

Inmunodeficiencia combinada severa: es tiempo de su detección precoz

Severe combined immunodeficiency: the time for newborn screening has come

Rodrigo Hoyos-Bachilloglu^{a,b,c}, Cristian Sotomayor F.^{c,d}, Cecilia Poli H.^{c,e,f}

^aDepartamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile

^bComplejo Asistencial Dr Sótero del Río, Chile

^cComité de Inmunodeficiencias Primarias, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), Chile

^dUnidad de Trasplante de Médula Ósea Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Chile

^ePrograma de Inmunogenética e Inmunología Traslacional, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Chile

^fHospital Roberto del Río, Chile

Recibido: 26 de junio de 2019; Aceptado: 19 de agosto de 2019

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un conjunto de cerca de 350 enfermedades genéticas que afectan el funcionamiento del sistema inmunológico. Los avances en diagnóstico genético han permitido describir nuevos defectos en el sistema inmune, ampliando el espectro de manifestaciones de las IDP más allá de la susceptibilidad a infecciones. Aunque la mayoría de las IDP se presentan con infecciones recurrentes u oportunistas, un subgrupo puede presentarse por el desarrollo precoz de fenómenos autoinflamatorios, tumorales y, paradójicamente, la coexistencia de autoinmunidad e inmunodeficiencia en un mismo paciente. Al igual que sus manifestaciones clínicas, la severidad de las IDP es variable. La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS), caracterizada por una falla en la respuesta humoral y celular, es una de las formas más graves de IDP y el único tratamiento curativo disponible en Latino-América es el trasplante de precursores hematopoyéticos. La IDCS es 100% letal durante los dos primeros años de vida si no se diagnostica y trata oportunamente. Por el contrario, si se trasplantan precozmente, estos pacientes pueden alcanzar una sobrevida normal. Pese a los avances en el diagnóstico de IDP que se han observado en nuestro país en los últimos años, los recursos diagnósticos no se encuentran disponibles en todas las regiones, lo que dificulta el reconocimiento temprano de la IDCS y otras IDP en grandes áreas del país. El objetivo de esta actualización es revisar conceptos generales sobre la fisiopatología de la IDCS, diagnóstico, manejo inicial y plantear la necesidad de la implementación del tamizaje neonatal de IDCS en Chile.

Palabras clave:

Inmunodeficiencia combinada severa; tamizaje neonatal; trasplante de precursores hematopoyéticos; inmunodeficiencias primarias

Correspondencia:
Rodrigo Hoyos-Bachilloglu
rahoyos@puc.cl

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs) are a set of about 350 genetic disorders that affect the normal function of the immune system. Advances in genetic diagnosis have allowed the description of new defects in the immune system, broadening the clinical spectrum of PIDs' manifestations beyond susceptibility to infection. Although most PIDs present with recurrent or opportunistic infections, a subgroup of them may be recognized by the early development of auto-inflammatory events, tumors and, paradoxically, the coexistence of autoimmunity and immunodeficiency in the same patient. As their clinical manifestations, the severity of PIDs is highly variable. Severe combined immunodeficiency (SCID), a PID that affects cellular and humoral immunity, is one of the most severe forms of PIDs and the only available curative treatment in Latin America is hematopoietic stem cells transplantation. All patients affected by SCID die during the first two years of life if they are not diagnosed and treated opportunely. In contrast, early transplantation of patients with SCID can lead to excellent survival outcomes. Despite recent advances in the diagnosis of PIDs in Chile, diagnostic resources are not available throughout the country, making the early diagnosis of SCID and other forms of PID difficult in big areas of Chile. The objective of this article is to review general concepts on the pathophysiology, diagnosis, and initial management of SCID and raise the need for the implementation of neonatal screening for SCID in Chile.

Keywords:

Severe combined immunodeficiency; neonatal screening; hematopoietic stem cell transplantation; primary immunodeficiency

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) corresponden a un grupo de enfermedades de origen genético que afectan el funcionamiento normal del sistema inmunológico. Tradicionalmente reconocidas por presentarse mediante una predisposición a infecciones recurrentes y severas, hoy en día se sabe que la expresión clínica de estas enfermedades es mucho más amplia e incluye el desarrollo de fenómenos autoinmunes y autoinflamatorios, alergias severas y cánceres principalmente hematológicos.

La incidencia de las IDPs se estima en 1:2.000 recién nacidos vivos¹ y, la prevalencia a nivel mundial es cercana a 6.000.000 de personas². A pesar de ser patologías congénitas, sólo un 40% es diagnosticado antes de los 18 años³. Los avances recientes en secuenciación genética, biología molecular y citometría de flujo han permitido una comprensión más acabada de la patogenia y el descubrimiento sostenido de nuevas IDPs; en un periodo menor a 10 años el número de IDPs reconocidas pasó de 130 a cerca de 350 enfermedades distintas. De forma paralela a los avances en diagnóstico, el desarrollo de nuevos tratamientos curativos y de soporte han permitido una mejoría significativa de la calidad de vida de los afectados.

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) es una de las formas más graves de IDPs y constituye una urgencia inmunológica. Los pacientes con IDCS fallecen antes de los dos años de edad producto de infecciones si es que no son diagnosticados de forma oportuna y derivados rápidamente a centros de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH)⁴. Debido a que

la edad y las infecciones activas al momento del TPH son los predictores de sobrevida más importantes para estos pacientes, se han desarrollado programas de tamizaje neonatal de IDCS. La implementación de estos programas ha llevado a un aumento en los casos de IDCS diagnosticados por año y la realización de TPH a edades significativamente menores⁵.

Dado que la IDCS es irreconocible clínicamente en sus etapas tempranas, la única estrategia que podría permitir un diagnóstico y tratamiento oportuno es la implementación de un programa nacional de tamizaje neonatal de IDCS asociado a una red de derivación y diagnóstico adecuadas. El objetivo de esta actualización es revisar conceptos generales sobre la IDCS, diagnóstico, manejo inicial y plantear la necesidad de la implementación del tamizaje neonatal de IDCS en Chile.

Epidemiología

La incidencia de IDCS históricamente aceptada es 1:100.000 recién nacidos vivos⁶, sin embargo, esta cifra ha sido universalmente considerada una subestimación de la magnitud real de la enfermedad debido a que muchos pacientes afectados por IDCS fallecían sin haber sido diagnosticados. La implementación del tamizaje neonatal para IDCS ha permitido objetivar de manera más fidedigna la incidencia de la enfermedad, observándose cifras de 1:40.000 a 1:60.000 recién nacidos vivos por año en Estados Unidos⁷⁻⁹. Es esperable que la incidencia reportada en otros países también aumente en la medida que incluyan la pesquisa de IDCS a sus programas de tamizaje neonatal.

Definición y fisiopatología

La IDCS se define como una ausencia o disminución severa de los linfocitos T, ausencia o disminución severa de la respuesta proliferativa a fitohemaglutinina o evidencia de implante celular materno (tabla 1)¹⁰. La placenta humana permite el paso bidireccional de células nucleadas entre el feto y la madre; en los niños sanos el sistema inmune destruye las células maternas. En los pacientes con IDCS la falta de un sistema inmune funcional permite la supervivencia de esas células y eventualmente su proliferación. La presencia de células maternas en el recién nacido se llama implante materno.

Existen otros fenotipos de IDCS como el síndrome de Omenn y la IDCS "leaky", para las cuales también se han propuesto criterios diagnósticos específicos (tabla 1)¹⁰.

A la fecha, 17 genes han sido involucrados en el desarrollo de las distintas formas de IDCS. Los distintos defectos genéticos se pueden clasificar según las manifestaciones clínicas y sus patrones de subpoblaciones linfocitarias (tabla 2)¹¹. Todas estas alteraciones genéticas se traducen en un defecto severo del número o función de los linfocitos T, con compromiso variable de las células B y células "Natural Killer" (NK). Mecánicamente, los defectos genéticos que producen IDCS se pueden dividir de acuerdo a si afectan: la supervivencia de los precursores del linfocito T (mutaciones en *AK2*, *ADA*), el desarrollo del timo (mutación en *FOXN1*), la proliferación mediada por citoquinas (mutación en *IL2RG*, *IL7R*, *JAK3*), la expresión del pre-receptor del linfocito T y la señalización intracelular (mutación en *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *PRKDC*, *NHEJ1*, *LIG4*, *CD3D*, *CD3E*, *CD3Z*, *PTPRC*) o si afectan el egreso del linfocito T desde el timo (mutación en *CORO1A*).

Manifestaciones clínicas

El antecedente familiar de inmunodeficiencia o de hermanos fallecidos por infección o causa desconocida antes del año de vida, es un signo de alarma para una posible IDCS antes de que ésta se manifieste clínicamente.

La mayor dificultad para el reconocimiento oportuno de los pacientes afectados por IDCS es que se trata de una patología no identificable por medio del examen físico, en ausencia de una historia familiar de la enfermedad, la aparición de complicaciones infecciosas son la alarma, tardía, inicial. Los defectos de la inmunidad celular son más evidentes en los primeros meses puesto que la inmunidad humoral puede estar en parte preservada por las inmunoglobulinas transmitidas a través de la placenta durante el embarazo.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de los distintos fenotipos clínicos de Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)

Patología	Criterios diagnósticos
IDCS clásica	Ausencia o reducción severa de los linfocitos T (Células CD3+ < 300/uL) Y ausencia o disminución severa de la proliferación en respuesta a fitohemaglutininas (< 10% límite normal), O Presencia de células T maternas
IDCS "leaky"	Número reducido de células T (Células CD3+ en menores de 2 años < 1.000/uL, < 800/uL en pacientes de 2 a 4 años o < 600/uL en mayores de 4 años) Y Proliferación en respuesta a fitohemaglutininas < 30% de lo normal Y Ausencia de células T maternas
Síndrome de Omenn	Rash generalizado Y Ausencia de células T maternas Y Células T detectables (Células CD3+ > 300/uL) Y Proliferación en respuesta a antígenos ausente o menor al 30% de lo normal En caso de no realizarse proliferación a antígenos debe contar con 4 de los siguientes criterios y al menos uno de ellos debe ser de los destacados: Hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, IgE elevada, recuento elevado de eosinófilos, linfocitos T oligoclonales, > 80% de los CD3+ o los CD4+ son CD45RO+, proliferación a fitohemaglutininas < 30% de lo normal, proliferación en respuesta a una reacción mixta leucocitaria < 30% de lo normal, mutación detectada en un gen que produce IDCS

Tabla 2. Causas genéticas de IDCS según inmunofenotipo

Resultado Subpoblaciones Linfocitarias o inmunofenotipo	Genes alterados
T (-) B (+) NK (-)	<i>IL2RG</i> <i>JAK3</i>
T (-) B (-) NK (+)	<i>RAG1</i> <i>RAG2</i> <i>DCLRE1C</i> <i>PRKDC</i> <i>NHEJ1</i> <i>LIG4</i>
T (-) B (+) NK (+)	<i>IL7R</i> <i>CD3D</i> <i>CD3E</i> <i>CD3Z</i> <i>PTPRC</i> <i>CORO1A</i> <i>FOXN1</i>
T (-) B (-) NK (-)	<i>ADA</i> <i>AK2</i>

T: linfocito T B: linfocito B NK: célula Natural Killer

Es así que en los primeros meses estos pacientes son particularmente propensos a desarrollar infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr, enterovirus, *Cryptosporidium spp.*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.* y micobacterias no tuberculosas, incluido el Bacilo Calmette-Guérin (BCG)¹². Los pediatras deben tener un alto nivel de sospecha de IDCS frente a niños que durante los primeros meses de vida presentan diarrea frecuente o persistente, otitis, algorra e infecciones del tracto respiratorio a repetición, especialmente si son debidas a alguno de estos agentes poco frecuentes.

El crecimiento en los pacientes con IDCS puede ser normal inicialmente, pero precozmente desarrollan fallo del medro producto de las infecciones recurrentes y la aparición de diarrea. Los agentes infecciosos más frecuentemente asociados a diarrea son: rotavirus, adenovirus, enterovirus y *Cryptosporidium spp.* El agente infeccioso que más frecuentemente se asocia a las manifestaciones respiratorias de la enfermedad es el *Pneumocystis jirovecii*, sin embargo, es importante tener en cuenta que la presencia de imágenes intersticiales pulmonares también puede corresponder a la manifestación de una infección por CMV, adenovirus, virus respiratorio sincicial (VRS) o virus parainfluenza 3.

Las manifestaciones cutáneas incluyen candidiasis mucocutánea de difícil manejo o recurrente y también pueden representar una manifestación no infecciosa de la enfermedad. La aparición de una dermatitis persistente y/o eritrodermia puede ser parte de las manifestaciones de injerto materno o del síndrome de Omenn, ambas complicaciones graves de la enfermedad.

Entre los hallazgos de laboratorio que deben tenerse en cuenta es importante destacar la presencia de linfopenia y la ausencia de sombra tímica en radiografías de tórax. Estudios realizados en Estados Unidos reportan que más de un 80% de los pacientes afectados por IDCS presentan recuentos absolutos de linfocitos menores a 3000 células/ml y más del 90% de ellos no presentan sombra tímica, la presencia de estos hallazgos en un menor de tres meses debe ser considerada un signo de alarma¹³.

Manejo

A la fecha, el único tratamiento curativo para la IDCS disponible en nuestro país es el TPH. El pronóstico de está determinado por la presencia de infecciones activas o pasadas y la edad del paciente al momento del TPH. El manejo pre TPH de los pacientes depende de los pediatras e inmunólogos y define el pronóstico vital y calidad de vida futura de los pacientes. El objetivo de esta etapa del tratamiento de la IDCS debe ser llevar a los pacientes en las mejores condiciones y en el menor tiempo posible al TPH.

Muchas de las medidas destinadas a la prevención de infecciones en este grupo de pacientes son de suma importancia, de fácil implementación y no requieren de grandes recursos (Tabla 3); en caso de sospecha de IDCS, se debe suspender inmediatamente la lactancia materna si no se conoce estado serológico de CMV de la madre o si es positiva para CMV, usar hemoderivados irradiados, filtrados y CMV negativos, si el paciente está hospitalizado, implementar de medidas de aislamiento, con pieza individual, evitar contacto con personal con cuadros infecciosos activos, lavado estricto de manos eventual uso de mascarilla y/o guantes según la realidad local, y evitar el uso de radiación ionizante en pacientes con inmunofenotipo T-B-NK+.

No existe consenso en cuanto a la necesidad de hospitalizar a todos los pacientes con IDCS y distintos centros tienen distintas recomendaciones al respecto, en el escenario nacional lo recomendable es evaluar la necesidad de hospitalizar caso a caso considerando las particularidades socioeconómicas de cada familia¹⁴.

Además de las medidas generales mencionadas anteriormente, los pacientes con IDCS deben recibir profilaxis antimicrobiana contra *Pneumocystis jirovecii*, virus Herpes simplex, hongos, BCG y VRS. Pese a que los pacientes con IDCS no tienen deficiencia de anticuerpos durante los primeros meses de vida, estos pacientes no son capaces de producir inmunoglobulinas propias y tienen indicación de tratamiento de reemplazo por el alto riesgo de infecciones (tabla 3).

En cuanto a la vacunación, es importante tener en cuenta que, si bien las vacunas inactivadas son seguras en los pacientes con IDCS, estas no llevarán a la producción de anticuerpos. Las vacunas con agentes atenuados son de alto riesgo en este grupo de pacientes y se deben considerar absolutamente contraindicadas, incluyendo la vacuna BCG¹⁵. Recientemente se ha publicado una extensa revisión sobre los riesgos de la BCG en pacientes con IDCS donde se plantea la necesidad aplazar la fecha de vacunación en general y en particular en los recién nacidos que tienen antecedentes familiares de IDCS o hermanos fallecidos precozmente con sospecha de inmunodeficiencia¹⁶. Por otra parte, en familiares de pacientes con IDCS está contraindicado el uso de vacuna polio oral y rotavirus, debido a que el virus vacuna puede excretarse y ser transmitido al paciente quien puede sufrir enfermedad por virus vaccinal. En familiares de pacientes con IDCS se recomienda la vacunación contra varicela, mientras que la vacuna trivérica no se encuentra contraindicada y debe aplicarse según el plan nacional, ya que el riesgo de contagio por virus vacuna es mínimo al compararse con el riesgo de perder el efecto rebaño y que el paciente se contagie con el agente "wild type"¹⁵.

Si bien en algunos países están disponible la terapia génica y el reemplazo enzimático que permiten el tra-

Tabla 3. Manejo inicial del paciente con Inmunodeficiencia combinada severa

Frente a la sospecha de inmunodeficiencia combinada severa

- Suspensión inmediata de la lactancia materna
- Hospitalización
- Lavado estricto de manos
- Hemoderivados irradiados, filtrados y CMV negativos
- Aislamiento pieza individual
- Evitar contacto con personas enfermas
- Uso de mascarilla y/o guantes
- Evitar radiación si inmunofenotipo T-B-NK+
- Contraindicadas vacunas a agentes atenuados
- Contraindicada en contactos vacunas rotavirus o polio oral

Frente a la confirmación diagnóstica de inmunodeficiencia combinada severa

- Mantener medidas ya instauradas
- Ponerse en contacto con centro de trasplante que corresponda
- Iniciar profilaxis

Profilaxis recomendadas en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa*

Medicamento	Dosis y vía de administración	Periodicidad
Cotrimoxazol	5 mg/kg v.o. basado en componente trimetoprim	Una vez al día, tres días a la semana
Aciclovir	20 mg/kg v.o.	c/8 h
Fluconazol	6 mg/kg v.o.	Una vez al día
Palivizumab	15 mg/kg i.m.	Una vez al mes en temporada de VRS
Inmunoglobulina	600 mg/kg e.v.	c/3-4 semanas
Isoniazida**	10 mg/kg v.o.	Una vez al día

v.o. vía oral, i.m intramuscular, e.v. endovenoso, VRS virus respiratorio sincicial. *Iniciar profilaxis al momento del diagnóstico y mantener hasta el trasplante. **En caso de haber recibido vacuna BCG.

tamiento de algunos tipos de IDCS como la deficiencia de adenosina-deaminasa, en muchos países el TPH es el único tratamiento curativo disponible para los pacientes con IDCS.

El TPH precoz cambia radicalmente el pronóstico de la enfermedad. Aquellos trasplantados antes de los 3,5 meses, sin infecciones, tienen una supervivencia a cinco años sobre el 90% en contraste, los pacientes trasplantados después de los 3.5 meses de edad y con infecciones activas al momento del TPH logran supervivencias a cinco años sólo cercanas al 50%¹⁷. La edad y la presencia de infecciones activas al momento del TPH son los factores pronósticos modificables más importantes para la supervivencia de los pacientes con IDCS y medidas para mejorar ambos han sido instauradas en muchos países; por ejemplo, posponer la vacunación BCG en los recién nacidos de alto riesgo, establecer centros de manejo multidisciplinarios y la implementación de la detección temprana de estos pacientes mediante la pesquisa neonatal.

Situación en Chile

La información epidemiológica nacional sobre IDPs es escasa y no existe a la fecha un registro nacional que permita cuantificar la magnitud de este grupo de enfermedades en nuestra población; considerando una incidencia anual de IDCS de 1:60.000, es posible inferir que en Chile nacerían entre 4-6 pacientes con IDCS por año. A la fecha, la epidemiología nacional de las IDPs ha sido explorada sólo en un estudio que utilizó los egresos hospitalarios como una aproximación a la magnitud de este problema; durante el periodo 2001 a 2011, se observó un aumento sostenido en las hospitalizaciones por IDP en nuestro país, llegando a registrarse tasas de hospitalización de hasta 4:100.000¹⁸.

En Chile se han realizado esfuerzos crecientes en pos del manejo adecuado de las IDPs en general y la IDCS en particular. Hoy en día además de centros privados, varios establecimientos públicos cuentan con citómetro de flujo y tienen capacidad de hacer sub-

poblaciones linfocitarias para el estudio inicial de la IDCS; entre estos el Hospital Luis Calvo Mackenna, el Hospital Roberto del Río y el Instituto de Salud Pública en Santiago, además de el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción. Adicionalmente, la fundación Jeffrey Modell funciona en Chile desde hace una década, al alero de esta fundación se ha ido generando una red de laboratorios con la finalidad de mejorar el diagnóstico de las IDPs: el primer centro Jeffrey Modell se estableció en Temuco, en la Universidad de la Frontera y posteriormente se agregó una sede localizada en la Universidad del Desarrollo en Santiago. Ambos centros Jeffrey Modell cuentan con la capacidad de hacer diagnóstico molecular avanzado de inmunodeficiencias. Aunque la disponibilidad de pruebas diagnósticas ha aumentado, la mayoría de los exámenes necesarios para el diagnóstico no están codificados por el fondo nacional de salud, lo cual hace que su realización sea costosa y engorrosa, retrasando el diagnóstico y el tratamiento.

Además de las dificultades de acceso a exámenes diagnósticos, en Chile los pacientes con IDPs se ven además enfrentados a la escasez de médicos con formación en inmunodeficiencias. Según la Superintendencia de Salud son 86 los especialistas en inmunología acreditados a nivel nacional¹⁹, mientras que la Comisión Nacional de Acreditación de Especialidades Médicas reporta sólo 26 inmunólogos clínicos certificados²⁰, la mayoría de ellos localizados en Santiago. Considerando el tamaño de la población chilena actual, es fácil reconocer que se trata de una especialidad con falencias a nivel nacional.

En cuanto a tratamiento, desde 1991 funciona un programa de TPH pediátrico en la Pontificia Universidad Católica de Chile en Santiago²¹. En el Hospital Luis Calvo Mackenna entre 1991 y 1998, se realizaron 4 TPH en pacientes con IDCS, sólo los dos que recibieron trasplante de donante familiar idéntico sobrevivieron a largo plazo, destaca que dos de los cuatro pacientes desarrollaron BCG diseminada siendo letal en uno de ellos²². En 1999 se estableció la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) del Hospital Luis Calvo Mackenna²³ y entre Octubre 1999 y Abril 2017, se trasplantaron 10 pacientes con IDCS de los cuales 5 están vivos a largo plazo²⁴. En el 2017 se creó además el Comité de Inmunodeficiencias Primarias del Programa Nacional Infantil de Drogas Antineoplásicas, que tiene como misión evaluar la certeza diagnóstica, sugerir la instauración de tratamientos de profilaxis y definir la indicación de trasplante en pacientes con IDPs. En Enero del 2019, el acceso a inmunoglobulinas ha sido asegurado a estos pacientes recientemente mediante la ley 20.850.

Considerando el reducido número de médicos especialistas en inmunología en nuestro país, se han

realizado múltiples esfuerzos por aumentar el conocimiento de la comunidad médica acerca de las IDPs, así como para difundir la problemática de los pacientes con IDCS. Durante los últimos cinco años se ha realizado al menos una reunión científica anual dedicada sólo a IDPs y se han realizado exposiciones del tema en múltiples hospitales, así como también en congresos de reumatología y pediatría general.

De forma paralela a la implementación de técnicas diagnósticas y a la difusión de las IDPs entre los profesionales de la salud, centros localizados tanto en Santiago como en Temuco han validado protocolos de laboratorio internacionales y desarrollado las capacidades técnicas necesarias para la implementación del tamizaje neonatal de IDCS. Hoy en día, Chile cuenta con las capacidades necesarias para diagnosticar precoz y adecuadamente a los pacientes afectados por IDCS y además cuenta con la infraestructura necesaria para ofrecer terapias curativas a estos pacientes.

Pesquisa neonatal

La IDCS es una enfermedad con historia natural conocida y mortal, no detectable clínicamente durante su etapa presintomática y que además tiene un tratamiento establecido cuyo éxito depende del diagnóstico precoz, para la cual existe un método de tamizaje rápido. La IDCS es por lo tanto, una excelente candidata para incluir en los programas de pesquisa neonatal²⁵.

El examen aceptado internacionalmente para la pesquisa de esta enfermedad se basa en la cuantificación de los denominados "T-cell receptor excision circles (TRECs)" a partir de las cartillas de Guthrie usadas en Chile para la detección de enfermedades como el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria²⁵. El uso de los TRECs para la detección de IDCS es resultado del conocimiento actual sobre el desarrollo del sistema inmune. Durante el desarrollo de los linfocitos T se producen eventos de recombinación genética aleatorios y secuenciales que permiten que el receptor de cada linfocito esté codificado por una combinación única de segmentos variable (V), de diversidad (D) y de unión (J), proceso denominado recombinación VDJ. Durante la recombinación VDJ se eliminan segmentos de DNA genómico en forma de círculos denominados TRECs; encontrándose el TREC $\delta\text{rec-}\psi\text{J}\alpha$ en un 70% de los linfocitos circulantes en sangre periférica²⁶. Una vez generados los TRECs, estos permanecen en el citoplasma de los linfocitos, no se degradan de forma espontánea y no se replican, por lo cual su concentración disminuye con cada ciclo de división celular. En consecuencia, la concentración más altas de TRECs/uL de sangre se alcanza durante el periodo de recién nacido y posteriormente disminuye a lo largo de la vida²⁵. Los TRECs contienen áreas cuya secuencia nucleotídica es

invariable y conocida, permitiendo utilizar la cuantificación del TREC $\delta\text{rec-}\psi\text{J}\alpha$ por medio de qPCR como un indicador de la producción de linfocitos T. Se ha comprobado que un número anormalmente bajo de TRECs durante el periodo neonatal detecta con alta sensibilidad a pacientes con linfopenia T, característica común a todas las formas de IDCS. La pesquisa neonatal de IDCS por medio de la cuantificación de TRECs se implementó en el año 2008 en el estado de Wisconsin, EE. UU., y desde entonces se ha expandido a casi la totalidad de los estados de ese país, la provincia de Ontario en Canadá, Noruega, Holanda, Israel y España, entre otros. De acuerdo con los reportes de los programas de pesquisa neonatal de IDCS implementados en los Estados Unidos, la cuantificación de los TRECs es un examen con una sensibilidad cercana al 100% para la detección de pacientes con IDCS y el valor predictivo positivo de los protocolos de evaluación de los pacientes con TRECs disminuidos, alcanza el 80% para la identificación de pacientes con linfopenia T. La pesquisa neonatal de IDCS no sólo identifica pacientes con esta IDP, sino que también detecta pacientes con linfopenia debido a prematuridad, delección 22q11.2, síndrome de Down, asociación CHARGE, linfopenia secundaria a tratamiento corticoesteroide durante el periodo perinatal, pérdidas de linfocitos secundarias a efusiones quílosas y linfopenia T idiopática, entre otras. A pesar de tratarse de un examen altamente sensible, la cuantificación de los TRECs tiene algunas limitaciones, ya que no detecta inmunodeficiencias combinadas en que el defecto se expresa luego de que se ha llevado a cabo la recombinación VDJ (Ej.: deficiencia de ZAP70 y MHCII), las que afortunadamente constituyen un subgrupo de baja frecuencia entre las causas genéticas de IDCS. Otra limitación de este examen es que la producción residual de linfocitos T en pacientes con síndrome de Omenn y el traspaso de linfocitos maternos durante el parto pueden conducir a falsos negativos^{6,27}.

Implicancias económicas del tamizaje neonatal de IDCS

Cuando se habla de un buen examen de tamizaje, se exige que éste detecte tempranamente una enfermedad de alta prevalencia y/o una enfermedad cuyo impacto en la salud pública del país sea significativo. Debido a la falta de información epidemiológica sobre IDCS en Chile, no es posible evaluar con certeza la carga que esta enfermedad representa para la población ni para el sistema de salud nacional; sin embargo, la muerte de lactantes en el primer año de vida medidos en términos de años de vida saludable perdidos y mortalidad infantil, son sin duda relevantes en dentro de la realidad sanitaria y objetivos sanitarios nacionales.

Por otra parte, cada recién nacido no diagnosticado

representa un gran gasto para el sistema ya que se trata de hospitalizaciones prolongadas, frecuentemente en unidades de paciente crítico, en las que es necesario utilizar antibióticos de amplio espectro, antivirales y antifúngicos por períodos prolongados sin necesariamente lograr controlar el o los microorganismos que afectan al paciente. El tratamiento de las complicaciones infecciosas de los pacientes con IDCS no trasplantados significa un consumo de recursos elevado y que puede resultar incluso fútil ya que algunos pacientes fallecen a pesar de la instauración de estos tratamientos. Para evaluar la costo efectividad del tamizaje neonatal de IDCS, la Jeffrey Modell Foundation realizó una evaluación del impacto económico de la implementación del tamizaje de IDCS²⁸ basándose en el supuesto de una tasa de natalidad de 100.000 RN vivos por año, una incidencia de IDCS de 1:33.000 y un costo por examen de USD \$4.25. Bajo estos supuestos, la implementación del tamizaje de IDCS permite disminuir los costos en salud asociados a esta enfermedad desde USD 6.000.000 a USD 1.385.000, lo que corresponde a realizar el examen a 100.000 recién nacidos para detectar y tratar oportunamente a 3 pacientes con IDCS versus los costos derivados de detectar tardíamente a los 3 pacientes y tratar todas las complicaciones derivadas de la etapa sintomática de la enfermedad. Un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en los Estados Unidos demostró que el tratamiento precoz de los pacientes con IDCS (< 3,5 meses), comparado con el tratamiento tardío ($\geq 3,5$ meses) generaba ahorros significativos para los centros involucrados: los costos promedios del tratamiento tardío fueron cuatro veces más altos (USD 1,43 millones vs USD 365.785), los costos por estadías en unidades de intensivo fueron cinco veces más altos (USD 359.252 vs USD 66.379) y los costos derivados de procedimientos quirúrgicos/anestésicos fueron cuatro veces más elevados (USD 57.105 vs USD 15.885)²⁹. Análisis de costo efectividad realizados en países europeos también han avalado que la implementación del tamizaje neonatal de IDCS genera ahorros para el sistema de salud, reportándose que la detección precoz de IDCS por medio de cuantificación de TRECs podría reducir los costos derivados del tratamiento en € 50.000-100.000 por caso³⁰. Es así que la implementación de un programa de tamizaje neonatal de IDCS, pese a ser una enfermedad de baja frecuencia, tiene la potencialidad de disminuir de forma significativa los costos en salud derivados del diagnóstico y tratamiento tardío de un pequeño número de pacientes.

Conclusiones

La IDCS es una de las formas más graves de IDP debido a que es 100% mortal durante los dos primeros años de vida en los pacientes que no son diagnosticados

y tratados de forma oportuna. Se estima que al año nacen entre 4-6 pacientes con IDCS en Chile. Actualmente se dispone en el país de los medios necesarios para el diagnóstico citométrico y el tratamiento adecuado de los pacientes con IDCS, pero el diagnóstico tardío y las complicaciones asociadas hacen que el pronóstico de estos pacientes sea significativamente inferior al

reportado internacionalmente. La implementación de un programa de tamizaje neonatal en Chile cambiaría drásticamente la historia de esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-1205.e78.
- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol* 2013;33(1):1-7.
- Primary immunodeficiency diseases in america: 2007 the third national survey of patients. The National Patient Organization Dedicated to Advocacy, Education and Research for Primary Immunodeficiency Diseases. 2009. Available from: <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Primary-Immunodeficiency-Diseases-in-America-2007The-Third-National-Survey-of-Patients.pdf>.
- Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Prim* 2015;1:15061.
- Dorsey MJ, Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39(1):1-11.
- Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, Routes JM. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clin Epidemiol* 2013;5:363-9.
- 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* 2013;132(1):140-150.e7.
- Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol* 2012;32(1):82-8.
- 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* 2014;34(3):289-303.
- 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* 2014;133(4):1092-8.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38(1):129-43.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):S182-94.
- McWilliams LM, Dell Railey M, Buckley RH. Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for All Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(4):585-91.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child* 2015;100(7):667-72.
- Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):961-6.
- Sotomayor FC, Palma BJ. Vacunación BCG e inmunodeficiencias primarias: ¿es momento de un cambio? *Rev Chil Pediatr* Forthcoming 2019;90(6).
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371(5):434-46.
- Poli C, Hoyos-Bachilloglu R, Borzutzky A. Primary immunodeficiencies in Chile evaluated through ICD-10 coded hospital admissions. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45(1):33-9.
- Superintendencia de Salud. Registro Nacional de Prestadores Individuales [Internet]. [citado el 10 de junio de 2019]; Available from: <http://webhosting.superdesalud.gob.cl/bases/prestadoresindividuales.nsf/buscar?openForm>
- Corporación Nacional de Certificación de Especialidades Médicas [Internet]. [citado el 10 de junio de 2019]; Available from: http://www.conacem.cl/busqueda_especialista.asp?page=2&consulta=
- Barriga C. F, Baeza B. R, Pereira G. J, Besa D. P, Caldumbide S. I, Medel F. M. Trasplante de médula ósea en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr* 1999;70(3):194-200.
- González M. B, King D. A, Dal Borgo A. P. Trasplante de médula ósea en pacientes portadores de inmunodeficiencias severas combinadas. *Rev Chil Pediatr* 2000;71(1):32-40.
- Palma J, Mosso C, Paris C, et al. Establishment of a pediatric HSCT program in a public hospital in Chile. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(7):803-10.
- Palma J. Comunicación Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Trasplante en pacientes con IDP. I Curso Internacional de Diagnóstico de Inmunodeficiencias Primarias. Temuco, Chile. 2017.
- Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol* 2015;39(3):194-205.
- Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998;396(6712):690-5.
- Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35(4):671-94.
- Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res* 2016;64(3):736-53.
- Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, et al. Fiscal Implications of Newborn Screening in the Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):697-702.
- Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1589-93.