



INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

(SCID)

¿Vale la pena incorporarla al
screenig neonatal?

Dr. Héctor Jorge Díaz
División Inmunología, Htal. Elizalde
Grupo de Inmunología de la SAP

SCID

- ¿Qué es SCID? conjunto de diferentes trastornos genéticos que resultan en la incapacidad de desarrollar células T y de producir anticuerpos.
- La mayoría de los recién nacidos con SCID parecen saludables pero desde las primeras semanas de vida se van deteriorando: infecciones y mal progreso ponderal.
- Hasta las infecciones mas banales pueden poner en peligro la vida o dejar secuelas

SCID: “Niño de la burbuja”



Fisiopatología

- LINFOPENIA con LT ausentes o casi ausente y no funcionales, el N° de LB y cel. NK es variable
- ↓ de Ig (salvo la IgM en la SCID-X)

Anergia cutánea,

↓ de rtas. Linfo proliferativas: falta de rtas. ante Ags. y mitógenos)

Clínica

INFECCIONES recurrentes/persistentes con muerte antes del año de vida: diarrea crónica, **retraso del crecimiento**, OMA, NMN, infecciones cutáneas, sepsis. Infecciones oportunistas: PCP, CMV, varicela diseminada, **infección por BCG**, poliomielitis paralítica por vacunación, diarreas grave por vacuna de rotavirus.

- Hipoplasia de ganglios linfáticos
- Radiografía de Tx: sin imagen tímica –
- EICH (exantema, linfadenopatías, hepatoespleno↑, linfocitosis, ↑ Ig M y E)



Etiología de la SCID: mutaciones

SCID ligada al X

- Gen de la cadena γ del receptor común de IL-2,4,7,9,15 (SCID-X)

SCID - AR

- Gen JAK 3
- Genes RAG 1 y RAG 2/ Sd.Omenn
- Gen Artemis
- Gen de la cadena α del receptor de IL-7
- Gen de ADA (ambos genes)
- Gen PNP
- Gen ZAP 70, CD8, DOCK 8
- Otras

Table 1 – SCID and CID disorders based on immunologic mechanism, with immune phenotype, gene defect, and expectation to have abnormally low TRECs at birth.

Mechanism of disease when defective	Lymphocyte profile	Gene	Protein
Impaired cytokine signaling and early lymphoid progenitor development			
Common γ chain	T-B β NK-	IL2RG	Common γ chain
JAK3 kinase	T-B β NK-	JAK3	Janus kinase 3
IL-7R α receptor	T-B β NK β	IL7R	IL-7R α
Defects in VDJ recombination			
RAG1	T-B-NK β	RAG1	RAG1
RAG2	T-B-NK β	RAG2	RAG2
Artemis	T-B-NK β	DCLRE1C	Artemis
DNA-PKcs	T-B-NK β	PRKDC	DNA-PKcs
DNA ligase IV	T-B-NK β	LIG4	DNA ligase IV
(Cernunnos/XLF)	T-B-NK β	NHEJ	Cernunnos/XLF
Impaired signaling through TCR			
CD3 δ^a	T-B β NK β	CD3D	CD3 δ
(CD3 ϵ^a)	T-B β NK β	CD3E	CD3 ϵ
(CD3 ζ^a)	T-B β NK β	CD3Z	CD3 ζ
(CD3 γ^a)	T-B β NK β	CD3G	CD3 γ
CD45 ^a	T-B β NK7	PTPRC	CD45
ZAP-70 ^b	T β B β NK β CD4 β CD8-	ZAP-70	ZAP-70
(p56lck ^a)	T-B β NK β	LCK	p56lck
Decreased lymphocyte survival, increased apoptosis or impaired migration or function			
Reticular dysgenesis	T-B-NK-	AK2	Adenylate kinase 2
ADA	T-B-NK-	ADA	Adenosine deaminase
(PNP ^a)	T-B-NK-	PNP	Purine nucleoside phosphorylase
Coronin-1A ^a	T-B β NK β	CORO1A	Coronin-1A
MHC Class II ^b	T β B β NK β CD4-CD8 β	CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP	CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP
Cartilage hair hypoplasia ^a	T-B β NK β	RMRP	<i>RNA of RNase MRP complex</i>
Ataxia telangiectasia ^{ab}	Tlow	ATM	Ataxia telangiectasia mutated
Nijmegen breakage syndrome ^{ab}	Tlow	NBN	Nibrin

Bold type: Proven to be detected by TREC NBS, though hypomorphic gene mutations may result in milder phenotypes that might not be detected by this means.

Parentheses indicate expected TREC NBS test performance, though no cases screened at birth have been verified to date. Insufficient data are available to categorize defects of STAT5b, Itk, MHC Class I, FOXP1, or Calcium or Magnesium ion channels.

^a CID disorders in which TREC NBS has been diagnostic due to the low numbers of peripheral blood T cells due to impaired T-cell survival or release from the thymus, despite intact TCR recombination.

^b CID disorders, often not as severe clinically as typical SCID, in which the defect does not preclude TCR recombination. Therefore, TREC formation is not impaired, and SCID NBS with a TREC test would not be expected to identify affected infants.

Tratamiento

- HSCT (Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas)
- En el déficit de ADA: tto con ADA exógena.
- Protocolos de terapia génica.

Screenig Neonatal

El objetivo de toda pesquisa neonatal es identificar recién RN asintomáticos con desórdenes potencialmente serios o fatales que podrían ser tratados exitosamente resultando en una significativa disminución de la morbimortalidad.

Requisitos para que una enfermedad pueda ser incorporada a la pesquisa:

- La prevalencia debe ser mayor de 1/100.000
- La enfermedad debe ser grave
- No se puede detectar clínicamente al nacimiento
- Debe existir un test con sensibilidad y especificidad adecuada
- La muestra debe estar disponible con el actual método de pesquisa (papel de Guthrie). Debe haber test de confirmación
- El equipamiento debe tener un costo razonable, costo comparable a otros de la pesquisa.
- Debe haber tratamiento que cambie el pronóstico
- Se debe contar con médicos especialistas que puedan asistir a los pacientes con resultados positivos

SCID-Programas de pesquisa

- En USA:
- 2005: se desarrolla la tecnica de TRECs
- 2008: Wisconsin incorporó a la pesquisa neonatal la IDCS (detección de TRECs).

SCID-Programa de pesquisa/California

California Incidencia en los primeros 6 meses de screening:

Diag.Category	Race or Ethnicity	Incidence Rate	95% Confidence Intervals	
			Lower	Upper
SCID	All	1/33,000	1/20,000	1/65,000
SCID	Hispanic Only	1/22,000	1/9,000	1/40,000
All Related T-cell Lymphocyte Deficiencies	All	1/22,000	1/13,300	1/35,000

SCID-Programas de pesquisa

En revisión de 13 trabajos de screening de SCID por detección de TRECs:

- La sensibilidad para SCID típica fue de 100%.
- La incidencia SCID es 1/58.000

Van der Spek, J.; Groenwold, R.H.; van der Burg, M.; van Montfrans, J.M. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A sistematic Reviev. Journal of Clinical Immunology. 2015;35:416-30.

SCID-Programas de pesquisa

Argentina: RN \approx 750.00/año

SCID en Argentina:

1984-1999: 11 casos

1999-2005: 21 casos

El diagnóstico precoz permitiría el tratamiento con trasplante de precursores hematopoyéticos (HSCT) antes de que se presenten infecciones y cuadros de alta morbilidad y mortalidad).

Se sabe que con el HSCT antes de los 3,5 meses la supervivencia a los 20 años es del 95% y luego de los 3,5 meses la supervivencia a los 20 años es del 70%.

- [Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *J Am Med Assoc.* 2014;312\(7\): 729–738.](#)



GRACIAS