



## EDITORIAL

## Ampliación del cribado neonatal a la detección de inmunodeficiencias combinadas graves. Un imperativo moral

### Extending neonatal screening to the detection of severe combined immunodeficiencies. A moral imperative

L. Alsina<sup>a,d</sup>, P. Llobet-Agulló<sup>b,d</sup> y P. Soler-Palacín<sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Sección de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>b</sup> Consulta Inmunología i Al·lèrgia Pediàtrica, Hospital General de Granollers, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Grup d'Immunodeficiències Primàries de la Societat Catalana de Pediatria i Societat Catalana d'Immunologia

Cada año, se calcula que nacen entre 5-10 niños en España con una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Hasta la irrupción del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), estos pacientes fallecían en todos los casos a consecuencia de las graves infecciones que presentaban. La posibilidad de TPH con mejores tasas de éxito cuanto más joven es el paciente y la reciente aparición de un ensayo robusto<sup>1</sup> para su diagnóstico al nacimiento, hacen de la IDCG una opción de primera línea para ser implementada en el cribado neonatal de nuestro país.

Desde su descripción por Wilson y Junquer en 1968, los criterios para incluir una enfermedad en el sistema de cribado neonatal han prevalecido hasta la actualidad con mínimos cambios<sup>2</sup>. Señalan que las enfermedades potencialmente incluíbles deben cumplir los siguientes puntos: *a*) la enfermedad debe ser un problema de salud importante por su prevalencia y/o carga de enfermedad; *b*) debe haber una prueba de cribado adecuado y aceptable para la población; *c*) se debe conocer a fondo la historia natural de la enfermedad; *d*) deben estar disponibles medidas

diagnósticas, terapéuticas o preventivas que puedan ofrecerse a los afectados; *e*) el tratamiento en fase de latencia debe ser más efectivo que si se aplica después del diagnóstico clínico habitual, y *f*) el coste de encontrar los casos debe ser económicamente equilibrado en relación a los posibles gastos en la atención médica en su conjunto.

La IDCG es en realidad un conjunto de enfermedades de base genética que agrupa las formas más graves de inmunodeficiencias primarias en las que existe un defecto casi completo en la linfogénesis T y/o B. La IDCG cumple definitivamente los criterios de inclusión en el cribado neonatal: se trata de un grupo de enfermedades con una prevalencia alrededor de 1:30.000-50.000 recién nacidos vivos (según los resultados reales, no extrapolados, obtenidos en los estados de Estados Unidos de América que aplican el cribado de forma universal). Esta prevalencia es muy superior a la mayoría de entidades actualmente incluídas en el cribado ampliado que llevan a cabo diversas comunidades autónomas del Estado. La IDCG es una enfermedad asintomática al nacimiento, pero extremadamente grave, llevando indefectiblemente a la muerte en los primeros 6 o 12 meses de vida en las formas clásicas. Por ello, debe considerarse como una urgencia médica, dado que una actuación precoz y optimizada es fundamental en el porvenir del paciente.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [psoler@vhebron.net](mailto:psoler@vhebron.net) (P. Soler-Palacín).

El diagnóstico precoz tiene un fuerte impacto en la supervivencia de los niños afectados. Así, estudios recientes han demostrado que los pacientes diagnosticados en ausencia de infecciones a raíz del diagnóstico de un hermano presentan una supervivencia mucho mayor (90%) que los pacientes diagnosticados sobre la base de la historia natural de la enfermedad (40%)<sup>3</sup>.

Existe una técnica de diagnóstico precoz común para las diferentes formas genéticas de IDCG aplicable en sangre seca de talón denominada *T-cell Receptor Excision Circles* (TREC), que ha surgido recientemente como una herramienta no invasiva útil para investigar la producción de células T por el timo. La cuantificación de copias TREC ha sido implementada como la prueba preferida para detectar recién nacidos con IDCG o linfopenia significativa<sup>1</sup>. Desde su inicio como prueba piloto en Wisconsin en el año 2007, los datos aportados en los diferentes estados donde se aplica demuestran su utilidad en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes, con un porcentaje de falsos positivos y negativos muy bajo. Una opción adicional para este cribado es añadir el cribado de los defectos del desarrollo del linfocito B mediante la adición a la prueba de cribado de los *κ-deleting Recombination Excision Circles* (KREC), como se propone en diversos países del norte de Europa; en cualquier caso, parecería recomendable establecer una pauta de actuación única (al menos a nivel europeo) que permitiese comparar los resultados obtenidos.

El tratamiento de las diferentes formas de IDCG se basa en el TPH y la terapia génica en algunos casos concretos, como el déficit de adenosina desaminasa y el déficit de la cadena gamma del receptor de la interleucina-2. Aunque no se realiza terapia génica para estas entidades en nuestro país, sí se dispone de hospitales pediátricos con una amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades y, por lo tanto, preparados para el seguimiento y tratamiento curativo de los pacientes con IDCG<sup>4</sup>.

Desde un punto de vista económico, el coste de la determinación de TREC y KREC, que se realiza por técnicas de PCR, es teóricamente mayor, dado que el cribado actual se realiza mediante otra técnica, la espectrometría de masas. No obstante, datos aportados al respecto demuestran un ahorro muy significativo cuando se compara la atención integral de estos niños en la fase presintomática, con el manejo habitual del paciente atendido sobre la base de la historia natural de la enfermedad; esta se caracteriza por complicaciones infecciosas habitualmente graves y prolongadas, que requieren tratamientos complejos y que dificultan además el éxito del trasplante. Este hecho justifica también la aplicación del cribado desde una visión de eficiencia<sup>5</sup>.

Por todo ello, existe una recomendación formal realizada por expertos europeos que concluye que el cribado neonatal de la IDCG debería ser obligatorio en todos los países europeos<sup>6</sup>. En la actualidad, se aplica en 13 estados de los EE. UU. (con una cobertura de prácticamente la mitad de los recién nacidos de ese país) y varios países están iniciando este proceso en Europa.

En esta línea, el trabajo llevado a cabo por Olbrich et al.<sup>7</sup> publicado en el presente número titulado «Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias —TRECs y KRECs identifican linfopenias T y B graves—» es relevante, novedoso (primer estudio piloto

en España) y técnicamente bien resuelto. Los autores evalúan la factibilidad técnica y de los circuitos implicados, al cuantificar 2 marcadores de replicación linfocitaria (TREC para linfocitos T y KREC para linfocitos B), en sangre de talón de 1.068 recién nacidos. Sus resultados, reafirmados por la congruencia en el uso de controles internos de muestras de pacientes con inmunodeficiencias confirmadas, demuestran que ambos marcadores son útiles en la discriminación de niños sanos de los afectados de IDCG (lo que corrobora estudios previos publicados en otras poblaciones), si bien destacan que quedan por resolver 2 puntos esenciales: la definición de unos puntos de corte sensibles y específicos en la cuantificación de estas PCR y la optimización de la recogida y el almacenamiento de muestras de sangre de talón. Queda pendiente una evaluación precisa del coste en nuestro medio, un aspecto crucial para su aplicación de modo universal.

En definitiva, la IDCG es una enfermedad potencialmente mortal que puede ser detectada por cribado neonatal, lo que conlleva una franca mejora en el pronóstico de los niños afectados; dicho cribado, además, es coste-efectivo sobre la base de datos preliminares de otros países donde se está implementando. Por consiguiente, parece sensato afirmar que el cribado neonatal de la IDCG debería ser una realidad palpable en un futuro cercano en nuestro país, donde las limitaciones presupuestarias deberían priorizar todas aquellas actuaciones que optimicen los mermados presupuestos sanitarios puesto que, aunque a corto término puedan suponer incrementos, a medio o largo plazo conllevan reducciones. Consideramos que España no debería quedarse atrás en el cribado neonatal de la IDCG: dicho cribado es sostenible y debe ser sostenido en el tiempo.

## Bibliografía

1. Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:607–16.
2. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: How can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med.* 2012;14:129–34.
3. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: The case for newborn screening. *Blood.* 2011;117:3243–6.
4. Hladun R, Badell I, González M, Martínez AM, Sánchez de Toledo J, Olivé MT, et al., por el Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON). Survival analysis of hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency in Spain. *An Pediatr (Barc).* 2014. May 22. [Epub ahead of print].
5. Modell V, Knaus M, Modell F. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res.* 2014. Mar 6. [Epub ahead of print].
6. Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol.* 2014;34:393–7.
7. Olbrich P, de Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas-Feria P, Aguayo J, et al. Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias —TRECs y KRECs identifican linfopenias T y B graves—. *An Pediatr (Barc).* 2014.