



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

PRESENTA
MARIANA CARMONA BARRÓN

TUTOR DE TESIS
DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA

CD.MX.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**"INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



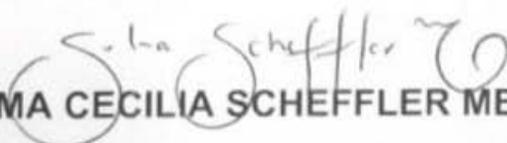
DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN
EDUCATIVA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE PRE Y POSTGRADO



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA



DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA
TUTORA DE TESIS



DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA
CO-TUTORA DE TESIS

INDICE

1. Resumen	4
2. Antecedentes	6
4. Objetivo y Métodos.....	15
6. Resultados	16
7. Discusión.....	18
8. Conclusión.....	20
9. Bibliografía.....	21

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias representan un grupo de enfermedades en las cuales existen defectos en el sistema inmunitario con distintos tipos de manifestaciones, dentro de estas la inmunodeficiencia combinada severa (siglas en inglés Severe Combined Immunodeficiency, SCID), donde existe una falta de respuesta protectora por parte de los linfocitos T, B y NK, ocasionando una susceptibilidad a infecciones por distintos patógenos los cuales no pueden ser manejados o controlados. La demora en el diagnóstico y el tratamiento puede provocar la muerte a edades tempranas, así como generar costos elevados, secundario a estancias hospitalarias prolongadas, ingresos a las unidades de cuidados intensivos, manejo de comorbilidades y/o complicaciones secundarias. La muerte relacionada a infección típicamente ocurre entre el primer y segundo año de edad en ausencia de tratamiento. Por tanto, estos trastornos representan verdaderas emergencias pediátricas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La SCID es una enfermedad grave, representa una verdadera emergencia pediátrica, sin embargo, en el Instituto Nacional de Pediatría no se han descrito hasta el momento las características clínicas, estudios de laboratorios, así como tratamiento establecido y pronóstico de estos pacientes; por lo que consideramos importante esta descripción en los pacientes de nuestra institución siendo un centro de referencia de inmunodeficiencias a nivel nacional.

JUSTIFICACIÓN

LA SCID es una inmunodeficiencia primaria, considerada dentro de las más graves de las reportadas en la literatura, no se cuenta con un reporte hasta el momento de la población de pacientes con este diagnóstico en el Instituto Nacional de Pediatría, por lo que, ante la importancia de la enfermedad, así como su diagnóstico y tratamiento oportunos consideramos importante la descripción de estos pacientes como población pediátrica mexicana, con el fin de mejorar la estrategias diagnósticas mediante el conocimiento de las características clínicas presentadas en la población mexicana con esta enfermedad.

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Expedientes de pacientes pediátricos que hayan sido diagnosticados con Inmunodeficiencia Combinada Severa en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al 2016 vistos en consulta externa y hospitalización.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para revisar los resultados de variables numéricas se mostrarán: promedio y desviación estándar o medianas con máximos y mínimos.

Las variables categóricas se reportarán como frecuencias y porcentajes.

ANTECEDENTES

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

La inmunodeficiencia combinada severa (SCID) es un síndrome clínico e inmunológico que surge de una variedad de defectos genéticos que conducen a una ausencia de desarrollo y función de los linfocitos, cuyo diagnóstico constituye una emergencia pediátrica.¹ Los niños afectados tienen una susceptibilidad extrema a las infecciones, que son casi siempre fatales en el primer año de vida sin tratamiento.² Los avances continuos en la comprensión de las bases moleculares de las diferentes formas de SCID han permitido avances en terapias de apoyo y definitivas que han conducido a un mejor resultado para esta condición de otra forma devastadora.³

CLASIFICACIÓN

Dentro de la clasificación de la IUIS (Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas) en conjunto con la Organización Mundial de la Salud en su última revisión⁴, realizada en 2015 el grupo de las SCID se clasifica en los siguientes subgrupos. (Cuadro 1)

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO	HERENCIA
Inmunodeficiencia Combinada Severa T-B+		
Deficiencia de cadena γ común	Defecto en receptor de cadena γ para IL2,4,7,9,15, 21	Ligada a X (LX)
Deficiencia de JAK3	Defecto en cinasa 3 activadora de Janus	Autosómica recesiva (AR)
Deficiencia de IL7R α	Defecto en receptor de cadena α de IL7	AR
Deficiencia de CD45	Defecto en CD45	AR
Deficiencia de CD3 δ	Defecto en CD3 δ , cadena de complejo de receptor de antígeno de células T	AR
Deficiencia de CD3 ϵ	Defecto en CD3 ϵ , cadena de complejo de receptor de antígeno de células T	
Deficiencia de CD3 ζ	Defecto en CD3 ζ , cadena de complejo de receptor de antígeno de células T	AR
Deficiencia de Coronina-1A	Defecto en la salida del timo de las células T y defecto en su movimiento	AR
Inmunodeficiencia Combinada Severa T-B-		

Deficiencia de RAG 1	Defecto en la recombinación VDJ o gen activador de recombinasa RAG1	AR
Deficiencia de RAG 2	Defecto en la recombinación VDJ o gen activador de recombinasa RAG2	AR
Deficiencia de DCLRE1C (Artemis)	Defecto en la recombinación VDJ, defecto en la proteína de reparación recombinasa de ADN (Artemis)	AR
Deficiencia de DNA PKcs	Defecto en la recombinación de VDJ, defecto en la proteína de reparación de recombinasa (DNA-PKcs)	AR
Deficiencia Cernunnos/XLF	Defecto en la recombinación de VDJ, defecto en Cernunnos	AR
Deficiencia de DNA ligasa IV	Defecto en la recombinación de VDJ, defecto en ligasa IV	AR
Disgenesia reticular/ Deficiencia de AK2	Maduración defectuosa de células linfoides y mieloides Defecto en adenilato cinasa mitocondrial	AR
Deficiencia de adenosin deaminasa	Ausencia de actividad de ADA, con elevación de metabolitos linfotóxicos	AR
inmunodeficiencias combinadas generalmente menos profundas que la inmunodeficiencia combinada severa (SCID)		
Deficiencia de DOCK2	Mutaciones en DOCK2 requeridas para la activación de RAC1 polimerización de actina, proliferación de células T migración de linfocitos inducida por quimiocinas y desgranulación de células NK	AR

Deficiencia de CD40-Ligando	Defectos en CD40-ligando, causando defecto en cambio de isotipo y alteración de señalización de células dendríticas	LX
Deficiencia de CD40	Defectos en CD40 ocasionan cambio de isotipo defectuoso y alteración en señalización de células dendríticas	AR
Deficiencia de ICOS	Mutación en ICOS, molécula co-estimuladora expresada en las células T	AR
Deficiencia de CD3 γ	Defecto en CD3 γ	AR
Deficiencia de CD8	Defecto de cadena α de CD8	
Deficiencia de ZAP-70	Defecto en la señalización de ZAP-70 cinasa	AR
Deficiencia de MHC Clase I	Mutaciones en genes TAP1, TAP2, tapasina o gen B2M	AR
Deficiencia de MHC Clase II/Grupo A,B,C, D	Mutación en factores de transcripción para MHC	AR
Deficiencia de ITK	Mutaciones en ITK que codifican la cinasa de células T que induce IL-2 requerida para la activación mediada por TCR	AR
Deficiencia de MAGT1	Mutación de MAGT1 causa señalización alterada del TCR por un flujo defectuoso de Magnesio	LX
Deficiencia de DOCK8	Mutaciones en DOCK8 que codifican un regulador de la citocinesis de la reorganización de la actina intracelular	AR
Deficiencia de RhoH	Mutaciones en RHOH	AR

Deficiencia de MST1	Mutaciones en STK4 - una serina / treonina quinasa	AR
Deficiencia de TCR α	Mutaciones en TRAC- componente esencial del receptor de células T	AR
Deficiencia de LCK	Defectos en LCK- tirocin cinasa proximal que interactúa con TCR	AR
Deficiencia de MALT1	Mutaciones en MALT1- caspasa parecida a cistein proteasa que es esencial para la activación del Factor Nuclear Kappa B	AR
Deficiencia de CARD11	Defectos en CARD11- actúa como un “andamio” para la actividad de NF- κ B en la respuesta inmune adaptativa	AR
Deficiencia de BCL10	Mutaciones en BCL10	AR
Deficiencia de IL-21	Mutaciones en IL21	AR
Deficiencia de IL-21R	Defectos en IL21R	AR
Deficiencia de OX40	Defectos en OX40- codifica una molécula co-estimuladora expresada en células T activadas	AR
Deficiencia de IKBKB	Defectos en IKBKB, codifican la cinasa de I κ B 2, componente de la vía del NF- κ B.	AR
Deficiencia de LRBA	Mutaciones en LRBA	AR
Deficiencia de CD27	Mutaciones en CD27 codifican un miembro de la superfamilia de TNF-R.	AR
Deficiencia de NIK	Mutación en MAP3K14, codifica NIK	AR
Deficiencia de CTPS1	Mutación en CTPS1, codifican sintasa de CTP, esencial para proliferación de linfocitos	AR
Síndrome de Omenn	Mutaciones hipomórficas en RAG1,2, Artemis, IL7R, RMRP, ADA, ADN ligasa IV, IL2RG, AK2 o	AR

asociadas con Síndrome de Di George

Cuadro 1. Modificado de Primary immunodeficiency diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien las estimaciones iniciales de la incidencia de SCID eran de aproximadamente de 1 en cada 100,000 nacidos vivos, los datos de tamizaje en los Estados Unidos en los últimos 5 años han mostrado una verdadera incidencia de 1 en 58,000 nacidos vivos (aunque esto puede ser mayor dependiendo de la población estudiada), encontrando datos tan altos como de 1 en 35,000 nacidos vivos.⁵

No existen estudios prospectivos adecuados que permitan establecer la incidencia real de SCID, sin embargo, de acuerdo al último registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) hasta abril 2017 de acuerdo a los registros realizados en cada centro de investigación, de los 6954 casos reportados de inmunodeficiencias, 7.5% corresponden a SCID.⁶

ETIOLOGÍA

SCID es una colección de enfermedades hereditarias, resultantes de defectos en los genes que controlan la maduración de los elementos del sistema inmune adaptativo.

Muchas proteínas son esenciales para el desarrollo de células T, y hasta 20 genes conocidos se han asociado con SCID debido a mutaciones deletéreas que anulan o alteran la expresión de la proteína y limitan el desarrollo y la maduración de las células T.⁴ (Cuadro 2)

Condición	Defecto
SCID	
B-positivo, NK-negativo	L2RG JAK3
B-negativo, NK-positivo	RAG1 RAG2 DCLRE1C PRKDC
B-positivo, NK-positivo	IL7R CD3D CD3E CD247 PTPRC CORO1A
B-negativo, NK-negativo	ADA AK2
No-SCID	
PNP	PNP
Deficiencia de CD3γ	CD3G
Deficiencia de cadena Zeta asociada a proteína cinasa 70	ZAP70
Deficiencia MHC class I	TAP
Deficiencia MHC class II	CIITA, RFX-B, RFXANK, RFX5, RFXAP

Deficiencia de DOCK8	DOCK8
P56lck	LCK
Defectos relacionados con el canal activador de liberación de calcio	ORAI 1, STIM 1
Defectos en el transporte de folatos	MTHFD1, PCFT

Cuadro 2 Causas moleculares de SCID y desórdenes similares a SCID, según lo definido por el comité de expertos de IUIS para la inmunodeficiencia primaria

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con SCID independientemente del defecto genético presentado presentan manifestaciones clínicas similares. Usualmente se presentan durante los primeros meses de vida con infecciones recurrentes y/o severas, tales como candidiasis oral y neumonías causadas a menudo por *Pneumocystis jirovecii* o agentes virales (por ejemplo, CMV, VSR, adenovirus, virus del herpes). La diarrea persistente con falla de medro es también común. Ocasionalmente, otros organismos intracelulares como *Listeria* o *Legionella* pueden causar una enfermedad devastadora, y la infección por VEB puede conducir a la proliferación incontrolada de células B. Las vacunas vivas atenuadas, como el BCG, pueden conducir a una infección diseminada e incluso letal. La presencia de células T maternas puede estar asociada con erupciones eritematosas, exfoliación de la piel, eosinofilia, hepatomegalia y enzimas hepáticas ligeramente elevadas. Las células T maduras están ausentes en la sangre periférica y en los tejidos linfoides periféricos, lo que resulta en ganglios linfáticos y amígdalas involucionados. La sombra tímica se reduce en gran medida mientras que el tejido del timo carece de diferenciación corticomodular y contiene escasos precursores linfoides y no hay corpúsculos de Hassall. A menos que su sistema inmune sea reconstituido con HSCT o terapia génica, los pacientes con X-SCID mueren de infección con el primer año de vida. Además de la clásica presentación de SCID descrita anteriormente, está cada vez más claro que existen variantes para casi todos los defectos genéticos descritos. Estas variantes pueden estar presentes en una variedad de formas, incluyendo autoinmunidad, granulomas, linfoma, enfermedad linfoproliferativa asociada a EBV y disminución progresiva en la producción de inmunoglobulina; así como manifestaciones neurológicas tales como microcefalia, hipotonía, ataxia, retraso psicomotor.⁷

DIAGNÓSTICO

Debido a la gravedad de la enfermedad y la urgencia en el diagnóstico y tratamiento, en 2005, los investigadores de los Estados Unidos desarrollaron el screening de recién nacidos (NBS) para SCID, que consiste en cuantificar los círculos de escisión del receptor de células T (TREC) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (qRT-PCR).^{8,9} Los TRECs son pequeñas piezas circulares de ADN formadas durante el procesamiento tímico normal, cuando se produce el reordenamiento del gen del receptor de células T. Como no se replican durante la división celular, funcionan como marcadores para el número de células T "naïve" que migran del timo, y se reducen en todas las formas de SCID.¹⁰

En la mayoría de los casos, el screening de recién nacidos es la única forma de detectar SCID antes de que ocurran las infecciones, ya que más del 80% de los casos no tienen antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria.¹¹

Como parte del diagnóstico sigue siendo de vital importancia obtener una historia familiar centrada en cuestiones relacionadas con consanguinidad, infecciones recurrentes o muertes infantiles (o enfermedad conocida de inmunodeficiencia primaria). Por ejemplo, en los casos de sospecha de deficiencia de IL2RG en un niño varón, la mortalidad temprana de cualquier tío materno debe ser interrogada. El examen físico sigue siendo importante: los pacientes con SCID tienen tejido amigdalino y linfático mínimo, mientras que la presencia de adenomegalia y hepatoesplenomegalia con rash o alteraciones dermatológicas pueden estar presentes en pacientes con síndrome de Omenn. La microcefalia puede apuntar hacia la deficiencia de ADN ligasa IV o Cernunnos. A continuación, se necesitan pruebas de laboratorio para confirmar o excluir el diagnóstico. Se debe realizar una biometría hemática completa con diferencial, ya que casi todos los pacientes con SCID típico tienen un recuento absoluto de linfocitos inferior a 2.000 células/mm¹².

Los niveles séricos de inmunoglobulina son bajos en pacientes con SCID, con la excepción de la IgG materna transferida que está presente durante la infancia. Una prueba clave que debe realizarse lo más inmediatamente posible es la evaluación de la respuesta de las células T a la PHA. Las subpoblaciones de linfocitos representan la otra prueba esencial que debe realizarse con la máxima prioridad. La prueba es crítica no sólo para determinar el recuento de células T, sino también para clasificar al paciente por el estado de células B y células NK hasta que se pueda hacer un diagnóstico genético.

Radiografías de tórax en lactantes pueden apoyar el diagnóstico de SCID si una sombra tímica está ausente. Los pacientes con deficiencia de CORO1A, sin embargo, pueden tener un aspecto tímico normal radiográficamente. Por último, se deben realizar pruebas genéticas, aunque la falta de diagnóstico genético no debe excluir un tratamiento definitivo¹³.

Existen criterios diagnósticos para establecer un diagnóstico de CID entre los que más se han utilizados son los del Consorcio de Tratamiento en IDP que ayuda para la clasificación e inicio de tratamiento, estableciendo las siguientes categorías:

- SCID típico: Ausencia o disminución de linfocito T autólogos (Linfocitos T CD3+<300/uL) en sangre periférica y ausencia o baja función de linfocitos T (<10% del límite normal bajo) en respuesta a la estimulación con PHA o Linfocitos T de origen materno presentes.
- Leaky SCID: Numero de Linfocitos T disminuidos; en pacientes hasta 2 años de edad, <100/uL; en mayores de 2 años hasta 4 años, <800/uL, en mayores de 4 años, <600/uL – Ausencia de injerto materno; -Función de linfocitos T <30% del límite bajo (medido con la respuesta a PHA)
- Síndrome de Omenn: eritrodermia, adenopatía linfocitos, linfocitos T, oligoclonales, mutaciones hipomórficas de RAG1 y RAG2
- Síndrome de multisistémico con defectos en linfocitos T con amplio espectro de disgenesia de linfocitos T.

TRATAMIENTO

Existen dos formas de terapia definitiva: el trasplante de células madre hematopoyéticas de médula ósea y la terapia génica. Las infusiones de adenosina desaminasa conjugada con polietilenglicol (PEG-ADA) pueden proporcionar una tercera opción para pacientes con deficiencia de ADA, pero el tratamiento con PEG-ADA ya no es favorecido porque no corrige permanentemente el defecto y las deficiencias inmunológicas persisten a pesar de la enzima.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El primer trasplante de células madre hematopoyéticas exitosa utilizando médula ósea de un pariente no gemelo para tratar SCID o cualquier otra enfermedad se realizó en 1968 por el Dr. Robert A. Good en un niño con SCID ligado a X. Más del 80% de pacientes con carencia de RAG1 y RAG2 también continúan Para requerir terapia de reemplazo de inmunoglobulina. Sin embargo, los pacientes con defectos de IL7R (94%), ADA (78%) y CD3 (100%) desarrollan una función normal de las células B y pueden interrumpir las infusiones de inmunoglobulina. Estos datos sugieren que el quimerismo del donante es dispensable, y por lo tanto el acondicionamiento no es necesario, para la función de las células B en pacientes que tienen defectos moleculares que no afectan la actividad de las células B. Por otro lado, el condicionamiento puede ser útil para pacientes que requieren quimerismo de células B donante debido a deficiencias intrínsecas de células B receptoras (por ejemplo, deficiencia de IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2 y DCLRE1C). Para el trasplante de donante no relacionado con HLA sin condicionamiento en pacientes con SCID, el injerto de 81 células T ocurre en un grado similar al del trasplante de donante hermano HLA, pero el riesgo de GVHD aumenta y la reconstitución de células B es afectada. En cuanto a NK, algunos investigadores han argumentado que el acondicionamiento es necesario para eliminar las células NK que pueden oponerse a donantes de células T y B, como en la deficiencia de RAG1 y RAG2. Se han notificado infecciones cutáneas de papiloma virus humano después de un trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con deficiencia de IL2RG y JAK3, lo que sugiere que debe fomentarse el injerto de donantes de células NK en estas dos condiciones. Finalmente, en términos de efectos tardíos, Las complicaciones varían dependiendo del uso o ausencia de acondicionamiento. Con el uso del condicionamiento, los problemas posteriores al trasplante incluyen muerte por GVHD (7%), GVHD crónica (10%), linfadenopatías secundarias y enfermedad linfoproliferativa (2% -3%), necesidad de apoyo nutricional a largo plazo (20%), infecciones por papilomavirus humano (25%), complicaciones autoinmunes o inflamatorias (13%) y dificultades cognitivas. El riesgo de problemas neuropsiquiátricos después del uso de agentes quimioterapéuticos sigue siendo reconocido y observado estrechamente con el reconocimiento del hecho Que los pacientes deficientes en ADA-, 89 Cernunnos y DNA ligase IV desarrollan déficits neurocognitivos debido a que los defectos moleculares afectan a los tejidos del sistema nervioso central de maneras que no pueden corregirse mediante trasplante de células madre hematopoyéticas. Con el uso de un agotamiento riguroso de las células T y sin condicionamiento, los efectos tardíos incluyen una prevalencia mínima (<5%) de GVHD cutánea, enfermedad autoinmune, enfermedad tiroidea, trastorno convulsivo y parálisis cerebral.

Diarrea (15%) y Se observan infecciones por papilomavirus humano (10%). El retraso en el desarrollo se reporta en menos del 10% de los pacientes, mientras que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad se observa en aproximadamente el 20%. Gran parte de los datos relativos al uso del condicionamiento vienen de Europa, donde los defectos de recombinación V (D) J y las formas autosómicas recesivas de SCID ocurren con más frecuencia de lo observado en los Estados Unidos. Por lo tanto, los datos para el uso y ausencia de condicionamiento en los Estados Unidos proporcionarían mejores comparaciones. En 2014, el PIDTC publicó estos datos en un resumen de los resultados del trasplante de células madre hematopoyéticas para SCID realizado en 25 centros en los Estados Unidos de 2000 a 2009.⁴⁶ En general, los resultados indican que el uso de donantes de hermanos emparejados produce los mejores resultados. Un estudio previo había demostrado una reconstitución de células T superior y una supervivencia mejorada si el trasplante se realizaba antes de los 3,5 meses de edad.⁹² Los hallazgos del PIDTC apoyaron estas observaciones, incluyendo una tasa de supervivencia del 94% para los lactantes sometidos a trasplante antes de los 3,5 meses de edad, Uso o ausencia de acondicionamiento. Esta supervivencia mejorada se correlacionó fuertemente con la ausencia de infección antes o en el momento del trasplante. Para los recién nacidos activamente infectados, la supervivencia óptima se logró utilizando donantes hermanos emparejados, pero trasplante haploidentico sin acondicionamiento presentó la mejor supervivencia siguiente. En general, el uso de condicionamiento se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar mayores recuentos de células T y la función de las células B clínicamente relevantes, pero se correlacionó significativamente con la supervivencia disminuida.

TERAPIA GÉNICA

Se iniciaron ensayos de terapia génica para tratar la deficiencia de ADA e IL2RG en 1990 y 1999, respectivamente. El inicio del ensayo para la deficiencia de ADA marcó el primer intento de uso de terapia génica para corregir una enfermedad humana. Para la IL2RG, aunque 18 de los 20 receptores iniciales de la terapia génica mostraron una reconstitución inmune satisfactoria, 5 desarrollaron leucemia debido a la mutagénesis de inserción del vector retroviral. No se ha observado ninguna leucemia o mutagénesis de inserción similar en ninguno de los ensayos de terapia génica con deficiencia de ADA. Posteriormente, se pararon todos los ensayos de terapia génica para la deficiencia de IL2RG. Antes de que se detuvieran los ensayos, los investigadores descubrieron que la terapia génica para la deficiencia de IL2RG no funcionaba bien en los pacientes de más edad, lo que sugiere una ventana temporal óptima para llevar a cabo el procedimiento. Los investigadores corrieron para encontrar un nuevo vector y, Auto-inactivación g-retro-virus vector. En 2010, la terapia génica para la deficiencia de IL2RG se reinició utilizando este vector. Un total de 9 pacientes fueron tratados con 8 supervivientes. Con 1 a 3 años de seguimiento, no se ha detectado mutagénesis insercional. Los supervivientes han demostrado el marcaje genético apropiado en las células T y la reconstitución inmune. Otros investigadores están comenzando a desarrollar vectores lentivirales¹⁰⁵ con capacidad de autoinactivación. Por lo tanto, se prevén pronto ensayos clínicos adicionales. En general, los ensayos de terapia génica para SCID

han demostrado ser prometedores como una estrategia de tratamiento que se espera que esté más ampliamente disponible si finalmente es aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en los Estados Unidos.

OBJETIVOS

Generales:

- Describir las características clínicas, de laboratorio, tratamiento y pronóstico que presentan los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Severa del Instituto Nacional de Pediatría

Específicos:

- Identificar los antecedentes heredofamiliares y la presencia de consanguinidad, endogamia y muertes tempranas o abortos en los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Severa vistos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 2006 al 2016
- Identificar la edad media del inicio de los síntomas, así como la edad media al diagnóstico y el promedio de tiempo en el retraso del diagnóstico.
- Identificación de los distintos fenotipos característicos en Inmunodeficiencia Combinada Severa; para de esta forma conocer el más predominante en la población vista en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes presentadas en los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Severa, vistos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Presentar los estudios de laboratorio diagnósticos en los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Severa vistos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 2006 al 2016.
- Identificar el porcentaje de la población que recibió tratamiento sustitutivo con gammaglobulina humana intravenosa, así como profilaxis micótica, fúngica y bacteriana.
- Mencionar el porcentaje de la población con diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Severa que recibió tratamiento definitivo con Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

MÉTODOS:

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes pediátricos que hayan sido diagnosticados con Inmunodeficiencia Combinada Severa en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al 2016; vistos en consulta externa y hospitalización.

Se realizó una revisión de la literatura, actualizada y se concentró la información encontrada sobre el diagnóstico, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la Inmunodeficiencia Combinada Severa, mediante la búsqueda electrónica a través de PUBMED para los artículos publicados y analizados incluidos.

RESULTADOS

Se trata de un estudio retrospectivo donde se incluyeron los pacientes de la consulta externa y hospitalización diagnosticados con Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID) en el Instituto Nacional de Pediatría del 2007 al 2017.

Un total de 60 pacientes con diagnóstico de SCID fueron incluidos en este estudio de los cuales la edad media del inicio de la sintomatología (infecciones de repetición) fue de 60 días de edad (rango de 17 días a 5 meses).

La edad media en el momento del diagnóstico fue a los 5 meses de edad, con un promedio de 3 meses de retraso diagnóstico, siendo 7 meses la edad de diagnóstico mayor.

Respecto al género predominante, el 72% de los pacientes eran varones y 28% mujeres.

Dentro de los antecedentes heredofamiliares, se evidenció una historia familiar positiva de muertes tempranas y/o abortos en el 63% de las familias.

25% de los pacientes presentaron complicaciones a la aplicación de vacunas, siendo la vacuna de BCG en el 100% de los casos, donde la Tuberculosis cutánea y pulmonar fueron las presentes.

El fenotipo inmunológico presente en nuestra población fue T-B+NK- en el 42% de los casos, seguidos de T-B-NK+ en el 35% de los casos, T-B+NK+ en el 12% y T-B-NK- en el 11% del total de pacientes reportados.

Todos los pacientes presentaron previo a su diagnóstico infecciones recurrentes graves; en el 71% de los pacientes existieron infecciones por oportunistas.

Dentro de las manifestaciones clínicas encontradas se evidencio en orden de frecuencia las siguientes:

- Neumonía en el 86% con al menos 2 eventos presentados previos al diagnóstico.
- Diarrea crónica en el 78.5% con al menos 2 cuadros a lo largo del seguimiento realizado.
- Falla de medro en el 71.5% de los pacientes al momento del diagnóstico.
- Otras de las manifestaciones clínicas reportadas fueron abscesos y meningitis en el 7% de los casos respectivamente.
- No hubo evidencia de otitis media, mastoiditis, anemia hemolítica o manifestaciones de autoinmunidad.

La linfopenia (<3000 células / ml) estaba presente en el 82,5% de los pacientes. El 85% de los pacientes con una presentación típica de SCID tenían recuentos de

linfocitos T CD3 + <500 células / mL. 100% de los pacientes presento Hipogammaglobulinemia al momento del diagnóstico.

50% de los pacientes presento neutropenia, siendo en el 58% de los casos de características intermitente. Se reporta que 70% de los pacientes presento a lo largo de su evolución Anemia de características no hemolíticas.

Desafortunadamente no se cuenta con identificación de la mutación en ninguno de nuestros pacientes.

78% de los pacientes con diagnóstico de SCID presentó a lo largo de su evolución falla de respuesta a antibióticos siendo necesario el uso de antimicrobianos de amplio espectro.

La profilaxis antituberculosa, bacteriana, viral y fúngica se presento en el 30%, 72%, 10% y 63% de los pacientes, respectivamente.

El 100% de los pacientes recibió tratamiento sustitutivo con Gammaglobulina Humana.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea se realizó en el 57% de los pacientes.

Se registró una supervivencia en el 58% de nuestros pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Severa hasta el momento.

DISCUSIÓN

La prevalencia estimada de SCID en todo el mundo es de entre 50.000 y 100.000 nacidos vivos. Es difícil estimar con precisión el número de casos en México, ya que hay poco registro nacional de Inmunodeficiencias Primarias, aunque nuestro instituto se ha ocupado de muchos de estos casos, siendo un centro de referencia a nivel nacional. Es difícil estimar la incidencia exacta en nuestro país, para lo cual es importante que existan reportes de esta enfermedad por parte de otros centros pediátricos en nuestro país.

Los pacientes con SCID a menudo desarrollan una infección grave o prolongada en los primeros meses de vida con el inicio entre los 2 y 7 meses de acuerdo a las series reportadas; encontrando con este estudio que la edad media de inicio de sintomatología fue de 2 meses lo cual coincide con lo ya comentado.

La edad media de diagnóstico de los 60 pacientes reportados fue de 5 meses (rango 15 días – 7 meses). Cuando comparamos nuestros datos con información existente de otros países, encontramos que esto concuerda con lo reportado en otras series: 42 pacientes de Hong Kong, 4.67 meses (rango nacimiento-27 meses); de 108 pacientes en Estados Unidos edad media e 6.59 meses (rango nacimiento-21 meses) y Francia con 117 pacientes con una media de edad de 4.6 meses (rango nacimiento-27 meses)^{14,15,16}

La mayoría de los pacientes en esta revisión han mostrado síntomas evidentes de infección previo al diagnóstico, tales como infecciones de vías aéreas principalmente neumonía, diarrea crónica y candidiasis oral. Las infecciones graves consistieron en septicemia y en minoría infección del sistema nervioso central (1 caso), absceso de piel (1 caso). La infección diseminada por BCG también se encontró con frecuencia. La falla de medro fue otra manifestación clínica común encontrando en nuestro estudio la presencia de esta en el 71.5% de los pacientes, siendo concordante con las series reportadas en Inglaterra (88%), Hong Kong (72%) y Egipto (100%)^{14,17,18}.

La linfopenia es una de las características diagnósticas más importantes de la Inmunodeficiencia Combinada Severa. Reportes de Estados Unidos mostraron que el 90% de 66 pacientes tenían linfopenia. En este estudio se reportó en el 82.5% de los casos. El recuento de linfocitos fue $<1 \times 10^9 / L$ en ~ 45% de nuestros pacientes. Lo mismo ocurre en casi el 50% de los 117 pacientes procedentes de Francia [10, 27]. Con la excepción de aquellos con síndrome de Omenn, todos los 45 pacientes de Inglaterra tenían un conteo de linfocitos $<2,8 \times 10^9 / L$; lo que confirma que este es un indicador importante de SCID. Este parámetro de laboratorio hace posible el diagnóstico precoz del SCID y también podría ayudar a tomar la decisión de referir a los pacientes sospechosos, considerando que la Citometría de flujo todavía no se realiza ampliamente en todos los hospitales de nuestro país, especialmente en los hospitales de segundo nivel^{14,19}.

Cabe señalar que, en nuestra serie, ningún paciente fue referido a nuestro centro principalmente debido a la linfopenia, lo que indica que los trabajadores de atención primaria de salud no prestar suficiente atención a esta característica. Esto podría atribuir a la GVHD inducida por transfusión. Es de notar que el propio ALC no puede aplicarse solo para establecer el diagnóstico de SCID. Se debe combinar con antecedentes familiares, antecedentes de infección recurrente y pruebas inmunológicas para asegurar el diagnóstico correcto, ya que los linfocitos también pueden ser de origen materno, que actualmente no se puede determinar en nuestro centro.

CONCLUSIONES

La Inmunodeficiencia Combinada Severa es una emergencia pediátrica, el diagnóstico precoz conduce a tratamiento curativo y es vital para la supervivencia.

La importancia de los antecedentes familiares positivos, la linfopenia, la aparición temprana y las infecciones respiratorias y gastrointestinales persistentes no se reconocieron fácilmente entre los médicos de atención primaria y pediatras, siendo de vital importancia la concientización y el conocimiento de esta enfermedad.

Los pacientes reportados con Inmunodeficiencia Combinada Severa en nuestro entorno pueden ser más de lo que este estudio demostró, apoyado por el hecho de que 9 hermanos o parientes cercanos de nuestros pacientes murieron en la infancia antes de que se hiciera el diagnóstico de SCID.

Por lo tanto, es necesario aumentar la sensibilización y la educación médica continua, en particular resaltando el riesgo de utilizar vacunas vivas y productos sanguíneos no irradiados, para el reconocimiento y tratamiento tempranos de SCID.

Es importante que, si bien en nuestro país aún no se cuenta con tamizaje para el diagnóstico oportuno de esta enfermedad, considerando la emergencia pediátrica que supone, así como los costos y calidad de vida los pacientes y familiares a lo largo del proceso diagnóstico y tratamiento, consideramos sea este estudio una puerta para reportar lo que sucede en nuestro país, logrando en un futuro integrar este tamizaje en la población recién nacida.

BIBLIOGRAFIA

1. Gaspar HB, Hammarstrom L, Mahlaoui N, et al. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol* 2014; 34:393–7.
2. Van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011; 170:561–71.
3. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015 Jul;100(7):667-72
4. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015 *J Clin Immunol*. 2015; 35(8): 696–726.
5. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312:729–38.
6. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Estadísticas. Registro de IDP's 2017
7. Sullivan K, Stiehm R, Stiehm's Immune Deficiencies Ed. Elsevier pp 90.8ava Edición 2014
8. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:522-7.
9. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:391-8.
10. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood*. 2012; 119:2552-5.
11. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014; 312:729-38.
12. Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:597–604.
13. Chinn I, Shearer W Severe Combined Immunodeficiency Disorders *Immunol Allergy Clin N Am* 35 (2015) 671–694
14. Stephan JL, Vlekova V, Le DF, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr*. 1993;123(4):564–72.
15. Lee PP, Chan KW, Chen TX, et al. Molecular diagnosis of severe combined immunodeficiency—identification of IL2RG, JAK3, IL7R, DCLRE1C, RAG1, and RAG2 mutations in a cohort of Chinese and Southeast Asian children. *J Clin Immunol*. 2011;31 (2):281–96.
16. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr*. 1997;130(3):378–87.

17. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child*. 1994;70(4):260–3
18. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. *J Clin Immunol*. 2009;29(3):343–51.
19. Gossage DL, Buckley RH. Prevalence of lymphocytopenia in severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1990;323 (20):1422–3.