy bajos en SCID. De forma más común (pero no siempre), todas las clases de inmunoglobulinas están deprimidas (IgG, IgA, IgM e IgE)¹³.

El defecto molecular específico responsable por el SCID puede ser identificado en muchos casos al analizar los distintos genes responsables de los defectos. Estos análisis generalmente se encuentran disponibles únicamente en laboratorios de investigación especializados. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para hacer un diagnóstico molecular y genético específico ya que al conocer el defecto genético exacto proveerá una comprensión de mucho valor de la forma en el que el trastorno es heredado, o transmitido en la familia, los riesgos de tener otro hijo afectado y quién más en la familia se encuentra en riesgo de tener un bebé afectado¹⁴.

El diagnóstico del SCID puede también ser realizado “in utero” (antes de que nazca el bebé) en algunas situaciones. Por ejemplo, si ha existido previamente un niño afectado en la familia y se ha identificado el defecto genético (molecular), se puede realizar un diagnóstico por análisis moleculares de las células de la placenta (muestreo de vellosidades coriónicas o CVS) o por amniocentesis, en donde una pequeña cantidad del líquido (que contiene células fetales) se extrae de la cavidad del útero. Aún si la anomalía genética (molecular) no ha sido caracterizada por completo en la familia, existen pruebas que pueden descartar algunos defectos específicos. Por ejemplo, la deficiencia de adenosina de aminasa puede ser descartada o confirmada por análisis de enzimas en las vellosidades coriónicas o células amnióticas¹⁵.

Sí la forma de SCID es la forma ligada al X, uno puede determinar el sexo del bebé antes de nacer, y si el feto es femenino no será afectado. Si la familia decide esperar hasta que él bebe nazca antes de realizar pruebas, el diagnóstico puede ser realizado al examinar los linfocitos en la sangre del cordón del bebé¹⁴.

El diagnóstico de la SCID es difícil en los recién nacidos debido a que al momento del nacimiento no presentan signos de la enfermedad y durante la evaluación física de rutina pasan como «sanos» ante el médico que lo examina. Posteriormente inician con infecciones de repetición y fallecen en sus primeros meses o años de vida, a menos que se realice un diagnóstico oportuno y se restablezca la funcionalidad de su sistema inmune. Es muy importante mencionar que aunque la mayoría de los recién nacidos con SCID parecen normales, la SCID es siempre un trastorno prenatal del desarrollo de las células T y ya está presente al nacimiento¹³⁻¹⁴.

Una historia clínica de infecciones desde los primeros meses de vida por agentes oportunistas, pobre respuesta a los antibióticos, linfopenia y ausencia de tejido linfoide orientan al diagnóstico de SCID. En ocasiones hay antecedentes familiares de muertes en edades tempranas por procesos infecciosos. El diagnóstico específico se realizará al identificar la mutación en el gen que codifica para la proteína afectada. La importancia de hacer un diagnóstico temprano en estos niños radica en que se pueden evitar las complicaciones y secuelas por las infecciones, ya que existe tratamiento definitivo a través del Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), terapia génica o bien ofrecer reemplazo enzimático (en el caso de deficiencia de Adenosin deaminasa ADA)¹³⁻¹⁴.

La demora en el diagnóstico y por lo tanto en el tratamiento de la SCID genera elevados costos tanto humanos como económicos debido a las prolongadas estancias hospitalarias, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y la muerte a edades tempranas¹⁵.

El cribado neonatal de la SCID se realiza en muestra de sangre impregnada en papel tras cuantificación de las moléculas de TREC (figura2) mediante PCR a tiempo real o final. Los neonatos con una disminución de la concentración relativa de los TREC se consideran sospechosos de SCID. La disminución de los TREC no sólo ocurre en la SCID sino también en algunas otras linfopenias de las células T. Las siguientes condiciones clínicas pueden ser identificadas con disminución de TREC en el cribado:

- a) SCID clásica.
- b) SCID moderada o síndrome de Omenn.
- c) SCID variante.
- d) Síndromes de linfopenia de las células T (ej. Síndrome DiGeorge, CHARGE, Jacobsen, defecto RAC2, etc).
- e) Linfopenia de las células T secundarias (ej. atresia gastrointestinal, defectos cardiacos congénitos, etc).
- f) Linfopenia de las células T asociadas a niños prematuros .Las formas de SCID clásica, moderada y variante representan un gradiente decreciente de severidad. La confirmación de la sospecha diagnóstica se realiza basándose no solamente en una disminución del número de linfocitos absolutos, normalmente por debajo de 1700/ μ L (normal >4000), sino también mediante evaluación de los diferentes subtipos de linfocitos. Algunas pruebas más complicadas y específicas pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico. La alteración

molecular específica responsable de SCID puede ser identificada en muchos casos al analizar los distintos genes causantes de SCID¹⁴⁻¹⁵.



Toma de muestra

Extracción del ADN

PCR en tiempo real

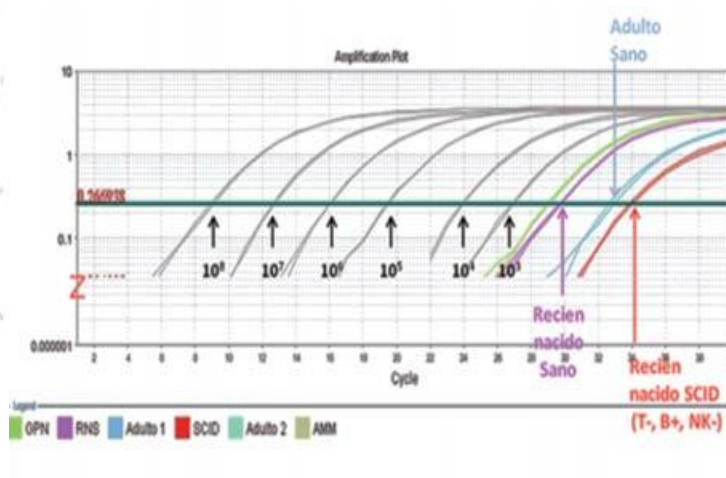


Figura 2. Esquema general del proceso para obtención de TREC's.

Todos los tipos de SCID son debidos a defectos genéticos. Estos defectos pueden ser heredados de los padres o pueden ser debido a nuevas mutaciones que aparecen en el niño afectado. Tal como se ha dicho, el defecto puede ser heredado, ya sea como un defecto ligado al X (ligado al sexo), donde el gen es heredado de la madre, o como uno de varios tipos de defectos autosómicos recesivos, en donde ambos padres son portadores de un gen defectuoso. Por lo que se heredan las enfermedades ligadas al X y autosómicas recesivas, los riesgos de tener otro hijo con la enfermedad y cómo estos patrones de herencia afectan a otros miembros de la familia¹⁵.

Los padres deben buscar consejo genético para estar siempre conscientes de los riesgos de los futuros embarazos. Se debe enfatizar que no existe una decisión buena o mala respecto a tener más hijos. La decisión de tener hijos debe ser tomada a la luz de factores especiales involucrados en la familia, la filosofía básica de los padres, sus creencias religiosas y sus antecedentes, su concepto de impacto de la enfermedad en sus vidas y en las vidas de los miembros de la familia. Todos estos factores serán distintos para cada familia¹⁶.

Se puede sospechar un diagnóstico de IDCG si el bebé presenta alguno de los siguientes síntomas de forma persistente en el primer año de Vida:

- Ocho o Más infecciones del oído.
- Dos o Más casos de neumonía.
- Infecciones que no se resuelven con tratamiento antibiótico durante dos o más meses.
- No ganar peso ni crecer normalmente.
- Infecciones que requieren tratamiento con antibióticos por vía intravenosa.
- Infecciones más profundas, como neumonía que afecta a un pulmón entero o un absceso en el hígado.
- Aftas persistentes en la boca o garganta.
- Antecedentes familiares de deficiencia inmunológica o muertes infantiles debidas a infecciones.

El diagnóstico puede ser confirmado por análisis de sangre. Los análisis de sangre muestran niveles bastante más bajos de lo normal de células T y de anticuerpos (inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgE)¹⁵⁻¹⁶.

Debido a que hay otras condiciones que pueden resultar en valores disminuidos de los diferentes tipos de linfocitos, las pruebas más importantes para el diagnóstico son las que examinan la función de las células T que se hacen colocando los linfocitos en tubos de cultivo con sustancias que los estimulen a dividirse. Los linfocitos T normales reaccionan a estos estimulantes, pero los linfocitos de pacientes con IDCG por lo general no reaccionan y no se dividen¹⁷.

El diagnóstico de IDCG también se puede hacer antes de que nazca el bebé en los casos en que ya ha habido un bebé con esta enfermedad en la familia, y si el defecto del gen ha sido identificado. Si se ha hecho el análisis genético en el lactante previamente afectado, se puede determinar el diagnóstico durante los siguientes embarazos. Esto puede hacerse mediante pruebas moleculares de células de un muestreo de vellosidades coriónicas (CVS), que es una parte de la placenta, o de una amniocentesis, donde una pequeña cantidad de líquido amniótico (que contiene células fetales) se retira de la cavidad uterina¹⁸.

El diagnóstico precoz, antes de que el niño haya desarrollado cualquier infección, es muy valioso ya que los trasplantes de médula ósea hechos en los primeros tres meses de vida tienen una tasa de éxito para curar la enfermedad del 94%. De hecho, la detección de recién nacidos para detectar IDCG poco después del nacimiento ha sido posible gracias a los recientes avances científicos. Aproximadamente la mitad de los bebés nacidos en los Estados Unidos son examinados para saber si tienen IDCG¹⁹.

Actualmente conocemos 21 genes diferentes que pueden causar la SCID. Las pruebas genéticas, también llamadas pruebas de ADN, pueden realizarse a partir de una muestra de sangre. Si se descubre un cambio de gen en otros miembros de la familia, la prueba puede detectar si su hijo tiene el mismo cambio de gen. Incluso si la causa genética de SCID de su bebé no se conoce, igualmente podría recibir terapia para la SCID. Esta información también puede ser útil en las pruebas prenatales o de portadores, que se explican a continuación²⁰.

Examen de detección para recién nacidos

En algunos estados se realiza el examen de detección de recién nacidos para SCID. Se usa unas gotas de sangre obtenidas de un pinchazo en el talón del bebé para analizar y detectar diferentes enfermedades. El examen de detección de recién nacidos detecta la SCID al buscar "círculos de escisión del receptor de las células T" (o "TREC", por sus siglas en inglés). Los TREC se encuentran en la sangre de todo recién nacido saludable. Están presentes cuando hay producción de células T. Como los bebés con SCID tienen pocas o ningunas células T, también tienen pocos o ningún TREC en la sangre²⁰.

Si un bebé tiene un resultado positivo en el análisis inicial de SCID, eso todavía no significa que tiene SCID. Los niveles bajos de TREC en la sangre también pueden ser causados por parto prematuro, otras enfermedades inmunitarias menos graves u otros síndromes. También es posible que un bebé tenga un resultado positivo en el análisis de detección, pero su sistema inmunitario sea normal. Por lo tanto, un resultado positivo en el análisis de detección significa que hay que realizar más pruebas para confirmar o descartar la SCID²¹.

Cuando se sabe que uno o ambos padres son portadores de SCID, los resultados del examen de detección de recién nacidos no son suficientes para descartar la SCID en el recién nacido. En este caso, se deben hacer pruebas de diagnóstico y también el examen de detección de recién nacidos²².

Prueba de confirmación

Se usan dos tipos de pruebas para confirmar SCID. Estas pruebas se llaman "hemograma completo" (CBC) y "citometría de flujo." Estas pruebas necesitan una muestra de sangre para medir la cantidad de linfocitos que tiene la sangre del bebé.

Los bebés que tienen SCID confirmada serán referidos a un inmunólogo pediatra o especialista en enfermedades infecciosas. El especialista le dará recomendaciones para tratamiento adicionales y el manejo de la enfermedad²¹.

Solo está disponible la prueba genética prenatal de SCID si ya se identificó una causa genética en la familia. Si se identificó causa genética, se puede extraer ADN del feto y analizarlo. La muestra para esta prueba se obtiene por muestreo de vellosidad coriónica (CVS) o amniocentesis²².

Los padres pueden elegir realizar una prueba durante el embarazo, o bien pueden esperar hasta el nacimiento para realizarle la prueba al bebé. Un asesor genético puede hablar con usted sobre sus opciones y responder preguntas sobre pruebas prenatales o pruebas después del nacimiento de su bebé²².

Los niños que padecen esta enfermedad, que puede poner en peligro su vida, necesitan todo el apoyo y el cariño que puedan brindarles sus padres. Probablemente tengan que sufrir

repetidas hospitalizaciones, que, a su vez, supongan someterse a procedimientos dolorosos. Los padres tienen que hacer provisión de todos sus recursos internos para aprender a manejar la ansiedad y el estrés de este problema tan devastador. Deben tener mecanismos de superación bien definidos y útiles, así como contar con grupos de apoyo. Las exigencias de tiempo y de energía que tienen los padres encargados de cuidar a un niño enfermo de IDCG pueden ser abrumadoras.

Si el niño enfermo tiene hermanos, los padres no pueden olvidar que deben compartir su cariño y sus cuidados con ellos. Los padres también deben invertir fuerzas para mantener su propia relación. Si el estrés que supone la enfermedad del niño y su tratamiento destruye la estructura de la familia, un buen resultado terapéutico para el paciente será de hecho una victoria pírrica. El niño con IDCG debe ser aislado de los niños que no pertenezcan a la familia, especialmente de los niños pequeños. Si el niño enfermo tiene hermanos que vayan a la guardería, al centro infantil o a la escuela de primaria, la posibilidad de traer varicela a la casa representa el mayor peligro. Afortunadamente, esta amenaza está disminuyendo gracias al uso generalizado de la vacuna de la varicela (Varivax). Sin embargo, los padres deben alertar a las autoridades escolares de este peligro, para que puedan ser notificados cuando haya un brote de varicela en el colegio. Si los hermanos han sido vacunados o ya han tenido varicela, no hay peligro²⁴.

Si los hermanos no han sido vacunados o no han tenido varicela y han estado muy expuestos a la enfermedad, deben vivir en otra casa durante el período de incubación (de 11 a 21 días). Se considera que los hermanos han tenido un contacto cercano con la varicela si han compartido la misma mesa de lectura, comido o jugado con un niño que manifiesta la varicela en cualquier momento durante las 72 horas posteriores a dicha exposición. Si algún hermano tiene un brote de varicela en casa y expone al niño con IDCG, el paciente debe recibir inmunoglobulina específica para la varicela (VZIG) o una terapia de substitución con inmunoglobulina inmediatamente. Si, a pesar de esto, el niño se infecta de varicela, debe recibir Aciclovir en el hospital durante un periodo de 5 a 7 días. Los niños que han sido vacunados con la vacuna viva de polio pueden secretar virus vivo de polio, que puede ser peligroso para los niños con IDCG. Por tanto, los niños que entran en contacto con el niño con IDCG (sus hermanos, por ejemplo) deben recibir la vacuna de polio con virus muertos, no atenuados²⁵.

Los niños con este padecimiento pueden llegar a la cronicidad, incluso a la muerte, por consecuencia de las complicaciones, por la pobre o nula respuesta a los tratamientos convencionales contra las infecciones graves y recurrentes de vías aéreas superiores, gastrointestinales o sistémicas, las cuales son causadas por patógenos comunes y oportunistas como hongos virus y parásitos.

La IDCG es una verdadera urgencia pediátrica. Cuando a un niño se le diagnostica una IDCG, el caso se suele remitir a un médico especializado en tratar inmunodeficiencias, por lo general un inmunólogo pediátrico o un pediatra experto en enfermedades infecciosas. Es importante prevenir las infecciones en todos los bebés afectados por una IDCG, de modo que lo más probable es que sus pediatras les receten antibióticos para prevenir posibles infecciones y/o que los ingresen hospitales, concretamente en habitaciones de aislamiento²⁴.

Los niños con IDCG no se pueden vacunar con virus vivos, como los de la vacuna contra la varicela y los de la triple vírica (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubeola). Puesto que no pueden defenderse fabricando anticuerpos, el hecho de introducir un virus a un niño con IDCG, incluso aunque se trate del virus debilitado que contienen las vacunas, puede ser muy peligroso. Los niños con IDCG solo pueden recibir transfusiones de sangre previamente irradiadas para matar a los glóbulos blancos, ya que, si estas células estuvieran vivas, podrían atacar al organismo receptor. Los pediatras también pueden administrarles inmunoglobulina por vía intravenosa (IGIV, por sus siglas en inglés) para ayudar a sus organismos a defenderse de las infecciones²⁴⁻²⁵.

Uno de los tratamientos que puede curar la IDCG es el trasplante de células madre. Este tratamiento consiste en que las células madre, que se encuentran prioritariamente en la médula ósea (lugar donde se fabrican todos los tipos de células sanguíneas) se introducen en el organismo del paciente con la esperanza de que las nuevas células madre aniden y se desarrollen en su organismo, permitiendo reconstruir su sistema inmunitario²⁵.

Para tener las mayores posibilidades de éxito, los trasplantes se suelen hacer utilizando la médula ósea de un hermano. De todos modos, la médula ósea de los padres también es aceptable. Algunos niños carecen de parientes que puedan ser unos donantes adecuados; en estos casos, los médicos pueden utilizar células madre procedentes de un donante no

relacionado genéticamente con el paciente. Las probabilidades del éxito de este tipo de intervenciones son mayores cuando el trasplante se hace pronto, durante los primeros tres meses de vida, a ser posible²³.

Algunos pacientes con IDCG necesitan recibir quimioterapia antes de someterse al trasplante. La quimioterapia permite destruir células de la médula ósea para dejar espacio a las células donadas y para impedir que las células del sistema inmunitario del niño ataquen a estas células. Hay niños con IDCG que no necesitan recibir este tipo de tratamiento, sobre todo los que tienen muy pocas células inmunitarias como punto de partida. El uso de quimioterapia antes del trasplante depende de la gravedad de la inmunodeficiencia, del tipo de IDCG, del donante que se utilice y del centro donde se realice el trasplante²³⁻²⁴.

En aquellos casos de IDCG causados por la ausencia de una enzima, se puede conseguir que esta enzima desempeñe su función mediante la administración de inyecciones semanales que la contengan. No se trata de un tratamiento curativo, ya que estos niños deberán recibir estas inyecciones de por vida²⁴.

Otro enfoque terapéutico que se está estudiando en la actualidad es la terapia génica. Implica extraer células al paciente, insertarles genes sanos y trasplantárselas al paciente. Si estas células llegan a la médula ósea y anidan allí, pueden empezar a producir células inmunitarias sanas. La terapia génica se ha utilizado con resultados satisfactorios en algunos pacientes con algunos tipos de IDCG, pero una cantidad reducida de niños tratados de este modo desarrollaron complicaciones. Por este motivo, la terapia génica no se ha convertido en un tratamiento habitual y se están realizando nuevos ensayos sobre ella²³.

El síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Grave suele considerarse la más grave de las inmunodeficiencias primarias. Si no se lleva a cabo con éxito un trasplante de médula o una terapia génica, el paciente corre el riesgo constante de contraer una infección grave o mortal. Si se realiza un trasplante de médula con éxito, el paciente reemplaza su sistema inmunológico defectuoso por otro que cumple sus funciones con normalidad, de modo que quedan restablecidas las funciones de los linfocitos T. El primer trasplante de médula ósea para IDCG se llevó a cabo en 1968(Figura 3). El paciente está vivo y se encuentra bien en la actualidad²⁵.



Figura 3 .David Vetter, «el niño burbuja». Primer trasplante de médula ósea.

CONCLUSIONES:

- El diagnóstico precoz, antes de que el niño haya desarrollado cualquier infección, es muy valioso ya que los trasplantes de médula ósea hechos en los primeros tres meses de vida tienen una tasa de éxito para curar la enfermedad del 94%.
- La demora en el diagnóstico y por lo tanto en el tratamiento de la SCID genera elevados costos tanto humanos como económicos debido a las prolongadas estancias hospitalarias, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y la muerte a edades tempranas, por lo que un programa exitoso de detección de SCID dependerá de la aplicación del tamizaje a todos los recién nacidos para poder ser derivados con un inmunólogo, o a centros de Tercer Nivel de Atención para su diagnóstico y tratamiento definitivo.
- La detección oportuna de la SCID incide directamente en el tratamiento y sobrevida de los pacientes con esta entidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) Guideline ILA-36 "Newborn Blood Spot Screening for SCID by Measurement of T-cell Receptor Excision Circles" USA, 2018. 2)
2. Arrieta-bolaños E. Avances recientes en la etiología molecular y tratamiento de la inmunodeficiencia severa combinada (SCID).Inmunización del enfermo

inmunocomprometido en Cuba. Consenso de criterios. Rev Cubana Hematol. Rev Biomed 2019. 21:35-47.

3. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood*. 2019; 99: 872-878.
4. Sarzotti-Kelsoe M, Win CM, Parrott RE, Cooney M, Moser BK, Roberts JL et al. Thymic output, T-cell diversity, and T-cell function in long-term human SCID chimeras. *Blood*. 2019; 114: 1445-1453.
5. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2017; 113: 4114-4124.
6. INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Marzo 2018. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
7. Walkovich K, Connelly JA. Primary immunodeficiency in the neonate: Early diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019; 21 (1): 35-43. doi: 10.1016/j.siny.2019.12.005.
8. Smith C, McCabe H, Macdonald S, Morrison L, Prigg R, Trace S et al. Improved growth, tolerance and intake with an extensively hydrolysed peptide feed in infants with complex disease. *Clin Nutr*. 2018; 37 (3): 1005-1012.
9. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z et al. J BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *Allergy Clin Immunol*. 2019; 133 (4): 1134-1141. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.028.
10. Adeli MM, Buckley RH. Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: a case report. *Pediatrics*. 2010; 126(2):e465-9.6) Shearer WT. Screening for severe combined immunodeficiency in newborns. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;129(3):619-21.
11. Ward CE, Baptist AP. Challenges of newborn severe combined immunodeficiency screening among premature infants. *Pediatrics*. 2018; 131(4):e1298-302.
12. Hale JE, Bonilla FA, Pai SY, Gerstel-Thompson JL, Notarangelo LD, Eaton RB, Comeau AM. Identification of an infant with severe combined immunodeficiency by newborn screening. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 ;126(5):1073-4

13. Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS, Meissner HC, Cooper ER, DeMaria A, Sahai I, Eaton RB. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2018; 33(Suppl 2):S273-81
14. Kildebeck E, Checketts J, Porteus M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 24(6):731-8.
15. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long term outcomes. *Immunol Res*. 2018 Apr;49(1-3):25-43.
16. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol* 2018;33(1):1-7.
17. Primary immunodeficiency diseases in america: 2017 the third national survey of patients. The National Patient Organization Dedicated to Advocacy, Education and Research for Primary Immunodeficiency Diseases. 2019. Available from: <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Primary-Immunodeficiency-Diseases-in-America-2007The-Third-National-Survey-of-Patients.pdf>.
18. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Prim* 2018;1:15061.
19. Dorsey MJ, Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39(1):1-11.
20. Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, Routes JM. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clin Epidemiol* 2017;5:363-9.
21. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2019;132(1):140-150.e7.
22. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol* 2016;32(1):82-8.
23. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2018;34(3):289-303.
24. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, 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* 2017;133(4):1092-8.

25. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018;136(5):1186-1205.e78.