

CAPÍTULO V

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

La inmunodeficiencia severa combinada es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria poco común en la que se combinan la ausencia de funciones de los linfocitos B y linfocitos T. Es causada por diversos defectos genéticos. Estos defectos llevan a una susceptibilidad extrema a infecciones. Esta afección por lo general se considera como la más grave de las enfermedades de inmunodeficiencia primarias.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

DEFINICIÓN: La Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID por sus siglas en inglés, pronunciado “skid”) es un síndrome raro de diversas causas genéticas en las que existe ausencia combinada de funciones de linfocitos T y linfocitos B. En muchos casos, existe también la ausencia de las funciones del linfocito asesino natural, o NK (por sus siglas en inglés). En la actualidad se conocen por lo menos cinco tipos genéticos de SCID.

Deficiencia de la cadena gamma común de linfocitos T receptores para factores del crecimiento:

Esta es la forma más común de SCID, afectando casi al 45% de todos los casos. Se debe a mutaciones en un gen en el cromosoma X que codifica un componente (o cadena) compartida por receptores para factores del crecimiento en la superficie de los linfocitos T y linfocitos-NK. Este componente (referido como γ_c por la cadena gamma común) es necesario para el crecimiento normal y la función de los linfocitos T. Esta forma de SCID se hereda como un rasgo recesivo ligado al X (*véase capítulo de Herencia*). Por lo tanto únicamente los hombres presentan este tipo de SCID. Las mutaciones en este gen resultan en recuentos muy bajos de linfocitos T y linfocitos-NK, pero el recuento de linfocitos B es normal. Aún cuando la cantidad de linfocitos B es normal, la función de los linfocitos B es muy pobre.

Deficiencia de Cinasa Janus 3:

Este tipo de SCID es provocado por una mutación en un gen del cromosoma 19 que codifica una enzima llamada Cinasa Janus 3 (Jak3 por sus siglas en inglés). Esta enzima es necesaria para la función de la arriba mencionada cadena gamma común γ_c . Los niños con esta forma de SCID tienen los mismos tipos de conteo de linfocitos T, B y NK que aquellos con SCID ligada al X. Sin embargo, esta forma de SCID se hereda como un tracto autosómico recesivo (*véase capítulo de Herencia*). Por lo que, tanto los niños como las niñas pueden ser afectados. La deficiencia de Jak3 representa menos del 10% de todos los casos de SCID.

Deficiencia de la cadena alfa del receptor IL-7:

Esta forma de SCID se debe a mutaciones en un gen del cromosoma 5 que codifica un componente de otro receptor de factor de crecimiento de linfocito-T, la cadena alfa del receptor IL-7 (IL-7R α). Los niños con este tipo de SCID tienen linfocitos- B y NK pero no tienen linfocitos T; los linfocitos B no producen efecto debido a la falta de linfocitos T. Esta forma de SCID se hereda como un rasgo autosómico

recesivo (*véase capítulo de Herencia*). La deficiencia de IL-7R α se observa en menos del 5% de los casos de SCID.

Deficiencia de Adenosina Deaminasa:

Este tipo de SCID es provocado por mutaciones en un gen del cromosoma 20 que codifica una enzima llamada adenosina deaminasa (ADA) que es esencial para la función metabólica de una variedad de células del cuerpo, pero especialmente de los linfocitos T. La ausencia de esta enzima lleva a una acumulación de productos tóxicos metabólicos dentro de los linfocitos lo que ocasiona su muerte. La deficiencia de ADA representa aproximadamente el 15% de todos los casos de SCID. Los bebés con este tipo de SCID tienen el menor recuento total de linfocitos, siendo los recuentos de linfocitos T, B y NK muy bajos. Esta forma de SCID se hereda como un rasgo autosómico recesivo (*véase capítulo de Herencia*).

Deficiencia de Genes Activadores de Recombinasa:

Este tipo de SCID se debe a mutaciones en genes en el cromosoma 11 que codifica enzimas necesarias para el desarrollo de los receptores que reconocen antígeno de los linfocitos T y B. Estos genes son llamados genes activadores de recombinasa 1 y 2 (RAG1 y RAG2). Los niños con este tipo de SCID carecen de linfocitos T y linfocitos B pero tienen linfocitos-NK. Esta forma de SCID se hereda como rasgo autosómico recesivo (*véase capítulo de Herencia*).

Por último, hay otros tipos de SCID para los que no se han identificado aún los defectos moleculares.

CUADRO CLÍNICO: El síntoma más común en los niños con SCID es una cantidad excesiva de infecciones. El comienzo de las infecciones se manifiesta por lo general en los primeros meses de vida. Sin embargo, las infecciones no son generalmente el mismo tipo de infecciones que tienen los niños normales, e.g., resfriados comunes. Las infecciones en pacientes con SCID pueden ser mucho más graves e incluso amenazar la vida. Estas pueden incluir neumonía, meningitis o infecciones del torrente sanguíneo.

Las infecciones en niños con SCID pueden ser provocadas por organismos que causan infecciones en los niños normales, o pueden ser provocadas por organismo que por lo general no son dañinos para niños con inmunidad normal. Entre los más peligrosos se encuentra un organismo llamado *Pneumocystis carinii* que puede provocar rápidamente una neumonía mortal (PCP por sus siglas en inglés) si no es diagnosticada y tratada rápidamente. Otro organismo muy peligroso es el virus de la varicela. Aunque la varicela es incómoda y provoca mucho malestar en los niños sanos, generalmente se limita a la piel y las membranas mucosas y se resuelve en cuestión de días. En los niños con SCID, puede ser mortal porque no se resuelve y puede entonces infectar órganos internos tales como el pulmón, el hígado y muy seguido el cerebro. El Cytomegalovirus (CMV), otro virus común, puede provocar neumonía mortal en niños con SCID. Otros virus peligrosos para los niños con SCID son los virus de mononucleosis infecciosa (Virus de Epstein-Barr), el virus respiratorio sincitial (RSV), el virus de parainfluenzae, el virus de herpes labial (Herpes simplex), virus de polio, el virus de rubéola, adenovirus y rotavirus.

Dado que los niños reciben vacunas de virus vivo para varicela, polio y rubéola, los niños con SCID pueden contraer infecciones crónicas de los virus presentes en estas vacunas.

Las infecciones por hongos pueden también ocurrir en niños con SCID y pueden ser muy difíciles de tratar. Como ejemplo el muguet (infección por *Candida* en la boca) es común en la mayoría de los bebés pero desaparece usualmente de forma espontánea o con medicamentos orales simples. En contraste, para los niños con SCID, el muguet persiste a pesar de los medicamentos. La piel y el área del pañal pueden infectarse de forma crónica con el mismo hongo (*Candida*) que infecta la boca y causa el muguet. Ocasionalmente, se pueden desarrollar la neumonía por *Candida*, infección esofágica e incluso meningitis en los niños con SCID.

La diarrea persistente es también un problema común en niños con SCID. Puede llevar a una pérdida severa de peso y desnutrición. La diarrea puede ser causada por la misma bacteria, virus o parásitos que afectan a los niños normales. Sin embargo, en el caso de SCID, es muy difícil deshacerse de los organismos una vez que se han establecido.

Por último, algunos niños con SCID pueden tener una complicación provocada por los linfocitos T de la madre que entraron a la circulación del niño a través de la placenta antes del nacimiento. Esta reacción, llamada enfermedad (GVHD por sus siglas en inglés) de injerto (los linfocitos T de la madre)- contra- huésped (el bebé con SCID) toma una variedad de formas pero de forma más común provoca una erupción que puede ser confundido con un eccema.

DIAGNÓSTICO: El diagnóstico se sospecha primero usualmente en niños con los síntomas mencionados. Sin embargo, en algunos casos ha existido un niño con SCID previamente en la familia y este historial positivo en la familia puede indicar un diagnóstico en un nuevo niño antes de que él/ella desarrollen cualquier síntoma. Una forma fácil de encontrar una pista de la presencia de SCID puede ser contar el número de linfocitos en la sangre. Usualmente existen más de 4,000 linfocitos (por microlitro) en la sangre de un niño normal en el primer año de vida. Los niños con SCID generalmente tienen muchos menos linfocitos que esto; el promedio para todos los tipos de SCID es de 1,700 linfocitos (por microlitro) y muchos por debajo de 1,000.

Algunas pruebas más complicadas son generalmente necesarias para confirmar el diagnóstico. Los distintos tipos de linfocitos pueden ser identificados con colorantes especiales y ser contados. De esta forma, el número total de linfocitos T, linfocitos T ayudantes, linfocitos T asesinos, linfocitos B y linfocitos-NK puede ser contado. Sin embargo, ya que existen otras afecciones que pueden producir cantidades menores que las normales de los distintos tipos de linfocitos, las pruebas más importantes son aquellas que examinan la función de los linfocitos T. La prueba más definitiva involucra el incubar los linfocitos de la sangre del niño en tubos de cultivo y tratarlos con diversos estimulantes por varios días. Los linfocitos T normales reaccionan a los estimulantes al someterse a la división celular. En contraste, los linfocitos de pacientes con SCID generalmente no responden a estos estímulos.

Los niveles de inmunoglobulinas son generalmente muy bajos en SCID. De forma más común (pero no siempre), todas las clases de inmunoglobulinas están deprimidas (IgG, IgA, IgM e IgE).

El defecto molecular específico responsable por el SCID puede ser identificado en muchos casos al analizar los distintos genes responsables de los defectos. Estos análisis generalmente se encuentran disponibles únicamente en laboratorios de investigación especializados. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para hacer un diagnóstico molecular y genético específico ya que al conocer el defecto genético exacto proveerá una comprensión de mucho valor de la forma en el que el trastorno es heredado, o transmitido en la familia, los riesgos de tener otro hijo afectado y quién más en la familia se encuentra en riesgo de tener un bebé afectado.

El diagnóstico del SCID puede también ser realizado “in utero” (antes de que nazca el bebé) (*véase capítulo de Herencia*) en algunas situaciones. Por ejemplo, si ha existido previamente un niño afectado en la familia y se ha identificado el defecto genético (molecular), se puede realizar un diagnóstico por análisis moleculares de las células de la placenta (muestreo de vellosidades coriónicas o CVS) o por amniocentesis, en donde una pequeña cantidad del líquido (que contiene células fetales) se extrae de la cavidad del útero. Aún si la anormalidad genética (molecular) no ha sido caracterizada por completo en la familia, existen pruebas que pueden descartar algunos defectos específicos. Por ejemplo, la deficiencia de adenosina deaminasa puede ser descartada o confirmada por análisis de enzimas en las vellosidades coriónicas o células amnióticas. Si la forma de SCID es la forma ligada al X, uno puede determinar el sexo del bebé antes de nacer, y si el feto es femenino no será afectado. Si la familia decide esperar hasta que el bebé nazca antes de realizar pruebas, el diagnóstico puede ser realizado al examinar los linfocitos en la sangre del cordón del bebé (*véase arriba*).

HERENCIA: Todos los tipos de SCID son debidos a defectos genéticos. Estos defectos pueden ser heredados de los padres o pueden ser debido a nuevas mutaciones que aparecen en el niño afectado. Tal como se ha dicho, el defecto puede ser heredado, ya sea como un defecto ligado al X (ligado al sexo), donde el gen es heredado de la madre, o como uno de varios tipos de defectos autosómicos recesivos (*véase la sección anterior en las causas del SCID*) en donde ambos padres son portadores de un gen defectuoso (*véase capítulo de Herencia*). El lector debe leer el capítulo de Herencia para poder entender mejor cómo se heredan las enfermedades ligadas al X y autosómicas recesivas, los riesgos de tener otro hijo con la enfermedad y cómo estos patrones de herencia afectan a otros miembros de la familia. Los padres deben buscar consejo genético para estar siempre conscientes de los riesgos de los futuros embarazos.

Se debe enfatizar que no existe una decisión buena o mala respecto a tener más hijos. La decisión de tener hijos debe ser tomada a la luz de factores especiales involucrados en la familia, la filosofía básica de los padres, sus creencias religiosas y sus antecedentes, su concepto de impacto de la enfermedad en sus vidas y en las vidas de los miembros de la familia. Todos estos factores serán distintos para cada familia.

TRATAMIENTO GENERAL: El niño con SCID debe ser aislado de niños fuera de la familia, especialmente de niños pequeños. Si existen hermanos que atiendan a centros de cuidado, escuela dominical, al kinder o a la primaria, la posibilidad de traer varicela a la casa representa el mayor peligro. Afortunadamente, esta amenaza disminuye por el uso de la vacuna de la varicela (Varivax). Sin embargo, los padres deben alertar a las autoridades escolares de este peligro, para que los padres puedan ser notificados cuando

exista varicela en la escuela. Si los hermanos han sido vacunados o han tenido ya varicela, no hay peligro. Si los hermanos no han sido vacunados o no han tenido varicela, y si han tenido un nivel alto de exposición a un niño con varicela, deben vivir en otra casa durante el período de incubación (de 11 a 21 días). Se dice que hay un alto nivel de exposición cuando existe contacto cercano de los hermanos (la misma mesa de lectura, comer juntos, jugar juntos) con un niño que presenta varicela en cualquier momento durante las 72 horas siguientes a dicha exposición. Si algún hermano presenta varicela en la casa y expone al niño con SCID, el niño con SCID debe recibir la inmunoglobulina de varicela (VZIG) inmediatamente. Si el niño con SCID presenta varicela aún habiendo recibido VZIG, él o ella debe recibir acyclovir, un medicamento activo contra la varicela. El niño con SCID no debe recibir la vacuna de varicela (Varivax), ya que es una vacuna de virus vivo y no se debe utilizar ninguna vacuna de virus vivo en niños con SCID (véase abajo).

Los niños que han sido vacunados con vacuna viva de polio pueden secretar virus vivo de polio que puede ser peligroso para los niños con SCID. Por lo tanto, los niños que entran en contacto con el niño con SCID (hermanos por ejemplo) deben recibir la vacuna de polio muerta y no la viva (oral). Afortunadamente, en Estados Unidos el uso de la vacuna de polio viva ha sido discontinuado y los niños ahora se inmunizan de rutina con la vacuna de polio muerta. Por lo que, la probabilidad de que un niño con SCID estará expuesto inadvertidamente a la vacuna de polio viva ha disminuido de forma muy marcada.

Generalmente el niño con SCID no debe ser llevado a lugares públicos (guarderías, centros de cuidado en iglesias, consultorios médicos, etc.) en donde es probable que haya otros niños pequeños que pueden ser agentes infecciosos. El contacto con parientes debe también ser limitado, especialmente con aquellos que tienen hijos pequeños. Sin embargo, no son necesarios ni los procedimientos elaborados de aislamiento ni el uso de máscaras o batas por los padres en casa. Sin embargo, el lavado de manos para cualquiera que entre en contacto con el niño es esencial.

Aún cuando ninguna dieta especial curará el SCID, la nutrición es muy importante. En algunas instancias, el niño con SCID no puede absorber su comida de forma normal, lo que en su momento puede conllevar a una desnutrición. Como resultado, algunos niños pueden necesitar alimentación intravenosa continua para mantener la nutrición normal. Los niños enfermos generalmente tienen mal apetito, así que mantener la buena nutrición puede no ser posible de la forma usual. (véase capítulo de Cuidados Generales –Nutrición)

La muerte por infección de *Pneumocystis carinii*, un organismo que provoca neumonía en los pacientes con SCID, era de ocurrencia común en esta enfermedad de inmunodeficiencia primaria. Sin embargo, la neumonía por este organismo puede prevenirse con tratamiento profiláctico (preventivo) con trimethoprima-sulfamethoxazole. Por lo tanto, todos los niños con SCID deben recibir este tratamiento preventivo hasta que el defecto en sus sistemas inmunes haya sido corregido.

LAS VACUNAS DE VIRUS VIVOS Y LAS TRANSFUSIONES NO IRRADIADAS DE SANGRE O PLAQUETAS SON PELIGROSAS. Si usted o su médico sospechan que su hijo tiene una inmunodeficiencia seria (o si existe un historial familiar de inmunodeficiencia), usted no debe permitir vacunas de rotavirus, varicela, rubéola, parotiditis, vacuna viva de polio o BCG hasta que su estado inmune haya sido

evaluado. Como se menciona anteriormente, los hermanos de los pacientes no deben recibir vacunas vivas de polio. Si son administrados a los hermanos, los virus en otras vacunas de virus vivo, no es probable que estos sean esparcidos o transmitidas por los hermanos al paciente.

Si un niño con SCID necesita una transfusión de sangre o plaquetas, él/ella debe recibir sangre o plaquetas irradiadas y negativas para Citomegalovirus. Esta precaución es necesaria para prevenir la enfermedad mortal de Injerto-contra-Huésped (GVHD) de linfocitos T en los productos sanguíneos y para prevenir que él/ella contraigan una infección por Citomegalovirus.

De forma importante, los niños con SCID necesitan todo el apoyo y amor que los padres puedan darles. Pueden tener que tolerar hospitalizaciones repetidas que pueden estar asociadas con procedimientos dolorosos. Los padres necesitan desarrollar fuentes internas y externas de apoyo para lidiar con la ansiedad y el estrés de este problema desbastador. Los grupos de apoyo ayudan a muchos padres. Aún cuándo las demandas de tiempo y energía de los padres son sobrecogedoras, los padres deben recordar que los hermanos del niño continúan necesitando su amor y atención, e información a cerca de la afección del paciente. Los padres necesitan también mantener su propia relación entre ellos.

TERAPIA ESPECÍFICA: La terapia de reemplazo de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) debe ser administrada a niños con SCID. Aunque la IVIG no restaurará la función de los linfocitos T defectuosos, si reemplaza los anticuerpos faltantes que resultan del defecto de linfocitos B y es benéfica.

Para pacientes con SCID debido a la deficiencia de ADA, la terapia de reemplazo con una forma modificada de la enzima (llamada PEG-ADA) ha sido utilizada con éxito. Sin embargo, la reconstitución inmune afectada por la PEG-ADA no es una cura permanente y requiere inyecciones subcutáneas por el resto de la vida del niño.

La terapia más exitosa para el SCID es la reconstitución inmune por medio de trasplante de médula ósea o sangre del cordón. El trasplante de células madre de la médula ósea o del cordón para el SCID se realiza mejor en centros médicos que han tenido experiencia con SCID y su tratamiento óptimo. En un trasplante de médula ósea para SCID, las células madre de médula ósea o de cordón de un donador normal son dadas al paciente inmunodeficiente para reemplazar las células defectuosas del sistema inmune del paciente con SCID con las células normales del sistema inmune del donador. El donador ideal para un niño con SCID es un hermano o hermana normal compatible. Si esto no se encuentra, se han desarrollado técnicas en las últimas 2 décadas que permiten buen éxito con donadores relacionados medio compatibles (tales como la madre o el padre). Varios cientos de trasplantes de médula han sido llevados a cabo en niños con SCID durante las 3 décadas pasadas, con una tasa de supervivencia de 60-70%. Sin embargo, los resultados son mejores sí, 1) el donador es un hermano compatible (tasa de éxito >85%), 2) si los trasplantes se realizan sin quimioterapia antes del trasplante (tasa de éxito >80%) aún si se utilizan donadores relacionados medio compatibles (padre), o 3) si el trasplante puede ser realizado poco tiempo después del nacimiento, o cuando el niño tiene menos de 3.5 meses de vida (>95% supervivencia, aún si solo son medio compatibles).

Por último, otro tipo de tratamiento que ha sido explorado en la última década es la terapia génica, y ha provisto mucha esperanza para el futuro. El primer tipo de SCID para el que la terapia génica se aplicó fue el SCID debido a deficiencia de ADA. En los experimentos iniciales, el gen normal de ADA se insertaba a los linfocitos T del niño deficiente de ADA y aquellas células T sobrevivieron y expresaron el gen normal. Los resultados de esos experimentos iniciales fueron tan alentadores, que recientemente se ha probado la terapia génica como tratamiento de la forma recesiva ligada al X del SCID debido a la deficiencia de la cadena gamma común de los linfocitos T receptores. En estas pruebas, el gen normal ha sido insertado dentro de las células madre y los niños lo han hecho muy bien en los primeros años después de esta forma de terapia génica.

EXPECTATIVAS: El síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa es considerado generalmente como la más seria de las inmunodeficiencias primarias. Sin terapia exitosa, el paciente se encuentra en riesgo constante de una infección grave o mortal. Con terapia exitosa, tal como el trasplante de médula ósea, se restaura la función de los linfocitos T. Por ejemplo, el primer trasplante de médula ósea para SCID se llevó a cabo en 1968. ¡Ese paciente se encuentra vivo y bien hoy!