



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS DE POSGRADO

**DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE LA INMUNODEFICIENCIA
COMBINADA GRAVE (SCID) A TRAVÉS DEL TAMÍZ NEONATAL**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. FRANCISCO ALBERTO CONTRERAS VERDUZCO

TUTORA

DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA

México, Distrito Federal, Septiembre 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

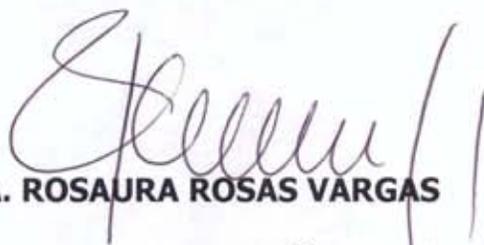
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

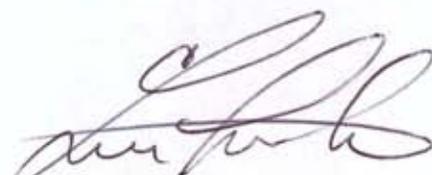
TITULO DE LA TESIS

**DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE LA
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE
(SCID) A TRAVÉS DEL TAMÍZ NEONATAL**



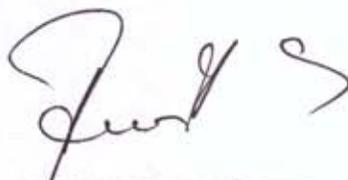
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



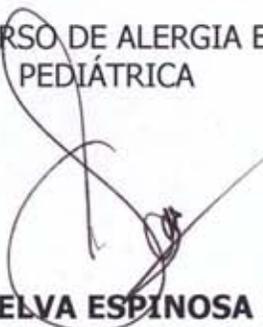
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA

JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA



DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA

TUTOR DE TESIS

DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (SCID) A TRAVÉS DEL TAMIZ NEONATAL.

Contreras-Verduzco F.A.¹; Morales-Vázquez A.²; Medina-Torres E.A.³; Espinosa-Padilla S.E.⁴.

¹Dr. Francisco Alberto Contreras Verduzco
Pediatra
Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

²Dra. Adriana Morales Vázquez
Alergóloga e Inmunóloga Clínica Pediatra
Hospital Ángeles, Xalapa Veracruz, México

³M. en C. Edgar Alejandro Medina Torres
Adscrito a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias
Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

⁴Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Jefe de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias
Instituto Nacional de Pediatría. México D.F.

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs), son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que afectan uno o más componentes del sistema inmune. Son más comunes de lo que se creía y tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de hallazgos de laboratorio. Las IDPs se clasifican de acuerdo al componente del sistema inmune que se encuentra afectado. 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. Se estima que la SCID tiene una incidencia de 1 caso por cada 50,000 a 100,000 nacidos vivos a nivel mundial, aunque gracias a nuevos métodos de detección se puede estimar que puede ser hasta 1 caso por cada 33,000 nacidos vivos. En México se desconoce su prevalencia e incidencia así como los costos que genera la atención de esta inmunodeficiencia.

Durante la maduración de los linfocitos T se generan fragmentos de ácido desoxiribonucleico (ADN), que se denominan TRECs (siglas en inglés de círculos de escisión del receptor de células T), los cuales son subproductos del rearrreglo de los genes del receptor de los linfocitos T en desarrollo y estos pueden ser detectados mediante el análisis del ADN, de los linfocitos de sangre periférica y a través de gotas de sangre seca en las tarjetas de Guthrie. La técnica utilizada es una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Hasta la fecha, la cuantificación de los TRECs ha sido el mejor método probado para la identificación de pacientes con SCID que tienen linfopenia de células T.

En México la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias del Instituto Nacional de Pediatría está implementando el método de diagnóstico de SCID a través de la detección de TRECs en tamiz neonatal para niños mexicanos. El objetivo principal del tamiz neonatal es identificar los recién nacidos presintomáticos con SCID para dar la oportunidad de ser atendido en servicios especializados realizando un diagnóstico y tratamiento oportunos, evitando así las infecciones, complicaciones, secuelas y muertes que genera dicha inmunodeficiencia.

Palabras clave: Inmunodeficiencia combinada grave (SCID), inmunodeficiencia primaria (IDP), Linfocito T (LT), círculos de escisión del receptor de células T (TRECs), linfopenia, tamiz neonatal.

ABSTRACT

Primary immunodeficiency Diseases (PIDs) are a heterogeneous group of genetic diseases that affect one or more components of the immune system. They are more common than previously thought and have a wide spectrum of clinical manifestations and laboratory findings. The PIDs are classified according to the component of the immune system affected. 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. SCID is estimated to have an incidence of 1 case in 50,000 to 100,000 live births worldwide, but thanks to new methods of detection can be up to 1 case in 33,000 live births. In Mexico the prevalence and incidence as well as the costs that the attention of this immunodeficiency represents are unknown.

During maturation of T lymphocytes fragments of deoxyribonucleic acid (DNA), called TRECs (T cell receptor excision circles), are generated. These are by-products of the rearrangement of the receptor genes of the developing lymphocytes T and can be detected by DNA analysis of peripheral blood lymphocytes through dried blood spots on Guthrie card. The technique used is a polymerase chain reaction (PCR) in real time. To date, the quantification of TRECs has been the best test to identify patients with SCID who have T cell lymphopenia.

In Mexico, the Research Unit in Primary Immunodeficiencies of the National Institute of Pediatrics is implementing the method of diagnosis of SCID through the detection of TRECs in neonatal screening for Mexican children. The main goal of newborn screening is to identify presymptomatic infants with SCID to give them the opportunity to receive treatment in specialized services making a diagnosis and treatment, preventing infection, complications, sequela and deaths caused by such immunodeficiency.

Keywords: Severe combined immunodeficiency (SCID), primary immunodeficiency (PID), Lymphocyte T (LT), T cell receptor excision circles T (TRECs), lymphopenia, neonatal screening.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS.

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs), son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que afectan uno o más componentes del sistema inmune. Son más comunes de lo que se creía y tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de hallazgos de laboratorio.¹ Actualmente se han identificado más de 200 genes involucrados en más de 150 diferentes formas de IDPs,² las cuales cursan con un incremento en la susceptibilidad a infecciones que se presentan principalmente en la infancia; y algunas de ellas son relativamente comunes.¹

Las IDPs se clasifican de acuerdo al componente del sistema inmune que se encuentra afectado. La Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS por sus siglas en inglés) cada dos años hace una revisión de todos los defectos genéticos identificados hasta la fecha que originan una IDP; la última revisión se realizó del 19 al 21 de abril del 2013 en la Ciudad de Nueva York.³ Esta clasificación proporciona un marco de referencia para el enfoque diagnóstico de los pacientes. La IUIS clasifica las IDPs en 9 grupos principales.

1. Inmunodeficiencias combinadas
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindromáticas o asociadas
3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades por disregulación inmune
5. Defectos congénitos en el número y/o función de los fagocitos
6. Defectos en la inmunidad innata
7. Síndromes autoinflamatorios
8. Deficiencias del sistema del complemento
9. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias combinadas graves, dentro del primer grupo de la clasificación, 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.⁴

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

De entre las inmunodeficiencias combinadas (cuadro 1), las inmunodeficiencias conocidas como combinadas graves, SCID por sus siglas en inglés (*Severe Combined Immunodeficiency*), se caracterizan por linfopenia de células T, con o sin deficiencia de células B y algunas ocasiones también deficiencias de células NK, y los pacientes son susceptibles a infecciones causadas por toda clase de microorganismos.⁵

La primera descripción de un niño con SCID fue hecha en 1950 por Glanzmann y Riniker⁶ y 18 años más tarde se logró el primer TCPH exitoso, restableciendo la función inmune en un paciente con SCID.⁷

INCIDENCIA

Es difícil establecer la incidencia de este tipo de padecimientos en el mundo. Aunque se están haciendo intentos para tener registros confiables.

Se estima que la SCID tiene una incidencia de 1 caso por cada 50000 a 100000 nacidos vivos a nivel mundial.⁸⁻¹¹ Sin embargo, no existen estudios prospectivos adecuados que permitan establecer la incidencia real y estas estimaciones están basadas en reportes que se han elaborado para los registros de diferentes centros de investigación. Este hecho tiene como consecuencia que los datos reportados puedan variar y el error estimado de estos estudios sugiere que la incidencia podría ser tan alta como en el caso de Suiza que reporta 24.3 casos por 1,000,000 de nacidos vivos.¹² Se estima que en Estados Unidos de Norteamérica se presentan 100 casos nuevos anualmente.¹³

En México se desconoce la prevalencia de esta enfermedad, sin embargo en el registro de inmunodeficiencias primarias del Instituto Nacional de Pediatría (INP) se tienen 56 casos registrados desde 1970 a 2013 (Datos sin publicar, registro de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del INP). Actualmente los pacientes con IDP son registrados en una base de datos dentro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias primarias (LASID) por lo que en un futuro podremos tener mejores estimaciones de la prevalencia e incidencia de la enfermedad en nuestro país y América Latina.

Cuadro 1. Inmunodeficiencias combinadas graves

Enfermedad	Linfocitos T circulantes	Linfocitos B circulantes	Inmunoglobulinas	Presentaciones asociadas	Herencia	Defecto genético / probable patogénesis
1 T B⁺ Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)						
a) Deficiencia de cadena γ c	↓↓↓	nl o ↓	↓	↓↓↓ NK, algunos casos pueden presentarse con células T y/o NK ↓ o nl,	LX	Defecto en la cadena y de los receptores para IL-2, -4, -7, -9, -15 y -21.
b) Deficiencia de JAK3	↓↓↓	nl o ↓	↓	↓↓↓ NK	AR	Defecto en la activación de cinasa Janus 3
c) Deficiencia de IL-7R α	↓↓↓	nl o ↓	↓	NK nl	AR	Defecto en la cadena α del receptor de IL-7
d) Deficiencia de CD45*	↓↓↓	Nl	↓	Ty6 nl	AR	Defecto en CD45
e) Deficiencia de CD3 δ	↓↓↓	Nl	↓	Células NK nl sin linfocitos Ty6	AR	Defecto en la cadena CD3 δ del TCR
f) Deficiencia de CD3 ϵ *	↓↓↓	Nl	↓	Células NK nl sin linfocitos Ty6	AR	Defecto en la cadena CD3 ϵ del TCR
g) Deficiencia de CD3 ζ *	↓↓↓	Nl	↓	Células NK nl sin linfocitos Ty6	AR	Defecto en la cadena CD3 ζ del TCR
h) Deficiencia de Coronin-1A*	↓↓↓	Nl	↓	Timo detectable EBV asociado a linfoproliferación de células B	AR	Egreso defectuoso del timo y defectos en la movilidad de las células T
2 T B⁻ Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)						
(i) Defectos en la recombinación del ADN						
a) Deficiencia de RAG 1	↓↓↓	↓↓↓	↓		AR	Recombinación VDJ alterada; defecto en el gen de activación de la recombinasa (RAG)1
b) Deficiencia de RAG 2	↓↓↓	↓↓↓	↓		AR	Recombinación VDJ alterada; defecto en el gen de activación de la recombinasa (RAG)2
c) Deficiencia de DCLRE1C (Artemis)	↓↓↓	↓↓↓	↓	Sensibilidad a la radiación	AR	Recombinación VDJ alterada; defecto de la nucleasa Artemis
d) Deficiencia de DNA-PKcs*	↓↓↓	↓↓↓	↓	Sensibilidad a la radiación, microcefalia y alteraciones del desarrollo	AR	Recombinación VDJ alterada; defecto de la protein-quinasa activada por ADN
(ii) Disgenesia reticular, Deficiencia de AK2	↓↓↓	↓ o nl	↓	Granulocitopenia y sordera	AR	Defecto en la maduración de las células linfoides y mieloides (defecto en las células madre), defecto en la adenilato cinasa 2 de las mitocondrias
(iii) Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	Ausentes desde el nacimiento o disminución progresiva	Ausentes desde el nacimiento o disminución progresiva	Disminución progresiva	Disminución de células NK, con erupción en las uniones costocentrales, alteraciones neurológicas, auditivas, pulmonares y hepáticas. La deficiencia parcial de ADA puede dar lugar a la presentación tardía o más leve	AR	Ausencia de actividad de ADA; elevados metabolitos linfotóxicos (dATP, S-adenosilhomocisteína)

Abreviaciones:

nl = normal, ↓ = disminuidos, ↓↓↓ = marcadamente disminuidos, XL herencia ligada al cromosoma X, AR herencia autosómica recesiva; AD herencia autosómica dominante, SCID inmunodeficiencia combinada grave, VEB Virus de Epstein Barr, Ca++ calcio, MHC complejo mayor de histocompatibilidad.

* Diez o menos casos no relacionados en la literatura.

ETIOLOGÍA

Las diferentes formas de SCID son causadas por mutaciones en los genes que participan en el desarrollo y la función de los linfocitos. Estos incluyen genes del 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.¹⁴

FISIOPATOLOGÍA

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 fisiopatología de esta enfermedad.¹

CUADRO CLÍNICO

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* 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.¹⁵

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.¹ Figura 1.

La muerte de estos niños es 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,^{13,16} así como por el retraso en el crecimiento y la falta de atención médica especializada.^{8, 17.}

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



DIAGNÓSTICO

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.¹⁸ 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 nacimiento.¹⁹

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 TCPH, terapia génica o bien ofrecer reemplazo enzimático (en el caso de deficiencia de ADA).²⁰

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. En México, de acuerdo al sistema automatizado de egresos hospitalarios (SAEH) en el periodo comprendido de 2000 a 2010, la SCID representó el 8% de los egresos hospitalarios de todas las IDPs reportadas y la estancia hospitalaria de los pacientes con SCID fue de hasta de 27 semanas, pero los costos por la atención médica se desconocen.²¹ En 2007 la Jeffrey Modell Foundation realizó dentro en los Estados Unidos una estimación de los gastos en pacientes con SCID, los cuales ascienden hasta 1,000,000 dólares americanos al año por paciente.²²

TRATAMIENTO

Ante la mínima sospecha de SCID, se debe iniciar inmediatamente una adecuada profilaxis con antibiótico y antimicótico, así como tratar cuadros agudos de infecciones. Además se debe mantener aislado en un ambiente estéril al paciente. La sospecha de SCID siempre será una emergencia pediátrica y se debe priorizar un tratamiento rápido y adecuado en centros especializados que puedan ofrecer un tratamiento definitivo. La preparación para un TCPH deberá iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de SCID. Cuando un paciente es diagnosticado con SCID, la terapia de reconstitución inmune como el TCPH, reemplazo enzimático o la terapia génica, corrige el defecto inmune y permite al paciente llevar una vida larga y saludable.^{23, 24} El pronóstico de éxito en el TCPH tiene una supervivencia de 95% si los pacientes son diagnosticados oportunamente y trasplantados antes de los 3.5 meses de edad.²⁵⁻²⁸

TAMIZ NEONATAL

El tamiz neonatal tiene un papel cada vez más importante en Salud Pública y en la pediatría preventiva. El programa de tamiz neonatal tiene como objetivo detectar pacientes con trastornos metabólicos y genéticos de entre todos los recién nacidos de la población mexicana, con la finalidad de brindarles un tratamiento oportuno y evitar y/o disminuir la morbimortalidad que ocasiona la enfermedad que los afecta.^{29, 30.}

Fue el Dr. Robert Guthrie quién inició el tamiz neonatal para la detección de la fenilcetonuria en Estados Unidos en 1962.³¹

En varios países se realiza rutinariamente el tamiz neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y otros desórdenes metabólicos. El objetivo es identificar tempranamente la enfermedad y brindar un tratamiento oportuno para minimizar la morbimortalidad.¹⁷

La SCID reúne criterios para ser considerada dentro de los programas universales de tamiz neonatal,¹⁰ dado que:

1. Es mortal durante la infancia sin la reconstitución del sistema inmune
2. Los pacientes cursan asintomáticos durante un breve periodo posterior al nacimiento
3. Se dispone de tratamientos efectivos
4. La intervención precoz cambia el pronóstico de los pacientes
5. La prueba de tamiz puede detectar INMUNODEFICIENCIAS GRAVES

Al menos cuatro diferentes métodos³³ de tamizaje neonatal han sido propuestos para la detección de SCID:

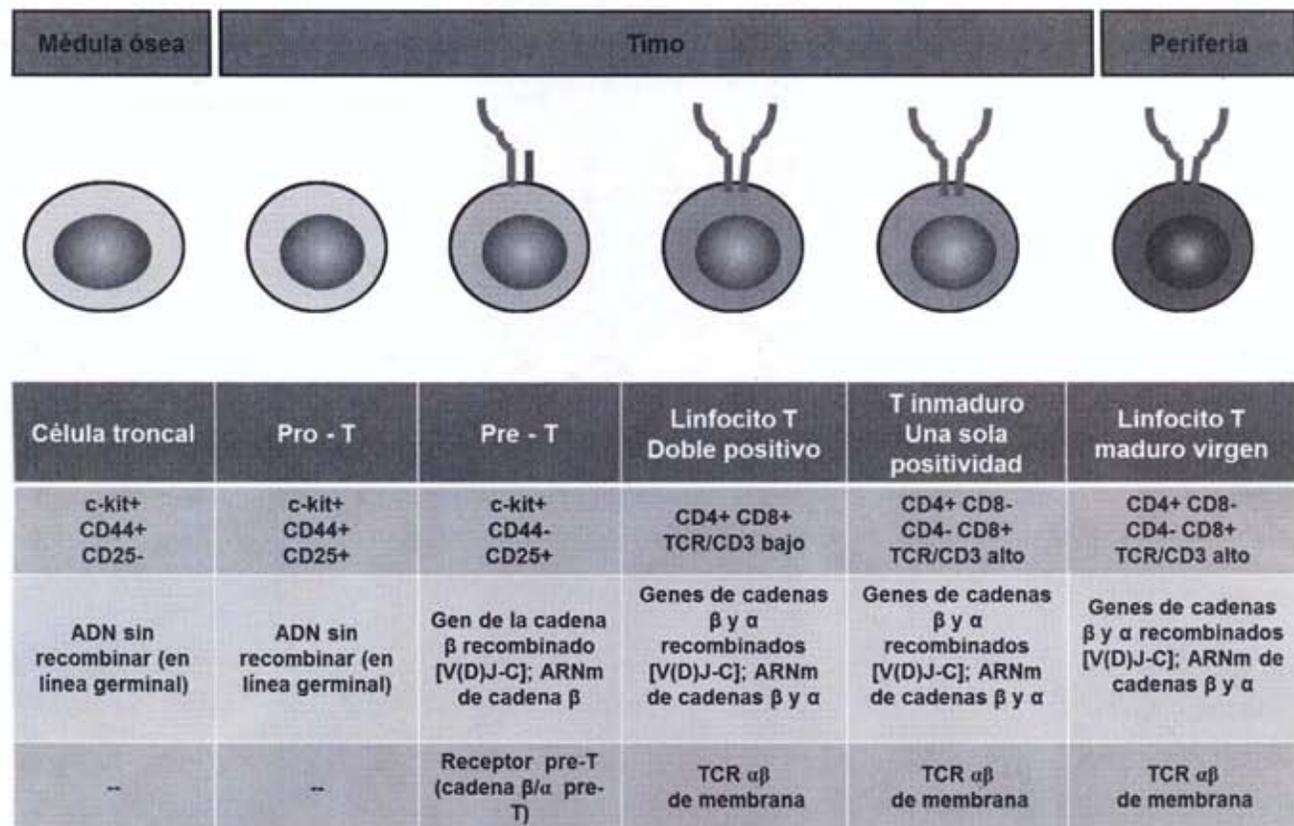
1. Cuenta de linfocitos totales
2. Niveles de IL-7
3. Identificar la diferentes mutaciones encontradas de los linfocitos T
4. Cuantificación de TRECs (Círculos de Excisión del Receptor de T)

Los biomarcadores que tienen mayor éxito en el tamiz neonatal necesitan ser muy sensibles aunque no completamente específicos. De esta forma se evita perder casos que tengan la enfermedad. Al analizar los métodos propuestos, el mejor estudio de tamizaje resulta hasta hoy ser la cuantificación de TREC's.³³

CÍRCULOS DE EXCISIÓN DEL RECEPTOR DEL LINFOCITO T (TREC's)

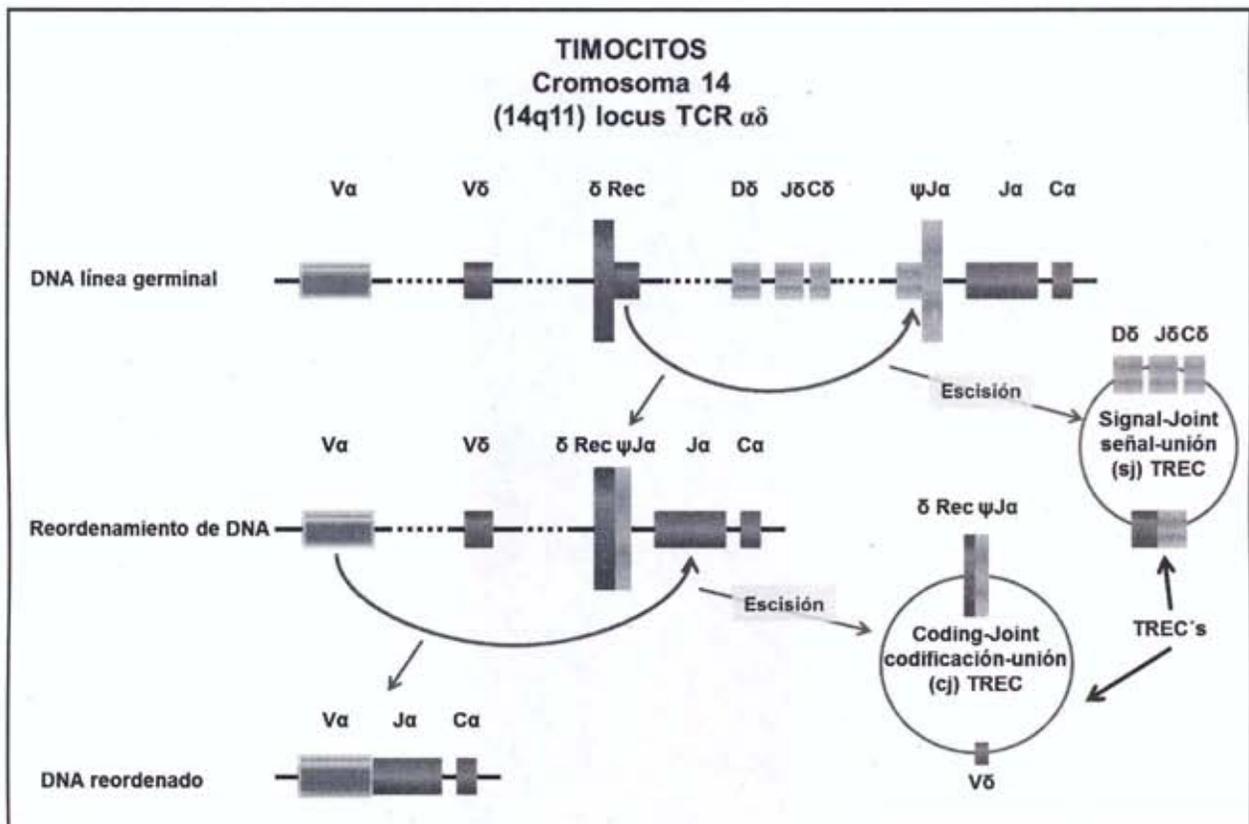
El timo y la médula ósea son los sitios anatómicos de generación de linfocitos T y B a partir de precursores genéticos no diferenciados. Fisiológicamente la maduración de linfocito T en el timo progresa hacia diferentes estados que son definidos fenotípicamente por la expresión del receptor de linfocito T (TCR) y los receptores CD4 y CD8. La maduración de los linfocitos T a partir de progenitores comprometidos implica el reordenamiento secuencial y expresión de genes del TCR, la proliferación celular, la selección inducida por el antígeno y el compromiso en subgrupos con un fenotipo y función distintos.³⁴ Figura 2.

Figura 2. Estadios de maduración del linfocito T.



Durante este proceso de rearrreglo se generan pequeñas piezas de ADN episomal las cuales son conocidos como "TRECs" (TRECs por sus siglas en inglés: *T-cell receptor gene excision circles*).³² Los TRECs son estables y no se replican en la división celular por lo que se diluyen en cada replicación, no se degradan fácilmente y son casi exclusivamente de origen tímico. Figura 3. Aproximadamente 70% de las células que se diferencian en el timo contienen TRECs.

Figura 3. TRECs por sus siglas en inglés (T cell Receptor Excision Circles) son círculos de DNA episomal producidos en los linfocitos T que migran del timo, por rearrreglos escisionales de los genes del receptor de las células T; estos son estables y no se duplican durante la mitosis.



Entonces los círculos de escisión del receptor de T, son subproductos del rearrreglo de los genes del receptor de los linfocitos T en desarrollo y estos pueden ser detectados mediante el análisis del ácido desoxiribonucleico (ADN), de los linfocitos de sangre periférica y a través de gotas de sangre seca en las tarjetas de Guthrie. La técnica utilizada es una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.^{11,13,16-18} Hasta la fecha, la cuantificación de los TRECs ha sido el mejor método probado para la identificación de pacientes con SCID que tienen linfopenia de células T, de entre los métodos sugeridos por diferentes investigadores.^{13,32,33}

DIAGNÓSTICO DE SCID A TRAVÉS DEL TAMIZ NEONATAL

En el 2010 la cuantificación de los niveles de TRECs surge como una prueba económica, sensible y específica para el tamizaje de la SCID. Esta prueba ha sido aceptada en 16 estados de los Estados Unidos (EE. UU.) como una herramienta precisa y no invasiva para la detección de linfopenias de células T. Wisconsin fue el primer estado que implementó formalmente la cuantificación de TRECs para la detección neonatal de la SCID y su programa ha sido hasta el momento el más longevo (casi 5 años a la fecha).³⁵ Del 2010 al 2012 más de 6 millones de recién nacidos vivos se han tamizado para SCID en EE. UU. Las inmunodeficiencias combinadas graves que se han identificado a través del tamiz en EE. UU. son:

- IL2-R
- JAK3
- IL7-R
- CD45
- RAG1
- RAG2
- ARTEMIS
- ADA
- CD3
- CD8

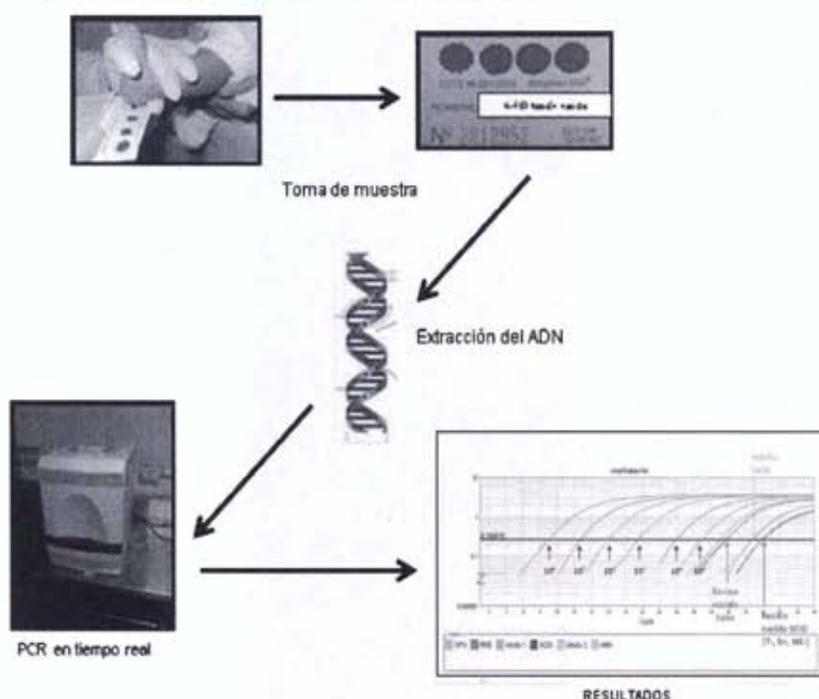
La incidencia actual para la SCID reportada según el tamizaje en 4 estados de los EE.UU. es 1:33,000; sin embargo existen otros padecimientos con cuentas de TRECs anormales que se han detectado a través del tamizaje para SCID. Estos desordenes incluyen síndrome de Jacobsen, trisomía 18, trisomía 21, espectro Di George, quilotórax, hipoplasia pulmonar, enfermedad neuromuscular degenerativa, anomalías cardíacas y otras anomalías congénitas.³⁵

En países con alto índice de consanguinidad, estos padecimientos pueden llegar a ser tan frecuentes como otras enfermedades hereditarias tales como el hipotiroidismo congénito, la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa o la fenilcetonuria.³⁵

De acuerdo con los resultados reportados actualmente, los pacientes con SCID, quienes presentan una producción disminuída o prácticamente ausente de linfocitos T, tienen un número muy bajo (< 25) o indetectable de TREC's; a diferencia de los recién nacidos sanos, quienes tienen un número mayor de TREC's ^{8,10,11,13,18}

En México, en la unidad de investigación en inmunodeficiencias (UIID) del Instituto Nacional de Pediatría se ha implementado la técnica de PCR en tiempo real para la cuantificación de TREC's a través de gotas de sangre seca en tarjetas de Guthrie en un estudio piloto. Figura 4. Hasta mayo del 2014 se han analizado 1,161 muestras de niños sanos con una media de 388 TREC's/μL y tres muestras de pacientes con datos clínicos de SCID cuyos valores de TREC's fueron 0, 2 y 7 TREC's/μL.

Figura 4. Esquema general del proceso para obtención de TRECs



Como se ha mencionado en esta revisión, la implementación del tamiz neonatal para SCID brindará a los pacientes la oportunidad de recibir tratamiento definitivo a la brevedad posible, antes de que inicien con manifestaciones clínicas, lo que mejorará la sobrevida notablemente. Además de aportar datos más fidedignos para acercarnos a la incidencia real de la SCID.^{16,22}

CONCLUSIONES

-La detección oportuna de la SCID incide directamente en el tratamiento y sobrevida de los pacientes con esta entidad.

-La incidencia no es tan rara como pareciera

-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, evitando la presencia de infecciones severas, hospitalizaciones prolongadas y enormes gastos económicos no cuantificados aún

-Se está optimizando el método para conocer los valores de corte de TREC's en niños sanos mexicanos

-¿Cuántos niños morirán sin ser diagnosticados hasta antes de que un tamizaje para SCID sea establecido en nuestro país?

BIBLIOGRAFIA

1. Rezaei N, Bonilla F, Sullivan K, Vries E, Orange J. An introduction to primary immunodeficiency disease. En Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L Eds. Primary immunodeficiency disease. España: Springer, 2008: 1-38
2. Geha R, Notarangelo L, Casanova J-L, Chapel H, Conley M, Fischer A *et al.* Primary immunodeficiency disease: An update from the International Union of Immunological Societies primary immunodeficiency diseases classification committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
3. Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Jean-Laurent Casanova, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.*, 2014; Vol. 5, 162: 1-33.
4. Puck Jennifer M. The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec; 1246:108-117.
5. Roifman CM, Somech R, Kavadas F, Pires L, Nahum A, Dalal I, Grunebaum E. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jul;130(1):177-83.
6. Glanzmann E, Riniker P: Essential lymphocytopenia; new clinical aspect of infant pathology. *Ann Paediatr* 1950: 175 (1-2), 1-32.
7. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366-9.
8. Chan Kee, Puck Jennifer M. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:391-8.
9. Fischer Alain and Notarangelo Luigi. Combined Immunodeficiencies. In Stiehm *Immunologic Disorders in Infants and Children.* 5th ed. Elsevier Saunders 2004 pp:447-479.
10. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML, Spira TJ, McDougal JS, Vogt RF Jr, Hannon WH, Kalman LV, Chen B, Mattson M, Baker TG, Khoury M. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep.* 2004 Jan 16;53(RR-1):1-29.

11. McGhee Sean A. et al. Potencial costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2005;147:603-8
12. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988; 8:479-85.
13. Puck JM. Severe combined immunodeficiency: new advances in diagnosis and treatment. *Immunol Res* 2007 38:64-67.
14. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T, Ehl S. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2011 Oct;141(1):73-82.
15. Le Deist F; Moshous D; Howe S; Nahum A; Kavadas P; Lavine E; Roifman C; Fischer A. PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES. Rezaei N; Aghamohammadi A; Notarangelo L. Ed. Springer. 2008. capítulo 2: Combined T and B cell immunodeficiencies pp: 39-95.
16. Puck JM. The SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: Steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:760-8.
17. Huang H and Manton KG. Newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID): A review. *Frontiers in Bioscience* 2005; 10: 1024-1039.
18. Puck Jennifer M. Neonatal screening for severe combined immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007 7:522–527.
19. Cossu F. Genetics of SCID. *Italian Journal of Pediatrics* 2010.15;36:76
20. Dvorak CC, Cowan MJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 119-126.
21. Sistema Automatizado de Egresos Hospitalarios (SAEH); Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS); Secretaria de Salud. Disponible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/egresoshospitalarios/basesdedatoseh.html>
22. Jeffrey Modell Foundation. Economic Impact Study Comparing Undiagnosed and Diagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies April 2007.
23. Chan B, Wara D, Bastian J, Hershfield MS, Bohnsack J, Azen CG, Parkman R, Weinberg K, Kohn DB. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol* 2005;117:133–143.

24. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, Myers LA, Ward FE. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508–516.
25. 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* 2002;99:872–878.
26. Sarzotti-Kelsoe M, Win CM, Parrott RE, Cooney M, Moser BK, Roberts JL, Sempowski GD, Buckley RH. Thymic output, T-cell diversity, and T-cell function in long-term human SCID chimeras. *Blood* 2009;114:1445–1453.
27. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, Mahlaoui N, Debre M, Casanova JL, Dal Cortivo L, Madec Y, Hacein-Bey-Abina S, de Saint Basile G, de Villartay JP, Blanche S, Cavazzana-Calvo M, Fischer A. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood* 2009;113:4114–4124.
28. Patel NC, Chinen J, Rosenblatt HM, Hanson IC, Krance RA, Paul ME, Abramson SL, Noroski LM, Davis CM, Seeborg FO, Foster SB, Leung KS, Brown BS, Ritz J, Shearer WT. Outcomes of patients with severe combined immunodeficiency treated with hematopoietic stem cell transplantation with and without preconditioning. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1062–1069.
29. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Tamiz Neonatal Detección y tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito. Lineamiento Técnico Secretaria de Salud 2007.
30. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 1998; 55: 313-315
31. Levy HL. Newborn Screening. *Pediatric Annals* 2003; 32: 505-8
32. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, Cogley MF, Litsheim TJ, Katcher ML, Routes JM. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):522-7.
33. Puck Jennifer M. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: The winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:607-16.

34. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. y Pillai, S. (2012) Desarrollo del linfocito y reordenamiento del gen del receptor para el antígeno. En *Inmunología celular y molecular*. Pp 173-202. Barcelona. Ed. Elsevier
35. Vicki Modell, Megan Knaus, Fred Modell. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res* 2014