

## Inmunodeficiencia Combinada Severa, reporte de pacientes chilenos diagnosticados durante el período 1999-2020

### Severe combined immunodeficiency, report of chilean patients diagnosed during the 1999-2020 period

Rodrigo Hoyos-Bachiloglú<sup>a,b</sup>, Jorge Rojas<sup>c</sup>, Arturo Borzutzky<sup>a</sup>, Pamela Hernández<sup>d</sup>, Ana María Vinet<sup>e,f</sup>, Paula Bustos<sup>g</sup>, Fabiola Fernández<sup>h</sup>, Macarena Lagos<sup>ij</sup>, Alexis Strickler<sup>k</sup>, María Angélica Marinovic<sup>l</sup>, Cristina Casado<sup>m</sup>, María Cecilia Poli<sup>n,o</sup>, Alejandra King<sup>d,n,p</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

<sup>b</sup>Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile

<sup>c</sup>Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

<sup>d</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna. Providencia, Santiago, Chile

<sup>e</sup>Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile

<sup>f</sup>Universidad de La Frontera. Temuco, Chile

<sup>g</sup>Hospital La Florida Dra. Eloísa Díaz. La Florida, Santiago, Chile

<sup>h</sup>Hospital Clínico Herminda Martín. Chillán, Chile

<sup>i</sup>Hospital Padre Hurtado. San Ramón, Santiago, Chile

<sup>j</sup>Clínica Las Condes. Las Condes, Santiago, Chile

<sup>k</sup>Hospital Eduardo Schütz Schroeder. Puerto Montt, Chile

<sup>l</sup>Clínica Santa María. Providencia, Santiago, Chile

<sup>m</sup>Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile

<sup>n</sup>Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana. Santiago, Chile

<sup>o</sup>Hospital Roberto del Río. Independencia. Santiago, Chile

<sup>p</sup>Unidad de Inmunología, Hospital Luis Calvo Mackenna. Providencia, Santiago, Chile

Recibido: 27 de mayo de 2020; Aceptado: 30 de agosto de 2020

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) es una inmunodeficiencia 100% letal, cuyo pronóstico depende de un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible. Hasta la fecha en Chile sólo se cuenta con reporte de casos aislados de esta enfermedad.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Esta es la primera serie de pacientes chilenos con IDCS que abarca un gran período de tiempo. Se identifica un retraso en el diagnóstico de IDCS así como un tiempo de espera significativo para traslado a unidades de trasplante.

Correspondencia:  
Dr. Rodrigo Hoyos-Bachiloglú  
rhoyos@med.puc.cl

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(6):908-916. DOI: 10.32641/rchped.vi91i6.2580

## Resumen

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) corresponde a una de las formas más graves de inmunodeficiencia primaria, existiendo escasos datos nacionales sobre ésta. **Objetivo:** describir la epidemiología, complicaciones, pronóstico y uso de la vacuna BCG en pacientes chilenos con IDCS. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con IDCS entre los años 1999 y 2020 por médicos inmunólogos a lo largo de Chile. El diagnóstico de IDCS se realizó conforme a los criterios propuestos por Shearer: linfocitos T (CD3+) < 300 células/ $\mu$ L y proliferación 10% del límite de normalidad en respuesta a fitohemaglutinina o presencia de linfocitos T de origen materno. Se obtuvieron de la ficha clínica los datos correspondientes a: sexo, edad al diagnóstico, consanguinidad, región de origen, subpoblaciones linfocitarias, diagnóstico genético, complicaciones infecciosas y no infecciosas, vacunación BCG y sus complicaciones, edad de derivación al centro de TPH y causa de mortalidad no relacionada al TPH. **Resultados:** se diagnosticaron 25 casos de IDCS en 22 familias entre los años 1999-2020. 78% varones, la edad media a la primera manifestación fue 2.3 meses (0-7), mientras que la edad media al diagnóstico fue de 3.4 meses (0-7). Un 16% de los casos tenía un antecedente familiar de IDCS. Un 40% de los casos fueron diagnosticados en la Región Metropolitana. El inmunofenotipo más frecuente fue T-B-NK+ (48%). Se realizaron estudios genéticos en 69,5% de los casos, siendo los defectos genéticos en RAG2 (39%) la causa más frecuente. Un 88% de los casos recibió la vacuna Bacillus Calmette-Guerin (BCG) previo al diagnóstico, incluidos 2 pacientes con historia familiar positiva, 36% de los vacunados experimentó complicaciones de la BCG. La edad media a la derivación a trasplante fue de 7,4 meses (5-16). De los 25 pacientes, 11 fallecieron previo a la derivación a un centro de trasplante. **Conclusión:** En Chile existe un retraso clínicamente significativo entre las primeras manifestaciones y el diagnóstico de IDCS, así como un importante retraso en la derivación a centros de trasplante. La mayoría de los pacientes con IDCS reciben la vacuna BCG, pese a tener antecedentes familiares, y experimentan frecuentemente complicaciones de la vacuna.

## Palabras clave:

Inmunodeficiencias Primarias;  
Inmunodeficiencia Combinada Severa;  
Vacuna BCG;  
Trasplante de Precursores Hematopoyéticos

## Abstract

Severe combined immunodeficiency (SCID) is the most severe form of primary immunodeficiency. To date, there is little local information about this disease. **Objective:** To describe the epidemiology, complications, prognosis, and use of the BCG vaccine in Chilean patients with SCID. **Patients and Method:** Retrospective review of the clinical records of patients diagnosed with SCID by clinical immunologists between 1999 and 2020 throughout Chile. SCID was diagnosed according to the criteria proposed by Shearer: T lymphocytes (CD3+) < 300 cells/ $\mu$ L and proliferation 10% of the limit of normality in response to phytohemagglutinin or presence of T lymphocytes of maternal origin. Data collected from the clinical records were: sex, age at diagnosis, consanguinity, region of origin, lymphocyte subpopulations, genetic diagnosis, infectious and non-infectious complications, BCG vaccination and its complications, age at referral to the bone marrow transplant (BMT) center, and cause of non-BMT-related mortality. **Results:** Between 1999 and 2020, 25 patients were diagnosed with SCID. 78% of them were male, mean age at first manifestation of the disease was 2.3 months (0-7), while the mean age at diagnosis was 3.4 months (0-7). 16% of patients had a family history of SCID. 40% of cases were diagnosed within the Metropolitan Region. The most frequent immunophenotype was T-B-NK+ SCID (48%). Genetic studies were done in 69.5% of cases, mutations in the RAG2 gene were the most common etiology of SCID (39%). 88% of SCID patients received the Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine before diagnosis, including 2 cases with a known family history of SCID. 36% of those who received the vaccine had BCG-related complications. The mean age at referral to a bone marrow transplant center was 7.4 months (5-16). 11/25 patients died before being transferred to a transplant center. **Discussion:** There is a clinically significant delay between the first manifestations and the diagnosis of SCID in Chilean patients, as well as an important time gap between the diagnosis of SCID and referral to a center for BMT. Most SCID cases in Chile receive the BCG vaccine, despite a known family history of the disease, and frequently develop vaccine-related complications.

## Keywords:

Primary Immunodeficiencies;  
Severe Combined Immunodeficiency;  
BCG Vaccine;  
Stem Cell Transplantation

## Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de cerca de 400 enfermedades de origen genético que afectan el funcionamiento normal del sistema inmunológico<sup>1</sup>. La gravedad de las IDP es variable, desde patologías generalmente asintomáticas como la deficiencia selectiva de IgA, hasta enfermedades 100% letales en pacientes que no son diagnosticados y tratados de manera oportuna como es el caso de la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)<sup>2</sup>. Debido a su alta letalidad, la IDCS se considera la más grave de las IDP y constituye una urgencia inmunológica. El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es el único tratamiento curativo para los pacientes con IDCS disponible en nuestro país y, si éste es realizado antes de los 3,5 meses de edad en pacientes sin infecciones, ofrece una sobrevida por sobre el 90% a 5 años<sup>3</sup>. En algunos tipos particulares de IDCS es posible ofrecer a los pacientes tratamientos alternativos como el reemplazo enzimático en pacientes con IDCS por deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)<sup>4,5</sup> y terapia génica en pacientes con IDCS ligada al X<sup>6</sup> y el déficit de ADA<sup>7</sup>; sin embargo, estos tratamientos no están disponibles en nuestro país actualmente. Previo a la implementación masiva del tamizaje neonatal para IDCS en los Estados Unidos, la incidencia de IDCS se estimaba en 1:100,000 recién nacidos (RN); número que aumentó a 1:65,000 RN al implementarse esta importante medida de salud pública en ese país<sup>8</sup>. Se espera que con la implementación de programas de tamizaje neonatal en los restantes países, la incidencia de IDCS siga aumentando.

Hasta la fecha se han descrito 18 defectos genéticos que pueden presentarse como IDCS<sup>9</sup>. Todas las formas de IDCS, independiente del gen afectado, se caracterizan por una ausencia de linfocitos T y un compromiso variable de las células B y NK, reconociéndose los siguientes inmunofenotipos según la afectación o no de estos otros grupos celulares: T-B+NK+, T-B-NK+, T-B+NK- y T-B-NK-. Se debe sospechar una probable IDCS en pacientes con infecciones oportunistas, linfopenia persistente, historia familiar de niños fallecidos sin causa clara o a causa de infecciones y, especialmente, en aquellos con historia familiar de IDCS. El diagnóstico puede ser posteriormente confirmado por medio de estudio de subpoblaciones linfocitarias, test de linfoproliferación y estudios genéticos.

El tratamiento de los pacientes con IDCS es principalmente de soporte y busca llevar al paciente en las mejores condiciones posibles al TPH, único tratamiento curativo actualmente disponible en nuestro país. Las terapias de soporte incluyen: apoyo nutricional, uso de antibióticos, antivirales y antifúngicos profilácticos, palivizumab, inmunoglobulina endovenosa o subcutá-

nea, la contraindicación absoluta de vacunas por agentes vivos y el uso de transfusiones filtradas, irradiadas y citomegalovirus (CMV) negativas<sup>10</sup>. La principal vacuna viva a la cual estos pacientes se encuentran expuestos es la vacuna Bacillus Calmette-Guerin (BCG), aplicada a todos los RN de Chile con peso de nacimiento mayor a dos kilos a las 48 h de vida, momento en que los pacientes con IDCS son irreconocibles salvo por la posible existencia de un antecedente familiar de la enfermedad.

La epidemiología de la IDCS en Chile es desconocida y no se cuenta con reportes previos de series nacionales que cubran grandes períodos de tiempo. El objetivo de este trabajo es describir la epidemiología, complicaciones, pronóstico y uso de la vacuna BCG en pacientes chilenos con IDCS.

## Pacientes y Método

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes diagnosticados con IDCS entre los años 1999 y 2020 por médicos inmunólogos o inmunólogos pediatras a lo largo de Chile, que fueron presentados o derivados a centros que contaban con especialista en inmunología o con capacidad de TPH. El diagnóstico de IDCS se realizó conforme a los criterios propuestos por Shearer et al<sup>11</sup>; IDCS clásica: ausencia o números significativamente disminuidos de linfocitos T (CD3+ < 300 células/ $\mu$ L) y proliferación significativamente disminuida (< 10% del límite de normalidad) en respuesta a fitohemaglutinina (PHA) o presencia de linfocitos T de origen materno. El diagnóstico de síndrome de Omenn se definió como la presencia de un rash generalizado con ausencia de células T maternas, linfocitos T detectables (CD3+ > 300 células/ $\mu$ L) y proliferación a antígenos ausente o menor al 30% de lo normal. En casos en que no se cuenta con estudios de proliferación debe presentar al menos cuatro de los siguientes, siendo al menos uno de ellos uno de los marcados en cursiva: hepatomegalia, Esplenomegalia, linfadenopatías, IgE elevada, eosinofilia, *linfocitos T oligoclonales*, > 80% de los linfocitos CD3+ o CD4+ son CD45RO+, *proliferación a PHA < 30% de lo normal*, *proliferación en respuesta a una reacción mixta leucocitaria < 30% de lo normal*, *mutación detectada en un gen que produce IDCS*.

Se obtuvieron de la ficha clínica los datos correspondientes a: sexo, edad al diagnóstico, consanguinidad, región de origen, subpoblaciones linfocitarias, diagnóstico genético, complicaciones infecciosas y no infecciosas, vacunación BCG y sus complicaciones, edad de derivación al centro de TPH y causa de mortalidad no relacionada al TPH. Los datos obtenidos se expresan como porcentajes y medias con sus correspondientes rangos.

Los padres de los pacientes fueron contactados por vía telefónica para la obtención de consentimiento informado previo a la revisión de las fichas clínicas. En aquellos casos en que no fue posible contactar a los padres de los pacientes, se solicitó dispensa de consentimiento informado al director del establecimiento correspondiente. La realización de este estudio fue evaluada y aprobada por el comité de ética científico pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Occidente y el comité de ética de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Resultados

### Demografía:

Durante el período estudiado se diagnosticaron 25 casos de IDCS en 22 familias a lo largo de Chile. La edad media al momento de la primera manifestación de IDCS fue de 2,3 meses (0-7 meses), mientras que la edad media al diagnóstico fue de 3,4 meses (0-7 meses). En 16 % de los pacientes se contaba con el antecedente de un hermano, hermana o primo hermano afectado por IDCS. En sólo una de las 22 familias se detectó la presencia de consanguinidad (4%). La mediana de edad al diagnóstico de pacientes con un antecedente familiar de IDCS fue 3,0 meses (0-6 meses). De los 25 pacientes, 14 (56%) recibieron un trasplante de precursores hematopoyéticos y un paciente recibió terapia génica. La mediana de edad al momento de la transferencia a un centro con capacidad de TPH fue 7,4 meses (5-16 meses). 11/25 pacientes fallecieron antes de ser transferidos a un centro de TPH. 10/25 pacientes fueron diagnosticados en la Región Metropolitana, los restantes casos fueron diagnosticados en la Región de Los Lagos (4), Región de Valparaíso (3), Región de Coquimbo (2), Región de La Araucanía (2), Región del Libertador Bernardo O'Higgins (1), Región de Atacama (1), Región de Ñuble (1) y en Región de Aysen (1). La tabla 1 resume las características de los pacientes estudiados.

### Manifestaciones clínicas

La manifestación más frecuente fue la presencia de infecciones (95,6%). Las más frecuentes fueron: infecciones del tracto respiratorio bajo (73,9%), sepsis (68%), infecciones fúngicas (44%), diarrea crónica (40%), infección por *Pneumocystis jirovecii* (36%), diseminación BCG (32%) e infección por CMV (24%). Las complicaciones no infecciosas de la IDCS más frecuentemente observadas fueron: desnutrición (44%), organomegalia (24%), rash cutáneo (20%) y riesgo de desnutrición (8%). En dos pacientes de esta serie la presentación clínica correspondió a un síndrome de Omenn. La figura 1 resume las manifestaciones clínicas de los pacientes con IDCS.

### Estudios de laboratorio

Al momento del diagnóstico, la totalidad de los pacientes diagnosticados con IDCS presentaba linfopenia. La mayoría de los pacientes (87%) presentaba recuentos de linfocitos CD3+ menores a 300 células/ $\mu$ L. En 32% de los pacientes se realizaron estudios de linfoproliferación, en aquellos pacientes en que no se logró realizar el test las causas fueron: no disponibilidad del examen en su región y recuentos de linfocitos T de 0 células/ $\mu$ L. En 3 casos se buscó la presencia de células maternas injertadas en la sangre del paciente (quimerismo materno) mediante FISH de cromosomas sexuales, mientras que en un caso se realizó por medio de estudio de "short tandem repeats" (STR). En 1 paciente se realizó, luego del diagnóstico de IDCS,

**Tabla 1. Características de pacientes con IDCS 1999-2019 (n = 25)**

Variable	n (%)
Sexo	
Masculino	20 (80)
Femenino	5 (20)
Distribución según zona geográfica	
Norte	3 (12)
Centro	14 (56)
Sur	8 (32)
Distribución por año	
2000	4 (16)
2005	3 (12)
2007	1 (4)
2008	1 (4)
2010	3 (12)
2011	2 (8)
2012	3 (12)
2015	2 (8)
2017	2 (8)
2018	1 (4)
2019	2 (8)
2020	1 (4)
Consanguinidad	
Sí	2 (8)
No	23 (92)
Inmunofenotipo	
T-B+NK+	4 (16)
T-B+NK-	9 (36)
T-B-NK+	12 (48)
T-B-NK-	0 (0)
Estudios genéticos	
Sí	16 (64)
No	9 (36)
Gen mutado, n (%)	
IL2RG	7 (28)
RAG2	9 (36)
IL7RA	1 (4)
Desconocido	8 (32)
Muertes previo a TPH	11 (44)

estudio de círculos de escisión del receptor de linfocitos T (TRECs) (figura 2)<sup>12</sup>. En uno de los pacientes diagnosticado con síndrome de Omenn se observaron recuentos elevados de eosinófilos (1.220 células/ $\mu$ L) y de IgE sérica (112 UI/mL).

Más de la mitad de los pacientes tuvo acceso a estudios genéticos (16/25), encontrándose una etiología genética en todos los pacientes estudiados salvo un caso. Entre los pacientes que se realizaron estudios genéticos, un 93% de ellos lo hizo por medio de protocolos de investigación en el extranjero. Los defectos genéticos más frecuentemente detectados correspondieron a mutaciones que afectan el gen *RAG2* (36%). Los dos casos de síndrome de Omenn en esta serie se debieron a mutaciones en *RAG2*.

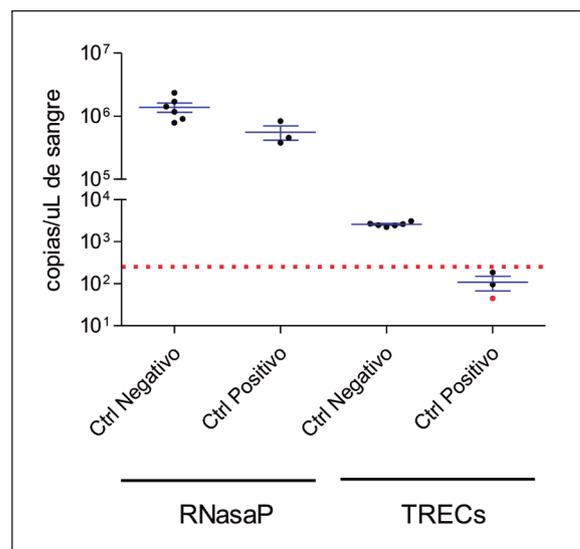
### Tratamientos de soporte

Un 100% de los pacientes recibió profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci*, antifúngica y contra virus herpes. 2/25 de los casos recibieron palivizumab como profilaxis para VRS. Todos los pacientes recibieron inmunoglobulina por vía endovenosa previo a la transferencia a un centro de trasplante.

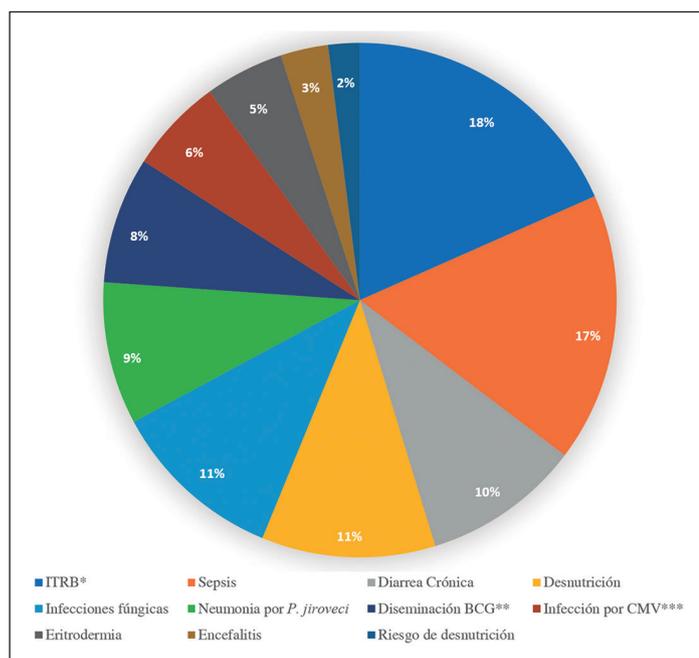
### Vacunación BCG

Un 88% de los pacientes registrados recibió la vacuna BCG de acuerdo con el programa nacional de inmunizaciones en las primeras 48 h de vida, incluyendo a 2 pacientes con antecedente de un hermano afectado por IDCS. Entre los pacientes que recibieron la vacuna

BCG, un 32% experimentó complicaciones de la vacuna antes del TPH: nódulos cutáneos, compromiso pulmonar, diseminación esplénica y hepática. En 36% de los casos vacunados, las complicaciones asociadas a la vacuna BCG correspondieron a la primera manifestación de la IDCS. La media de edad al momento de la aparición de complicaciones de la vacuna BCG fue de 6,4 meses (4-9 meses). Entre los pacientes que recibieron vacuna BCG previo al diagnóstico de IDCS, 13 pacientes recibieron isoniazida y 6 pacientes recibieron isoniazida más rifampicina previo a TPH (tabla 2).



**Figura 2.** Cuantificación de TRECs por qPCR multiplex en un paciente con IDCS. La línea punteada en rojo indica valor de corte para la cuantificación de TRECs, correspondiente a 252 copias/mL de sangre, valores bajo ese punto de corte se consideran valores de alerta. Los datos se presentan como media y error estándar. El gen de la RNasaP se cuantifica a modo de control de integridad del ADN y su expresión debe ser similar entre controles sanos y pacientes con IDCS. El punto rojo indica a paciente con SCID T-B+NK+. Se utilizó además muestra de un paciente post-timoglobulina y un paciente sometido a timectomía a modo de controles positivos para linfopenia T severa.



**Figura 1.** Manifestaciones clínicas de los pacientes con IDCS 1999-2019 (n = 25). \*ITRB: infección del tracto respiratorio bajo. \*\*BCG: Bacillus Calmette-Guerin. \*\*\*CMV: Citomegalovirus.

Variable	n (%)
<b>Vacunación BCG</b>	
Sí	22 (88)
No	3 (12)
<b>Complicación de la vacuna BCG</b>	
Sí	8 (36*)
No	17(64*)
<b>Tipo de complicación</b>	
Diseminada	7 (87,5)
Local	1 (12,5)

\* Porcentaje de los pacientes vacunados

## Discusión

La epidemiología de la IDCS en Chile es desconocida y no existen reportes previos de series nacionales de pacientes afectados por esta enfermedad que abarquen grandes períodos de tiempo. Considerando los datos expuestos en este manuscrito, es posible determinar que en Chile se diagnostican en promedio 3 pacientes con IDCS anualmente, con lo que se estimaría una incidencia de 1:90.000 recién nacidos vivos. De acuerdo con los datos internacionales en regiones con tamizaje neonatal para IDCS, es probable que esta tasa corresponda a una subestimación de la incidencia real de la enfermedad ya que un número importante de casos pudiese no ser diagnosticado y fallecer antes de que se sospeche el diagnóstico.

En el medio nacional existe un bajo nivel de sospecha de inmunodeficiencias primarias, esto debido a que son enfermedades consideradas raras y no están incluidas dentro del currículum de pre-grado de las escuelas de medicina ni en los programas de post-grado de pediatría ni medicina familiar, lo cual se podría correlacionar con la ausencia de diagnóstico temprano en los casos con antecedentes familiares de la enfermedad. Estudios previos realizados en Estados Unidos, han demostrado que el antecedente familiar de IDCS reduce significativamente la edad al diagnóstico en los pacientes afectados<sup>13</sup> y, este antecedente representa un signo de alarma establecido para IDP que ha sido difundido ampliamente por la Fundación Jeffrey Modell. La baja sospecha diagnóstica se ve agravada por el hecho de que la mayoría de los inmunólogos clínicos desarrolla su actividad en la zona centro del país y se refleja en que la mayoría de los casos reportados en esta serie pertenecen a esta zona, principalmente la Región Metropolitana donde los recursos humanos se encuentran disponibles. Otra dificultad para el diagnóstico oportuno de estos pacientes es el acceso a exámenes diagnósticos a lo largo de Chile, lo que queda evidenciado por el hecho de que en 17/25 pacientes no se realizaron los estudios de linfoproliferación, que permiten una evaluación funcional del sistema inmune, por no encontrarse disponibles. En conjunto, estos factores explicarían que existan años en que no se ha diagnosticado ningún paciente con IDCS en Chile, los que podrían haber nacido en regiones sin médico especialista o sin acceso a exámenes diagnósticos.

La IDCS es una enfermedad letal en todos los casos que no reciben tratamiento oportuno<sup>2</sup>. El TPH, único tratamiento disponible en Chile, cambia el pronóstico de la IDCS desde una patología letal en todos los casos a una sobrevida superior al 90% a cinco años en aquellos trasplantados antes de los 3,5 meses de edad<sup>3</sup>. La sobrevida post trasplante en pacientes tratados después de los 3,5 meses disminuye hasta un 50% a cinco

años dependiendo de la presencia o no de infecciones al momento del trasplante<sup>3</sup>. En nuestra serie de casos, 11 de los pacientes con IDCS fallecieron antes de poder ser trasladados a un centro de trasplante, 13 pacientes fueron tratados por medio de TPH y un paciente recibió terapia génica como parte de un protocolo internacional de investigación. Los pacientes trasplantados fueron transferidos a centros de TPH a una edad media de 7,4 meses, considerando que la edad media al diagnóstico fue de 3,4 meses, se evidencia un retraso significativo en el acceso al tratamiento curativo en este grupo de pacientes. Este hallazgo constituye uno de los resultados más relevantes de este estudio ya que identifica un punto crítico a mejorar en el tratamiento de los pacientes con IDCS en Chile. El retraso observado en la derivación a centros de trasplante, así como la alta frecuencia de infecciones en nuestra serie, afectan la probabilidad de sobrevida post trasplante de los pacientes.

Un 64% de los pacientes tuvo acceso a estudios genéticos, la mayoría de ellos por medio de protocolos de investigación. En casi la totalidad de los pacientes en que se realizaron estudios de secuenciación se llegó a diagnóstico molecular, lo que confirma la utilidad previamente reportada de las técnicas de estudio genético actualmente en uso para el estudio de pacientes con IDCS<sup>14</sup>. El gen más frecuentemente mutado en este reporte de pacientes es *RAG2* (36%), seguido por *IL2RG* (28%). Este hallazgo es diferente a lo reportado en la literatura internacional, donde se describe que en ausencia de tamizaje neonatal para IDCS, mutaciones en *IL2RG* explican un 46% de los casos, mientras que mutaciones en *RAG2* afectan a sólo un 5% de los pacientes con IDCS<sup>15</sup>. La alta frecuencia de pacientes con IDCS debido a defectos en *RAG2* es llamativa dado que estos defectos se heredan de forma autosómico recesiva y la frecuencia de consanguinidad en nuestra serie de pacientes y en Chile es baja. A la fecha, no existen estudios latinoamericanos publicados que reporten el desglose de las causas genéticas de IDCS y la mayor proporción de pacientes con esta patología documentados en el registro de la sociedad latinoamericana de inmunodeficiencias primarias (LASID) no cuenta con diagnóstico genético. Debido a estas limitaciones, y al bajo número de pacientes en esta serie, es difícil esclarecer si la alta frecuencia de IDCS debido a mutaciones en *RAG2* se debe a una mayor proporción de portadores de mutaciones patogénicas en *RAG2* en nuestra población o si la distribución de los diagnósticos genéticos en esta serie es producto del bajo número de pacientes y cambiaría significativamente si la totalidad de los afectados hubiese tenido acceso a estudios de secuenciación. El acceso a estudios genéticos en pacientes con IDCS no sólo permite realizar consejería genética a los familiares, sino que también se ha demostrado que permite tomar decisiones acerca de la necesidad de

condicionamiento para el trasplante y la intensidad de éste, así como marcar pronóstico tanto de sobrevida a largo plazo como de reconstitución inmune post trasplante<sup>16</sup>, siendo necesario contar con estos estudios en todos los pacientes con IDCS.

Las complicaciones infecciosas fueron la manifestación más frecuente de IDCS en esta serie, siendo las infecciones respiratorias y gastrointestinales las más prevalentes al igual que en otras series latinoamericanas<sup>17</sup>. La totalidad de los pacientes recibió inmunoglobulina y profilaxis antimicrobiana con cotrimoxazol, fluconazol y aciclovir de acuerdo a lo establecido en recomendaciones internacionales<sup>18</sup>. En dos pacientes diagnosticados durante los meses de invierno se utilizó palivizumab como profilaxis de virus respiratorio sincicial, un uso que pese a ser recomendado internacionalmente<sup>18</sup>, sólo se encuentra garantizado en Chile para prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional. Un porcentaje significativo de pacientes experimentó infecciones no prevenibles mediante profilaxis, como las complicaciones asociadas a la vacunación BCG (36%) y las infecciones por CMV (24%). La infección por CMV puede ser potencialmente mortal en pacientes con IDCS y se deben tomar todas las precauciones necesarias para prevenirla, incluyendo el uso de hemoderivados CMV negativos, en caso de ser necesarios, y la suspensión de la lactancia materna en pacientes cuyas madres sean CMV positivas<sup>19</sup>.

La vacuna BCG se administra a todos los recién nacidos chilenos mayores de 2 kg de peso a las 48h de vida según lo estipulado en el programa nacional de inmunizaciones, sin embargo, está contraindicada en pacientes con inmunodeficiencias celulares. Pese a no ser una vacuna segura para los pacientes con IDCS<sup>20</sup>, más del 80% de los pacientes en esta serie la recibió a las 48 h de nacidos, incluyendo dos pacientes en quienes se contaba con el antecedente de un hermano afectado. En pacientes con IDCS que han recibido la vacuna BCG se reportan tasas de complicaciones de entre el 50-60%, siendo la diseminación BCG la complicación más frecuente de la vacuna en hasta el 70% de los casos<sup>17,21</sup>. En nuestra serie de pacientes un 36% experimentó complicaciones de la vacuna BCG, esto es un número más bajo que el 51% reportado en la mayor serie de pacientes con IDCS vacunados con BCG<sup>22</sup>; sin embargo, el número de pacientes con una complicación diseminada en nuestra serie es notoriamente mayor (87,5% vs 34%). Las complicaciones asociadas a la vacuna BCG en pacientes con IDCS se manifiestan en un 66% de los casos durante los primeros 6 meses de vida, en concordancia con estos datos internacionales, la media de edad a la aparición de complicaciones de la vacuna en nuestra serie fue de 6 meses. En la actualidad no existe un consenso respecto del mejor esquema de fármacos antimicrobianos en pacientes con IDCS

que han recibido la vacuna BCG, sin embargo, se ha reportado que en pacientes asintomáticos no existe una diferencia significativa entre recibir tratamiento biasociado con isoniazida-rifampicina y recibir monoterapia con isoniazida<sup>22</sup>. En nuestra serie un 92% de los pacientes recibió al menos isoniazida previo a su derivación a TPH.

La decisión de utilizar o no la vacuna BCG, y la edad de administración por parte de los programas de inmunizaciones es compleja y debe balancear el riesgo de vacunar inadvertidamente a pacientes afectados por IDCS, y otras inmunodeficiencias con susceptibilidad a micobacterias, con el riesgo de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en la población general. Un estudio realizado en el año 2006<sup>23</sup> definió umbrales de tasa de infección por tuberculosis y de incidencia de IDCS para determinar cuando el uso de la vacuna BCG lleva a un aumento o disminución de los "Quality Adjusted Life Years", una medida que combina calidad y cantidad de vida<sup>24</sup>. Ellos determinaron que el uso de la BCG es favorable si la incidencia anual de tuberculosis se encuentra entre el 0.1 y el 1% y la incidencia de IDCS en la población es entre 0 y 5:100.000. Tomando en cuenta que la incidencia actual de tuberculosis en Chile es de 14:100.000 habitantes<sup>25</sup> y que la incidencia de IDCS es desconocida, no existen datos nacionales suficientes para apoyar el cese de la vacunación BCG, sin embargo, ante la inexistencia de un programa de tamizaje neonatal de IDCS y dado que aún en presencia de un antecedente familiar de IDCS los pacientes afectados reciben la vacuna, se debe trabajar fuertemente en la implementación de medidas de seguridad en vacunas que permitan detectar a pacientes en que la vacuna BCG debe diferirse hasta haber sido evaluados por un especialista en inmunología.

El tamizaje neonatal se basa en la detección de los TREC's a partir de las tarjetas de papel filtro utilizadas para la detección de hipotiroidismo congénito y fenilquetonuria<sup>26</sup>. La cuantificación de los TREC's ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico de pacientes con IDCS y otras inmunodeficiencias caracterizadas por una disminución de los números de linfocitos T circulantes, así como un método costo-efectivo para la detección precoz de la enfermedad<sup>27-29</sup>. Las técnicas de tamizaje neonatal de IDCS descritas a nivel internacional, así como los puntos de corte reportados son aplicables a nuestra población, como lo demuestra la cuantificación realizada en uno de los pacientes de esta serie. El uso masivo de este examen de laboratorio debiera ser impulsado por las diversas sociedades científicas relacionadas a la pediatría, así como las autoridades pertinentes, con la finalidad de identificar oportunamente a pacientes con una patología letal cuyo tratamiento se encuentra disponible en el país.

Este estudio reporta por primera vez una serie mul-

ticéntrica de pacientes chilenos con IDCS a lo largo de un período extenso de tiempo. Uno de los puntos más relevantes de la descripción de esta serie de pacientes es el amplio margen de tiempo que existe entre el diagnóstico de IDCS y la derivación a un centro de trasplante, un punto crítico en el tratamiento de estos pacientes. A la luz de estos datos se debe considerar la implementación en Chile de un programa de tamizaje neonatal de IDCS con la finalidad de poder determinar la incidencia real de la enfermedad, aumentar la seguridad de la vacuna BCG, equiparar la oportunidad diagnóstica de los pacientes con IDCS a lo largo de Chile y reducir la edad a la cual los pacientes reciben trasplante de médula ósea.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores decla-

ran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-43.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S182-94.
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434-46.
- Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for Adenosine deaminase (ADA)-deficient Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol*. 2005;117(2):133-43.
- Tartibi HM, Hershfield MS, Bahna SL. A 24-Year Enzyme Replacement Therapy in an Adenosine-deaminase-Deficient Patient. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20152169.
- Cavazzana M, Six E, Lagresle-Peyrou C, André-Schmutz I, Hacein-Bey-Abina S. Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency: Where Do We Stand? *Hum Gene Ther*. 2016;27(2):108-16.
- Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, et al. Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency: A Comprehensive Evaluation of Short- and Medium-Term Safety. *Mol Ther*. 2018;26(3):917-31.
- Dorsey MJ, Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States: Lessons Learned. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):1-11.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. 18:20.
- Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122(23):3749-58.
- Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1092-8.
- R HB, C SF, C PH. [Severe Combined Immunodeficiency: The Time for Newborn Screening Has Come]. *Rev Chil Pediatr* 2019;90(6).
- McWilliams LM, Dell Railey M, Buckley RH. Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for All Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):585-91.
- Goudouris ES, Segundo GRS, Poli C. Repercussions of inborn errors of immunity on growth. *J Pediatr*. (Rio J) 2019;95:49-58.
- Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15061.
- Haddad E, Logan BR, Griffith LM, et al. SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood* 2018;132(17):1737-49.
- Mazzucchelli JTL, Bonfim C, Castro GG, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):184-91.
- Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM, Francisco S. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. 2017;
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):667-72.
- Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):474-81.
- Yeganeh M, Heidarzade M, Pourpak Z, et al. Severe combined immunodeficiency: A cohort of 40 patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(4):303-6.
- Marciano BE, Huang C-Y, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134-41.
- Clark M, Cameron DW. The benefits and risks of bacille Calmette-Guérin vaccination among infants at high risk for both tuberculosis and severe combined immunodeficiency: assessment by Markov model. *BMC Pediatr*. 2006;6(1):5.
- Alvis N, Valenzuela MT. Los QALYs y

- DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Rev Med Chil* 2010;138:83-7.
25. Victorino FC, Herrera M. T, Victorino FC, Herrera M. T. La tuberculosis en Chile: situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017. *Rev Chil enfermedades Respir* 2017;33(4):320-4.
26. Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, Routes JM. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clin Epidemiol*. 2013;5:363-9.
27. Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, et al. Fiscal Implications of Newborn Screening in the Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):697-702.
28. Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1589-93.
29. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res*. 2016;64(3):736-53.