

# **CURSO "ON LINE" DE CRIBADO NEONATAL**

**1ª edición**



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA  
Y PATOLOGÍA MOLECULAR**

## **MODULO IV**

### **TEMA 13 : INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA**

**Hugo Rocha**

**Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética**

**Departamento de Genética**

**Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge**

**Rua Alexandre Herculano, 321**

**4000-055 Porto, Portugal.**

**Teléfono +351 223401150**

**e-mail: [hugo.rocha@insa.min-saude.pt](mailto:hugo.rocha@insa.min-saude.pt)**

## 1. 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 vida.

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 <sup>(1,2)</sup>.

Las terapias disponibles incluyen el trasplante de células madres hematopoyéticas, terapia de sustitución enzimática y terapia génica, que se aplican dependiendo del origen del defecto. El trasplante de células madres hematopoyéticas es eficaz y curativo, aplicándose a todas las formas de la enfermedad<sup>(3)</sup>.

Las primeras semanas de vida, antes de la pérdida de los anticuerpos maternos, son una excelente oportunidad de intervención. Después de las primeras infecciones, aumenta la morbilidad y las terapias son menos efectivas. La identificación precoz en el niño asintomático es, por tanto, esencial para un tratamiento exitoso. Por estas razones la SCID es considerada una enfermedad candidata a ser incluida en los programas de cribado neonatal<sup>(4)</sup>.

## 2. FISIOPATOLOGÍA

El sistema inmunitario adaptativo está constituido por las células T y B y se caracteriza por la presencia de antígenos específicos. Las células T pueden eliminar células infectadas o activar los macrófagos que eliminan los patógenos intracelulares.

La maduración de los linfocitos T ocurre en el timo, mediante una serie de reordenamientos genéticos. Las células T son después liberadas a la sangre con un conjunto de marcadores de superficie necesarios para la actuación específica de este grupo de células del sistema inmunitario.

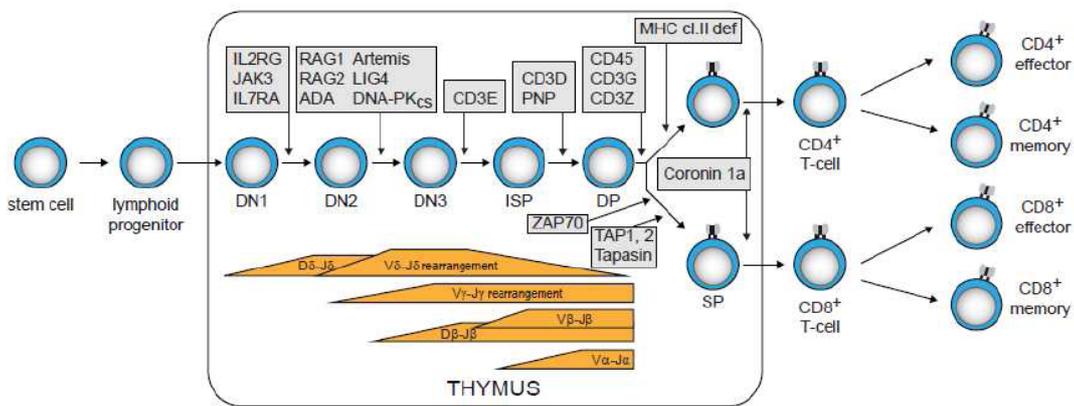


Figura 1: Esquema representativo del proceso de maduración de las células T en el timo.

Durante el proceso de maduración en el timo, como consecuencia de los reordenamientos genéticos, se produce una molécula circular de material genético denominada TREC -"T-Cell Receptor Excision Circles". Casi todas las células T recién formadas contienen una molécula de TREC. Como las moléculas de TREC no son replicadas, el contenido en TREC es diluido con el tiempo, con la proliferación de las células T (1,2).

Cuando hay una alteración del proceso que origina la formación de los TREC, no se produce la correcta maduración de las células T, lo que origina una linfopenia de las células T y una ausencia casi total de TREC en sangre periférica. El contenido en TREC está disminuido en la SCID y otras linfopenias de las células T. Los neonatos

tienen elevados niveles de TREC pues poseen un elevado número de células T “naive” que no se han multiplicado extensivamente (la molécula de TREC no se replica).

La SCID es provocada por defectos genéticos que afectan al proceso de maduración de las células T en el timo, con excepción de la deficiencia de adenosina deaminasa (ADA), en la que la linfopenia causa acúmulo de metabolitos citotóxicos. Son conocidos al menos 14 defectos genéticos distintos que causan SCID. La mayoría son de transmisión autosómica recesiva (13) y una de transmisión ligada al cromosoma X. Todavía en el 14 % de los casos de SCID no se conoce el defecto genético<sup>(1,2)</sup>.

Las mutaciones en los genes relacionados con la SCID pueden estar asociadas a un fenotipo severo, con una ausencia total de células T “naive” y función de las células T, pero otras mutaciones (en los mismos genes) originan una pérdida parcial de función lo que conduce a un fenotipo menos severo.

Además de la ausencia de células T “naive”, los diferentes genotipos de SCID se pueden caracterizar por la presencia o ausencia de células B y linfocitos asesinos naturales (NK), dando lugar a cuatro posibles categorías:  $T^+B^-NK^-$ ;  $T^+B^+NK^-$ ;  $T^+B^-NK^+$  y  $T^+B^+NK^+$ <sup>(1,2)</sup>.

### 3. CLINICA

Los síntomas más comunes incluyen múltiples infecciones desde el primer mes de vida. Suelen ser infecciones graves, como por ejemplo, neumonía ó meningitis y pueden contraer infecciones tras la administración de vacunas.

Normalmente los niños se presentan asintomáticos al nacimiento y el primer signo suele ser una erupción eritematosa en la piel por todo el cuerpo. Muchos de los pacientes presentan diarrea crónica y persistente debido a infecciones ó a malabsorción, lo que origina pérdida de peso. La edad media de aparición de los síntomas es alrededor de 8 semanas de vida y generalmente la mayoría de los pacientes presentan infecciones severas antes de los tres meses. Los pacientes con SCID son más susceptibles a infecciones por bacterias (ej. *Staphylococcus aureus*), por virus (ej. *Herpes simplex*), hongos (ej. *Candida*) y las oportunistas (ej. *Pneumocystis jirovecii*)<sup>(1)</sup>

Algunos de los defectos que originan la SCID causan síntomas neurológicos como sordera y problemas visuales (deficiencia de ADA). La severidad de los síntomas

### TEMA 13: INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

clínicos es variable, concretamente en aquellos pacientes con formas variantes de la SCID, pero todos ellos presentan un compromiso significativo del sistema inmune y van a desarrollar infecciones severas si no son tratados.

Sin la aplicación de terapia y corrección del defecto del sistema inmune, la mayoría de los pacientes se mueren antes del primer año de vida.

#### 4. DIAGNÓSTICO (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8,9)

El cribado neonatal de la SCID se realiza en muestra de sangre impregnada en papel tras cuantificación de las moléculas de TREC 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/ $\mu$ 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 SCID.

#### 5. TRATAMIENTO

La inmunodeficiencia combinada severa grave se puede tratar efectiva y definitivamente por trasplante de células madres hematopoyéticas, pero dependiendo de la etiología de la SCID se pueden aplicar otras terapias.

Las terapias disponibles son (1, 10, 11):

a) Trasplante de células madres hematopoyéticas

Se realizó por primera vez para tratar un caso de SCID y es una terapia aplicable a todas las formas de SCID. Para el tratamiento de las SCID se realizan trasplantes con donantes relacionados HLA-idénticos, donantes no relacionados HLA-idénticos o donantes haploidénticos con depleción de células T. Para asegurar su efectividad se recomienda la aplicación del trasplante antes de los primeros 6 meses de vida (supervivencia del 97% si es realizado en los primeros 3 meses de vida).

b) Terapias de sustitución enzimática.

Se aplica actualmente en la ADA-SCID (deficiencia en adenosina deaminasa).

c) Terapia génica

Este grupo de enfermedades se considera ideal para terapia génica debido a la ventaja del crecimiento selectivo de las células transferidas. En la actualidad se ha aplicado este tipo de terapia en más de 50 pacientes con resultados satisfactorios.

## **6. CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL**

Debe ofrecerse consejo genético a los padres de un hijo afecto, informándoles de la probabilidad que hay de su descendencia ser afectada. En las formas de transmisión autosómica recesiva, la descendencia tiene un 25% de posibilidades de presentar mutaciones en homocigosis, 50% de ser portadores y un 25% de no presentar mutaciones. En las formas de transmisión asociada al cromosoma X y considerando que la madre es la portadora de la mutación, la descendencia tiene 50 % de probabilidad de ser afectada, teniendo en cuenta que en las niñas la penetrancia es variable en función de los fenómenos de inactivación del cromosoma X. El diagnóstico prenatal es posible tras

secuenciación del gen de células fetales obtenidas por amniocentesis o de vellosidades coriónicas.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- 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, 2013.
- 2) Arrieta-bolaños E. Avances recientes en la etiología molecular y tratamiento de la inmunodeficiencia severa combinada (SCID). *Rev Biomed* 2010; 21:35-47.
- 3) Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):597-604.
- 4) Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, Reddy S, Margolis D, Casper J, Gries M, Desantes K, Hoffman GL, Brokopp CD, Seroogy CM, Routes JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol.* 2012;32(1):82-8
- 5) 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.* 2012;129(3):619-21.
- 7) Ward CE, Baptist AP. Challenges of newborn severe combined immunodeficiency screening among premature infants. *Pediatrics.* 2013 ;131(4):e1298-302.
- 8) 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.* 2010 ;126(5):1073-4
- 9) 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.* 2010 ;33(Suppl 2):S273-81
- 10) Kildebeck E, Checketts J, Porteus M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(6):731-8.
- 11) Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long term outcomes. *Immunol Res.* 2011 Apr;49(1-3):25-43.