

¿Cuándo sospechar de la inmunodeficiencia combinada grave en niños?

María Guadalupe Hernández-Blas,* Socorro Orozco-Martínez,**
Alberto Contreras-Verduzco,** Edgar Alejandro Medina-Torres,*** Sara Espinosa-Padilla***

RESUMEN

La inmunodeficiencia combinada grave comprende un grupo de enfermedades con defectos genéticos que involucra a la inmunidad celular y humoral. Esto origina una gran deficiencia de la función inmune que lleva a infecciones recurrentes y generalmente fatales en los primeros meses de vida, a menos que el sistema inmune sea reconstituido. Los niños con inmunodeficiencia combinada grave al nacimiento lucen sanos. Las manifestaciones clínicas inician en los primeros meses de vida con diarrea crónica, neumonía intersticial, candidiasis persistente o recurrente y detención de peso y talla. Las infecciones generalmente son con patógenos oportunistas e intracelulares (especialmente *Pneumocystis jiroveci*), virus, bacterias y hongos. La linfopenia es generalmente un marcador de laboratorio de esta inmunodeficiencia. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales ha modificado la sobrevida de estos pacientes, con una sobrevida del 97% para aquellos pacientes trasplantados antes de los 3.5 meses, y de 69% para aquellos trasplantados después de este tiempo. La terapia génica es otra opción terapéutica que tiene resultados prometedores.

Palabras clave: Sospecha, inmunodeficiencia primaria, combinada grave.

ABSTRACT

*Severe combined immunodeficiency comprises a collection of genetic defects that involve both humoral and cellular immunity. A profound lack of immune function leads to infections that are generally fatal in infancy unless the immune system can be reconstituted. Infants with severe combined immunodeficiency appear normal at birth. Combined immunodeficiency has most often an early onset, frequently with protracted diarrhea, interstitial pneumonia, recurrent or persistent candidiasis, and failure to thrive. Infections are sustained by intracellular pathogens (especially *Pneumocystis jiroveci*), viruses, bacteria, and fungi. Lymphopenia is a laboratory hallmark of severe combined immunodeficiency. Hematopoietic stem cell transplantation is the treatment of choice for severe combined immunodeficiency, and can cure 97% of the affected patients. Promising results have been achieved with gene therapy, although long-term safety remains an issue.*

Key words: Suspect, primary immunodeficiency, severe combined.

* Médico Pediatra. Hospital Regional de Apatzingán.

** Médico adscrito al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

*** Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia combinada grave es una inmunodeficiencia primaria. Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) constituyen un grupo de enfermedades hereditarias, que comprenden más de 200 diagnósticos diferentes, en su mayoría trastornos derivados de defectos monogénicos que afectan la función y/o desarrollo del sistema inmune.¹ Los pacientes con IDPs tienen mayor susceptibilidad a infecciones frecuentes, recurrentes y/o crónicas, en muchas ocasiones graves y potencialmente mortales. Estos pacientes además tienen mayor incidencia de complicaciones no-infecciosas, como cáncer, enfermedades auto-inmunes, auto-inflamación, desnutrición y complicaciones pulmonares y del tracto gastrointestinal.²

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

La inmunodeficiencia combinada grave es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por falta de respuesta inmune mediada por linfocitos T que afecta tanto a la respuesta celular como a la humoral. La inmunodeficiencia combinada grave (SCID, de sus siglas en inglés *Severe combined immunodeficiency*), es la inmunodeficiencia primaria más grave y se debe a mutaciones en genes que participan en el desarrollo y función de los linfocitos.³

EPIDEMIOLOGÍA

Los defectos combinados de células T y B constituyen el 10.5% de las inmunodeficiencias y la incidencia de inmunodeficiencia combinada severa es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacido vivos.² El grupo de expertos «*The Latin American Society for Immunodeficiencies*» (LAGID) estima que constituyen 9.5% del total de inmunodeficiencias primarias en México y se reportan 0.17 casos por cada 100,000 recién nacidos vivos al año, aunque hay que considerar que existe subregistro de los casos.^{4,5} Predomina el sexo masculino, lo que refleja una mayor presentación del cuadro ligado al X; 50-60% de todos los casos son debidos a la presentación de SCID ligada al X³.

El panorama epidemiológico de las IDPs en México ha sido poco explorado. En 1993 el Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) fue formado para estudiar la frecuencia de las IDPs en los diversos países de Latinoamérica y para promover el conocimiento de estas enfermedades a médicos generales y especialistas en Alergia e Inmunología.⁵ México forma parte de esta organización, que en el año 2009 se consolidó como la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID). Al igual que en Europa y Estados Unidos de Norteamérica, LASID lleva a cabo un registro de pacientes con diagnóstico de IDP.⁴ Nuestro país colabora con 28 centros participantes y hasta Mayo

del 2013 se han registrado 612 pacientes, conformando un 13.98% del total de las IDPs registradas en LASID.⁴ La incidencia de las ***inmunodeficiencias combinadas graves*** se estima en 1:50,000 a 1:70,000. Específicamente en México se han reportado cifras de 0.16 a 0.24 casos por 100,000.⁵ Mientras que en otros países de Latinoamérica (Chile y Costa Rica) se han reportado tasas mayores de 1.28 a 3.76 por 100,000 nacimientos. Todas estas cifras se han calculado con base en registros de diagnósticos establecidos, lo que confiere un sesgo de información, dado que no se consideran todos aquellos casos en los que no se logró un diagnóstico, desconociendo qué proporción de neonatos y lactantes finados por causas atribuibles a procesos infecciosos cursaron con SCID, lo que seguramente se traduce en una mayor incidencia.⁶

Las inmunodeficiencias combinadas graves representan una fracción de los diagnósticos registrados de IDP; sin embargo, por su gravedad, es muy probable que las estadísticas, en su mayoría derivadas de registros clínicos y diagnósticos logrados, subestimen el problema real.

CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hoy en día, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) las inmunodeficiencias primarias se dividen en ocho grupos de acuerdo al fenotipo característico y el principal componente del sistema inmune afectado:⁷

- 1) Inmunodeficiencias combinadas de células T y células B.
- 2) Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.
- 3) Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos.
- 4) Enfermedades por desregulación inmune.
- 5) Defectos congénitos del número o función de los fagocitos.
- 6) Defectos de la inmunidad innata.
- 7) Trastornos auto-inflamatorios.
- 8) Deficiencias del complemento.

A pesar de ser más de 200 diagnósticos específicos, esta agrupación de ocho síndromes es de utilidad clínica, dado que la presentación habitual de los pacientes si bien es variada, en su mayoría encaja en alguno de los grupos mencionados.⁷

Las SCID se incluyen en el grupo de inmunodeficiencias combinadas de células T y células B. Al interior de este grupo se identifican fenotipos particulares de SCID definidas por la presencia o no de linfocitos T, linfocitos B y/o linfocitos NK⁷ (*Cuadro I*).

Cuadro I. **Inmunodeficiencia combinada grave.**

| Tipo de IDCS | Linfocitos T circulantes | Linfocitos B circulantes | Immunoglobulinas Séricas | Características asociadas | Tipo de Herencia | Defecto genético y/o fisiopatogenia |
|--|------------------------------|---------------------------|--------------------------|---|------------------|---|
| 1.-T-B+ | | | | | | |
| (a) Deficiencia γ C | Importante Disminuidos | Normal o incrementados | Disminuidas | Linfocitos NK importante disminuidos | LX | Defecto en la cadena gamma de los receptores para IL-2, -4, -7, -9, -15, -21 |
| (b) Deficiencia de Jak 3 | Importante Disminuidos | Normal o incrementados | Disminuidas | Linfocitos NK importante disminuidos | AR | Defecto en tirosina cinasa Janus 3 |
| (c) Deficiencia de cadena α de IL-7 | Importante Disminuidos | Normal o incrementados | Disminuidas | Linfocitos NK Normales | AR | Defecto en la cadena alfa del receptor de IL-7 |
| (d) Deficiencia de CD45 | Importante Disminuidos | Normal | Disminuidas | Linfocitos T gamma/delta Normales | AR | Defecto en CD45 |
| (e) Deficiencia de CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ | Importante Disminuidos | Normal | Disminuidas | Linfocitos NK Normales Linfocitos T gamma/delta ausentes | AR | Defecto en las cadenas CD3 δ , CD3 ϵ o CD3 ζ del complejo receptor de linfocitos T |
| (f) Deficiencia de Coroin 1-A | Importante Disminuidos | Normal | Disminuidas | Timo Detectable | AR | Defecto en la salida de linfocitos T del timo y movilidad defectuosa de linfocitos T |
| 1.-T-B- | | | | | | |
| (a) Deficiencia de Rag 1/2 | Importante Disminuidos | Importante Disminuidos | Disminuidas | Puede presentarse con síndrome de Omenn, linfocitos T gamma/delta escasos, granulomas o autoinmunidad | AR | Defectos de los genes RAG1 y RAG 2; Defectos de la recombinación VDJ |
| (b) Deficiencia de DCLRE1C (Artemis) | Importante Disminuidos | Importante Disminuidos | Disminuidas | Defecto en la recombinación VDJ, sensibilidad incrementada a la radiación | AR | Defecto en ARTEMIS, recombinasa de DNA; Defectos de la recombinación VDJ |
| (c) Deficiencia de DNA PKcs | Importante Disminuidos | Importante Disminuidos | Disminuidas | Defecto de inmunodeficiencia combinada severa ampliamente estudiada ampliamente en ratones | AR | Defecto en Protein cinasa dependiente de DNA |
| (d) Deficiencia de adenosin deaminasa nacimiento (ADA) | Ausentes desde el nacimiento | Importante Disminuidos | Disminuidas | Linfocitos NK disminuidos, Uniones costo-condrales ensanchadas, disminución de la audición | AR | Ausencia de la actividad de adenosin deaminasa, elevación de metabolitos linfo-tóxicos |
| (e) Disgenesia reticular, deficiencia de AK2 | Importante Disminuidos | Disminuidos o normal | Disminuidas | Granulocitopenia, linfocitos NK disminuidos | AR | Defectos en la maduración de linfocitos y células mieloides (defectos en células madre) Defectos en una adenilato cinasa mitocondrial 2 |

LX = herencia ligada al X. AR = herencia autosómica recesiva. RAG1 = Genes activadores de la recombinación 1. RAG2 = Genes activadores de la recombinación 2.

El antecedente de consanguinidad es muy importante y habla de un patrón de herencia autosómico recesivo.² La presentación clínica usualmente incluye infecciones graves, recurrentes y potencialmente fatales, que ponen en riesgo la vida en los primeros meses de vida como: diarrea crónica, neumonías y sepsis. Son niños que después de iniciar con las infecciones tienen detención de peso y talla. Son frecuentes las infecciones por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*, candidiasis y *cryptosporidium*. También se pueden encontrar microorganismos intracelulares como listeria, *Salmonella typhi*, toxoplasma y micobacterias. Otras manifestaciones son debidas a infecciones por *Aspergillus* sp o infecciones virales como adenovirus, virus sincicial respiratorio (RSV), citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (HSV) o virus Epstein-Barr (EBV). La sospecha de SCID es siempre considerada como «Emergencia Pediátrica» con el riesgo de una evolución rápidamente fatal.⁸

Las manifestaciones cutáneas pueden ser verrugas persistentes, lesiones de molusco contagioso, eccema atípico, alopecia, dermatitis seborreica grave, así como celulitis. Puede haber paso de linfocitos T de la madre al paciente, estas células maternas «alorreactivas» pueden dar origen a un típico cuadro de enfermedad injerto contra huésped. En estos casos la presentación puede variar con rash maculopapular, eosinofilia, elevación de enzimas hepáticas, diarrea y pancitopenia.⁹

Las vacunas con microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en los pacientes con SCID. La vacunación con BCG causa infecciones diseminadas que pueden ser fatales.¹⁰ En México se han presentado cuadros como lesiones infiltrantes y ulceradas en el sitio de la lesión, linfadenopatías regionales, lesiones cutáneas papulares sistémicas violáceas, lesiones osteolíticas y puede ocurrir diseminación a bazo, hígado, pulmón y ganglios linfáticos. Es por ello que ante la sospecha de un SCID siempre debe interrogarse si hubo aplicación previa de BCG, si es así, se debe iniciar tratamiento antifímico aun en ausencia de cualquier manifestación clínica. En el caso de vacunación con polio oral o el haber estado en contacto con una persona que recientemente recibió esta vacuna se puede presentar un cuadro de infección del sistema nervioso central por polio o de carditis.^{11,12}

Otras manifestaciones raras que se pueden presentar en SCID es hepatitis crónica o colangitis esclerosante.³

La transfusión de productos no radiados pueden provocar un cuadro de enfermedad injerto contra huésped fatal; por lo tanto sólo deben transfundirse productos radiados.³

A la exploración física encontramos hipoplasia del tejido linfoide (amígdalas y ganglios linfáticos).³

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de certeza para SCID consisten en: paciente masculino o femenino, < 2 años de edad con:⁷

- a) Injerto transplacentario de linfocitos maternos.
- b) Cuenta absoluta de linfocitos menor a 3,000/mm³ y al menos uno de los siguientes:
 - 1) Mutación en la cadena gamma común.
 - 2) Mutación en JAK3.
 - 3) Mutación en RAG1 o RAG2.
 - 4) Mutación en IL-7Ra.
 - 5) Actividad de ADA < 2% o mutación en ambos alelos.

Otros criterios son: < 20% de linfocitos T CD3, cuenta absoluta de linfocitos < 3,000/mm³ y respuesta linfoproliferativa a mitógenos < 10% con respecto al control, la presencia de linfocitos maternos circulantes en el paciente.⁷

La historia clínica es el elemento más importante para sospechar de una SCID. Los antecedentes familiares de varones afectados en la familia o de consanguinidad nos orientan a una herencia ligada al X o autosómica recesiva respectivamente; por ello, siempre debe hacerse el interrogatorio para tener el árbol genealógico del paciente. Los antecedentes de muertes en la infancia, enfermedades autoinmunes o tumores en la familia también pueden resultar importantes.¹³

Los estudios básicos en el caso de sospecha de SCID son la biometría hemática (BH) completa, inmunoglobulinas y la radiografía de tórax. La BH generalmente muestra linfopenia (menos de 500 linfocitos totales), aunque una cuenta de linfocitos normales no excluye SCID, pero se trata generalmente de casos en donde los linfocitos T están presentes pero no son maduros o de mutaciones hipomórficas que dan por resultado proteínas anormales en los linfocitos T. También se puede presentar eosinofilia en algunos casos de SCID. Las inmunoglobulinas (IgG, A, M, E) generalmente están disminuidas o ausentes. En algunos casos la IgG en los primeros tres meses de vida puede ser normal porque aún persisten los niveles de la IgG transplacentaria, mientras IgA e IgM están casi ausentes.¹⁴

Una vez que se tienen estos estudios cuando se sospecha de SCID, se debe solicitar una citometría de flujo para ver poblaciones de linfocitos T (CD3+), linfocitos B (CD19+) y linfocitos NK (CD16/56), y de ser posible subpoblaciones de linfocitos T: CD4+, CD8+, CD45 Ra+ (linfocitos T vírgenes) y CD45 Ro+ (linfocitos T de memoria). Las poblaciones de linfocitos T, B y NK son importantes porque podemos clasificar a los pacientes en los diferentes tipos de SCID.¹⁵

En la radiografía de tórax se debe buscar la sombra del timo, la cual está ausente en la mayoría de pacientes con SCID.¹⁴⁻¹⁶

Otros estudios importantes funcionales y moleculares en la SCID, que se realizan generalmente en centros de investigación como la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría en

México son: linfoproliferación de linfocitos T con diferentes estímulos como fitohemaglutinina o anti CD3, ayuda a valorar la función de los linfocitos T en este grupo de pacientes.

Otro estudio importante en el diagnóstico de estos pacientes es la determinación de círculos de escisión del receptor de T (TREC's, de sus siglas en inglés *T-cell receptor excision circles*) que se encuentran casi ausentes, generalmente presentan niveles entre cero y menos de 25 TREC's/ μ L.

El análisis de la mutación (del gen que se sospeche) para caracterizar el diagnóstico específico de SCID es una parte importante de la evaluación completa del paciente. Además tiene un gran impacto en muchos aspectos de esta enfermedad que pone en peligro la vida tales como el consejo genético, diagnóstico prenatal, modalidades de tratamiento y eventualmente pronóstico.¹⁷ Hoy en día, en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del INP, se trabaja con el diagnóstico molecular de tres tipos de SCID:

1. Deficiencia de adenosin deaminasa (deficiencia de ADA),
2. SCID ligada al X y,
3. Defecto de JAK 3.

Estos tres defectos constituyen cerca del 75% de todos los tipos de SCID (*Cuadro I*).

En el diagnóstico diferencial del paciente con SCID se deberá incluir siempre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y en caso de hipogammaglobulinemia se debe realizar la determinación de la carga viral, ya que en este caso, la prueba de ELISA basada en la determinación de anticuerpos específicos no será de utilidad.¹⁴

TRATAMIENTO

Ante la sospecha de SCID, el paciente debe mantenerse en aislamiento y aplicar medidas de higiene drásticas para tratar de prevenir infecciones. Se debe administrar una adecuada profilaxis de antibióticos y en caso de que ya haya infección, tratarse rápido para prevenir recurrencias y secuelas. La sospecha de SCID es siempre una «Emergencia Pediátrica-Immunológica» que permite un tratamiento adecuado, rápido e iniciar una terapia curativa en centros especializados.¹⁸

Siempre debe tenerse cuidado de cubrir a *Pneumocystis jiroveci*, dar cobertura contra hongos y si hay sospecha de infección por virus también debería darse terapia antiviral según el caso. Estos niños debe recibir remplazo de gammaglobulina antes, durante y después del tratamiento definitivo (trasplante), hasta que la reconstitución inmune definitiva se haya logrado.

En los niños que han recibido vacuna por BCG se debe iniciar tratamiento antifímico y en caso de manifestaciones clínicas por la micobacteria, se debe dar un tratamiento más agresivo.¹⁹

Los productos sanguíneos en caso de requerirse, deben ser siempre radiados para evitar complicaciones de injerto contra huésped y negativos para citomegalovirus.²⁰

Los niños con SCID muchas veces tienen diferentes grados de desnutrición, por lo que la terapia nutricional por vía oral o parenteral no debe descuidarse.³

Actualmente el tratamiento curativo de elección para estos pacientes es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico. Los mejores resultados de supervivencia y reconstitución inmune se han visto con donadores hermanos idénticos. El diagnóstico y tratamiento oportuno influyen directamente en el pronóstico, ya que los pacientes trasplantados en los primeros 3.5 meses de vida tienen supervivencia de 95% comparados con los que se trasplantan después, que es del 60-70%.^{21,22}

Algunos pacientes han sido beneficiados de terapia génica, la cual consiste en reemplazar la región de DNA mutado con un fragmento de DNA que contiene el gen normal (no mutado). Esta técnica se ha empleado en niños con SCID por deficiencia de adenosin deaminasa, defecto en la cadena gamma común y SCID atípico, mediante la introducción del gen por un retrovirus gamma en células progenitoras de médula ósea autólogas. Con la terapia génica se ha logrado la reconstitución inmune y detoxificación metabólica (en el caso de adenosindeaminasa); sin embargo, su uso se había limitado por el potencial de transformación leucémica por los vectores retrovirales, complicación más frecuente en pacientes con SCID ligado al cromosoma X (yc). Para solucionar esta complicación, actualmente se cuenta con mejores vectores virales que hasta el momento no dan estas complicaciones.²³⁻²⁵

CONCLUSIONES

- La SCID es una inmunodeficiencia primaria que afecta la inmunidad celular y humoral.
- Los signos de alarma que deben hacernos sospechar en un niño de una posible SCID son:
 - Detención de peso y/o talla casi siempre observado entre el tercero y sexto mes de vida;
 - Diarrea crónica;
 - Manifestaciones cutáneas como eccema;
 - Ausencia de respuesta adecuada a los antibióticos;
 - Candidiasis recurrente;
 - Síntomas respiratorios persistentes como tos, obstrucción respiratoria, disnea o taquipnea y,
 - Fiebre persistente sin causa aparente;
- La SCID es una «Emergencia Pediátrica Inmunológica», ya que si no se sospecha oportunamente y se da tratamiento los niños mueren;

- El uso de vacunas y la transfusión de productos no radiados están contraindicados en estos niños por las complicaciones que presentan;
 - La historia familiar de muertes en la familia y/o consanguinidad se deben tener presentes e interrogarse siempre;
 - Los estudios de laboratorio y gabinete que se deben pedir como primera fase de estudio en estos niños son una biometría hemática completa en donde usualmente se aprecia linfopenia, inmunoglobulinas (IgG, A, M, E), radiografía de tórax para ver sombra de timo y de ser posible citometría de flujo para poblaciones de linfocitos T (CD3+), B (CD19+) y NK (CD16/56);
 - El curso natural de las SCID es la muerte en los primeros dos años de vida. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales ha modificado la sobrevivencia de estos pacientes, con un porcentaje del 97% para aquellos pacientes trasplantados antes de los 3.5 meses, y de 69% para aquellos trasplantados después de este tiempo. El proceso de trasplantar a un paciente requiere de estabilizar clínicamente al paciente, conseguir un donador compatible, y llevar a cabo el procedimiento, tiempo estimado entre 1 y 2 meses. En este lapso es importante establecer un tratamiento de sostén para mantener al paciente en adecuado estado clínico.
- Tratamiento de sostén
 - Aislamiento estricto protector con la finalidad de evitar infecciones.
 - Búsqueda intencionada de procesos infecciosos.
 - Tratamiento agresivo para infecciones oportunistas y no oportunistas, incluyendo bacterias, hongos y virus.
 - Sustitución de anticuerpos con inmunoglobulina humana intravenosa.
 - Profilaxis antimicrobiana, antifúngica y antiviral.
 - Precauciones ante uso de productos hemoderivados (radiados).
- BIBLIOGRAFÍA
1. Sewell WA et al. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145: 201-203.
 2. Fischer A, Notarangelo L. Combined immunodeficiencies. In: *Stiehm immunologic disorders in infants and children.* 5th ed. Elsevier Saunders; 2004: 447-479.
 3. Rezaei N, Aghomahammadi A, Notarangelo L. *Primary immunodeficiency diseases definition diagnosis and management.* Berlin: Springer; 2008.
 4. Coria Ramírez E et al. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Revista Alergia México.* 2010; 57 (5): 159-163.
 5. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol.* 2007; 27(1): 101-108. Epub 2006/12/28.
 6. Eades-Perner AM et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clinical and Experimental Immunology.* 2007; 147: 306-312.
 7. Gathmann B et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin Exp Immunol.* 2009; 157 (Suppl 1): 3-11.
 8. De Vries E et al. Patient-centered screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012; 167: 108-119.
 9. Fisher A, Notarangelo LD. Combined immunodeficiencies. En: Sthiem E, Ochs H, Winkelstein JA. *Immunologic disorders in infants and children.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004: 447-479.
 10. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in 108 infants. *J Pediatr.* 1997; 130: 378-387.
 11. Antaya R, Gardner E, Bettencourt M, Daines M, Denise Y, Uthaisangsook S et al. Cutaneous complications of BCG vaccination in infants with immune disorders: two cases and a review of the literature pediatric. *Dermatology.* 2001; 18 (3): 205-209.
 12. Clark M, Cameron W. The benefits and risks of bacilli Calmette-Guerin vaccination among infants at high risk for both tuberculosis and severe combined immunodeficiency: assessment by Markov model BMC [Internet]. *Pediatrics* 2006; 6: 5. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/6/5>
 13. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010; 125 (2 Suppl 2): S182-194. Epub 2010/01/01.
 14. Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 191-195.
 15. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011; 141 (1): 73-82. Epub 2011/06/15.
 16. Muller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood.* 2001; 98 (6): 1847-1851. Epub 2001/09/06.
 17. Tasher D, Dalal I. The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. *The Application of Clinical Genetics.* 2012; 5: 67-79.
 18. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (6): 1152-1160. Epub 2009/12/17.
 19. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (6): 1082-1086. Epub 2008/11/11.

20. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. 2011; 152 (1): 35-51. Epub 2010/11/19.
21. Buckley R, Shiff SE, Shif RI, Markert L, Willimas LW, Roberts JL. Al Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1999; 340: 508-516.
22. Minegishi M, Tsuchiya S, Imaizumi M, Yamaguchi Y, Goto Y, Tamura M. Successful transplantation of soy bean agglutinin fractions, histoincompatible, maternal marrow in a patient with severe combined immunodeficiency and BCG. *Eur J Pediatr*. 1985; 143: 291-294.
23. Pessach IM, Notarangelo LD. Gene therapy for primary immunodeficiencies: looking ahead, toward gene correction. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (6): 1344-1350. Epub 2011/03/29.
24. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy for primary adaptive immune deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (6): 1356-1359. Epub 2011/06/01.
25. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Strategies for retrovirus-based correction of severe, combined immunodeficiency (SCID). *Methods Enzymol*. 2012; 507: 15-27. Epub 2012/03/01.

Dirección para correspondencia:
Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Jefe de la Unidad de Investigación
en Inmunodeficiencias.
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur Núm. 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530, México, D.F.
Piso 9, Torre de Investigación.
Tel: 51719844