

Protocol per a l'atenció dels pacients amb cribratge neonatal d'immunodeficiència combinada greu positiu

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

(Servei de Pediatria)

Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques

Servei d'Immunologia

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTORS/ES:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Martín	Nalda	Andrea	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Franco	Jarava	Clara	Facultatiu especialista	Servei d'Immunologia
Colobran	Oriol	Roger	Facultatiu especialista	Immunogenètica (Genètica Clínica i Molecular)
Garcia	Prat	Marina	Investigadora Pre-doctoral	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Fàbregas	Bofill	Anna	Psicòloga	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Ridao	Manonellas	Saida	Infermera	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Expósito	Franco	Encarnació	Administrativa	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Alonso	Garcia	Laura	Facultatiu especialista	Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques.
Díaz de Heredia	Rubio	Cristina	Cap de Secció	Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques.
Hernández	González	Manuel	Cap de Servei	Servei d'Immunologia
García	Arumí	Elena	Cap de Secció	Àrea de Genètica Clínica i Molecular
Soler	Palacín	Pere	Cap de Secció	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

BREU RESUM DEL CONTINGUT:

El present protocol recull de manera pràctica l'actuació dels diferents professionals implicats en l'atenció dels pacients amb cribatge neonatal positiu d'immunodeficiència combinada greu.

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat prevista de revisió: segons les necessitats i després del primer any d'implantació

1. JUSTIFICACIÓ

1.1. QUÈ SON LES IMMUNODEFICIÈNCIES COMBINADES GREUS ?

Les immunodeficiències primàries (IDP) són un grup de malalties amb alteració quantitativa i/o funcional dels diferents mecanismes implicats en la resposta immunitària, les quals inclouen més de 300 defectes congènits. Es classifiquen en 9 grans grups segons les seves característiques. Dins d'aquestes, **les immunodeficiències combinades greus (IDCG)** són les formes més greus d'IDP.

Segons la base de dades de l'ESID (European Society for Immunodeficiencies; www.esid.org), a l'any 2014 Espanya era un dels països amb més prevalença d'IDP. A més, cal destacar que als darrers 10 anys, ha augmentat exponencialment el número de pacients diagnosticats i registrats.

Tot i no ser la forma més freqüent d'IDP (suposen un 10-15% del total), les IDCG són importants atesa la seva gravetat i al fet que, sense un diagnòstic i tractament precoç, duen molt freqüentment a la mort del pacient abans de l'any de vida. La seva prevalença al nostre país es calcula de **1/30.000-1/50.000 nounats vius**, pel que se suposa el naixement d'1 a 3 nadons amb aquesta malaltia cada any.

Des de l'any 2008, disposem d'una tècnica de diagnòstic precoç comú per a les diferents formes genètiques d'IDCG aplicable a la prova de sang seca de taló anomenada T-cell Receptor Excision Circles (TREC), que s'ha demostrat com una eina no invasiva útil per

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

investigar la producció de cèl·lules T pel timus i permet el cribatge de les IDCG de manera universal. Les dades aportades en els diferents estats d'EEUU on s'aplica demostren la seva utilitat en el diagnòstic i el tractament d'aquests pacients amb un augment significatiu de la supervivència gràcies a l'aplicació precoç del trasplantament de progenitors hematopoètics (40-60% vs 96%) i un percentatge de falsos positius i negatius molt baix.

En aquest sentit, recentment s'ha publicat per part del grup d'IDP de les Societats Catalanes de Pediatria i Immunologia de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i les Balears una editorial a la revista *Anales de Pediatría* "Ampliación del cribado neonatal a la detección de inmunodeficiencias combinadas graves. Un imperativo moral" on parla de la importància de ser capaços de diagnosticar amb antelació aquestes malalties en nounats, per a poder procedir al tractament adequat i augmentar l'esperança de vida i la necessitat de la seva aplicació al nostre país. De la mateixa manera, hi ha un document de recomanació del Parlament Europeu "A White Paper on the need for newborn (at-birth) screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in Europe" que aconsella els estats membres la seva aplicació.

Fruit dels esforços conjunts dels diferents actors implicats, pacients, professionals i administració, Catalunya serà a Europa la primera en en iniciar de manera universal el cribatge de les IDCG. L'Hospital Universitari Vall d'Hebron ha estat reconegut pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya com a Unitat de Referència per al cribatge neonatal de la immunodeficiència combinada greu i, per aquest motiu, serà el receptor de tots aquests pacients, fet que obliga a la redacció del present protocol.

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

2. OBJECTIU

Establir el circuit per a l'atenció dels nens amb prova de taló positiva en el cribratge neonatal universal de les immunodeficiències combinades greus

3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ

Pacients diagnosticats a partir del cribratge neonatal d'IDCG a Catalunya i remesos a l'HUVH per a confirmació diagnòstica i, si escau, tractament curatiu.

4. ACTIVITATS. CONTINGUT DEL PROTOCOL

4.1. ¿COM PROCEDIR DAVANT UN RESULTAT POSITIU DE CRIBRATGE NEONATAL?

a. IDENTIFICACIÓ I CITACIÓ DELS PACIENTS

En qualsevol cas de nou-nat amb una prova de cribratge neonatal per a la immunodeficiència combinada greu (IDCG) positiva mitjançant la detecció de TRECS a sang de taló, els facultatius del laboratori de cribratge neonatal de la Secció d'Errors congènits del metabolisme (IBC) del Hospital Clínic de Barcelona, contactaran activament amb la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria (UPIIP), Hospital Universitari Vall d'Hebron, en un període no superior a les 72 hores de la detecció del resultat positiu a través de la secretaria de la unitat (Sra. Encarnación Expósito; tel: 934893140; email: e.exposito@vhebron.net). Alhora es posarà en còpia a la Dra. A. Martín email: andmarti@vhebron.net com a back-up. L'horari d'atenció és de 8 a 15h de dilluns a divendres. De la mateixa manera, el laboratori de cribratge neonatal remetrà per correu postal la informació corresponent a la família del pacient afecte i l'informarà de la necessitat de realitzar estudis complementaris a la UPIIP. En aquest mateix sentit, des de la UPIIP es remetrà al pediatre de primària del pacient la informació escrita corresponent i generada per aquest motiu.

La secretaria de la unitat se n'encarregarà de contactar telefònicament amb els responsables legals del pacient per a citar-lo en un període no superior als 15 dies. Els pacients es citaran els dilluns, dimecres o dijous (segons disponibilitat de la família) i se seleccionen aquests 3 dies per poder oferir una atenció multidisciplinària (pediatre/a, infermera clínica i psicòloga) al pacient i la seva família. En el cas que no es pugui localitzar el pacient a estudi després de cinc dies laborables complets d'intentar contacte telefònic, es posarà en marxa un circuit amb

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

notificació a la Unitat de Treball Social del nostre centre i a l'Agència de Salut Pública per a engegar les mesures necessàries, ja que es considerarà el cas com una emergència mèdica.

b. PRIMERA VISITA I PROVES A REALITZAR

El pacient haurà d'acudir a la planta baixa de l'Hospital Maternoinfantil de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, consultes externes de la UPIIP (portes 5 i 9), com s'indicarà al full de citació corresponent i mitjançant trucada telefònica.

A la primera visita es realitzarà:

- Informació als familiars del significat del cribratge positiu i de les possibilitats diagnòstiques segons resultats.
- Una entrevista completa a la família per recollir antecedents familiars d'interès, presència o no de consanguinitat o d'altres casos d'immunodeficiència.
- Exploració física amb antropometria i història clínica completa.
- Un estudi analític en el nounat mitjançant punció venosa a realitzar a la consulta d'infermeria de les portes 1, 2 i 3 de la planta baixa de l'Hospital Maternoinfantil de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron per confirmar i ampliar les troballes del cribratge neonatal. Inclou hemograma, immunofenotip, funció limfocitària i immunoglobulines (Ig G, A, M i E). El resultat s'obté en un període màxim de 5 dies. Al SAP es disposarà d'un preconfigurat amb el nom de "RAPID IDCG" que inclourà totes les proves.
- Estudi de citomegalovirus en orina
- Atenció psicològica: s'oferirà suport en tot el procés a la família atès l'impacte que pot produir la notícia del diagnòstic d'un fill amb IDCG i el tractament que requereix (porta 4 de la planta baixa de l'Hospital Maternoinfantil de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron).
- Es recomanaran mesures higiènico-preventives i es contraindicarà l'alletament matern fins disposar dels resultats.
- Es citarà al pacient en un màxim de 7-10 dies (dilluns, dimarts o divendres) per informar dels resultats obtinguts.
- S'oferirà al pacient telèfon i correu de contacte del personal sanitari implicat, així com les indicacions sobre les manifestacions clíniques per les que ha de consultar.

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

c. SEGONA VISITA. DIAGNÒSTICS POSSIBLES I ACTITUD DAVANT ELS MATEIXOS

c.1. Resultats normals.

Es considerarà que els resultats de cribratge neonatal corresponen a un fals positiu i es donarà l'alta del pacient que seguirà els controls habituals per pediatre de zona. Es lliurarà un informe clínic amb aquesta informació per a la família i el pediatre d'atenció primària.

c.2. Immunodeficiència combinada greu o síndrome d'Omenn.

Després de la notificació a la família que el seu fill pateix una IDCG i que és necessitarà la realització d'un trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) o teràpia gènica, es posaran en marxa una sèrie de mesures preventives juntament amb la comunicació del cas a la Unitat de TPH del Servei d'Oncologia i Hematologia. Es realitzarà l'inici de la recerca de donant de progenitors hematopoètics pel TPH segons el protocol corresponent. Es valorarà la possibilitat de teràpia gènica en aquells casos en que estigui indicat.

Es lliurarà un informe clínic amb aquesta informació per al pediatre d'atenció primària. Es realitzarà en aquest moment extracció de DNA del nadó i els seus pares (previ consentiment informat escrit) per a estudi genètic de les causes de IDCG mitjançant panells de seqüenciació genòmica, així com els estudis funcionals pertinents. A més, s'extrauran serologies front CMV a la mare del nadó per valorar la possibilitat de l'alletament matern.

Les mesures preventives fins que es realitzi el TPH inclouen:

- Aïllament a l'hospital (habitació d'aïllament amb pressió positiva) i en una planta amb infermeria especialitzada per a la cura d'aquests pacients. En casos molt concrets es podria valorar l'"hospitalització" a domicili (si no hi ha germans convivint, correctes mesures d'higiene, proximitat a l'hospital, desig exprés de la família...).
- Tractament amb gammaglobulina inespecífica per via intravenosa o subcutània.
- Inici de profilaxi front *Pneumocystis jirovecii* amb trimetoprim-sulfametoxazol oral (a partir de les 4 setmanes de vida), profilaxi antiviral amb aciclovir oral i valoració de la profilaxi antifúngica amb fluconazol oral.
- Contraindicació de l'alletament matern excepte si les serologies front CMV maternes són negatives.

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

- Inici de la recerca de donant de progenitors hematopoètics pel TPH segons el protocol corresponent. Es valorarà la possibilitat de teràpia gènica en aquells casos en que estigui indicat.

c.3. Síndromes associades a limfopènia.

Citació als diferents especialistes (genètica, cardiologia, ...) en el cas de nounats amb sospita de síndrome associada a immunodeficiència segons els protocols interns del centre per a un seguiment conjunt del pacient.

c.4. Limfopènia T idiopàtica

Es realitzarà seguiment clínic i analític a les consultes de la UPIIP. Es valorarà individualment la necessitat de profilaxi antiinfecciosa, gammaglobulina inespecífica i els estudis complementaris a realitzar.

d. ALTRES

- Es registraran les dades de tots els pacients amb un resultat positiu del cribratge, així com el diagnòstic definitiu i la seva evolució clínica.
- Es guardarà una mostra de sang dels pacients amb diagnòstic definitiu d'IDP o limfopènia idiopàtica per al Biobanc d'Immunologia del VHIR previ consentiment informat dels tutors legals del pacient.
- Es realitzarà un programa de formació específica en IDCG i cribratge neonatal a la infermeria de la planta d'hospitalització on s'ubiquin aquests pacients a càrrec de la infermera clínica de la UPIIP.
- La UPIIP es compromet a informar al laboratori de cribratge neonatal del diagnòstic final de tots els pacients amb un resultat positiu al cribratge mantenint sempre la confidencialitat del pacient segons la llei de protecció oficial de dades.

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

5. BIBLIOGRAFIA

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:S182–194.
2. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. Eur J Pediatr. 2011;170:561–571.
3. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. Blood.2002;99:872–878.
4. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. Blood.2011;117:3243–3246.
5. Chan A, Scalchunes C, Boyle M, Puck JM. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey. Clin Immunol. 2011;138:3–8.
6. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. N Engl J Med. 2014;371:434–446.
7. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. J Pediatr.1997;130:378–387.
8. Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. J Clin Immunol. 2013;33:1156–1164.
9. Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:597–604. quiz 605-596.
10. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. J Pediatr.1993;123:564–572.
11. Jilkina O, Thompson JR, Kwan L, Van Caesele P, Rockman-Greenberg C, et al. Retrospective TREC testing of newborns with severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases.Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2014;1:324–333.
12. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;5:162.

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

13. Harris R, Sawaya GF, Moyer VA, Calonge N. Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: reflections from 4 current and former members of the U.S. Preventive Services Task Force. Epidemiol Rev. 2011;33:20–35.
14. Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. European Journal of Human Genetics.2014;22:12–17.
15. McGhee SA, Stiehm ER, Cowan M, Krogstad P, McCabe ER. Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency. Mol Genet Metab. 2005;86:427–430.
16. Janik DK, Lindau-Shepard B, Comeau AM, Pass KA. A multiplex immunoassay using the Guthrie specimen to detect T-cell deficiencies including severe combined immunodeficiency disease. Clin Chem.2010;56:1460–1465.
17. 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;129:607–616.
18. Collier F, Tang M, Ponsonby AL, Vuillermin P. Flow cytometric assessment of cord blood as an alternative strategy for population-based screening of severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1251–2.
19. Hazenberg MD, Otto SA, Cohen Stuart JW, Verschuren MC, Borleffs JC, et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. Nat Med. 2000;6:1036–1042.
20. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:391–398.
21. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. J Pediatr.2009;155:829–833.
22. Kwan A, Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency. Curr Pediatr Rep.2015;3:34–42.
23. McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ER. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. J Pediatr. 2005;147:603–608.
24. Chan K, Davis J, Pai SY, Bonilla FA, Puck JM, et al. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID) Mol Genet Metab. 2011;104:383–389. Grazioli S, Bennett M, Hildebrand KJ, Vallance H, Turvey SE, et al. Limitation of TREC-based newborn screening for ZAP70 severe combined immunodeficiency. Clin Immunol. 2014;153:209–210.

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

25. Kuo CY, Chase J, Lloret MG, Stiehm ER, Moore T, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency does not identify bare lymphocyte syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1693–1695.
26. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:140–150. e147.
27. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014;312:729–738.
28. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, Notarangelo LD, Puck JM, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1087–1096.
29. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Annu Rev Immunol. 2004;22:625–655.
30. Haldane JB. The rate of spontaneous mutation of a human gene. 1935. J Genet. 2004;83:235–244.
31. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. Clin Immunol. 2011;141:73–82.
32. Mallott J, Kwan A, Church J, Gonzalez-Espinosa D, Lorey F, et al. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. J Clin Immunol. 2013;33:540–549.
33. Lipstein EA, Knapp AA, Perrin JM. In: Evidence review: severe combined immunodeficiency (SCID) Perrin JM, editor. 2009. pp. 1–80.
34. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MHK, Curtin SC. National Vital Statistics Reports. Vol. 63 Hyattsville MD: National Center for Health Statistics; 2014. Births: preliminary data for 2013. Edited by.
35. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. J Clin Immunol. 2014;34:323–330.
36. Audrain M, Thomas C, Mirallie S, Bourgeois N, Sebille V, et al. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study. Clin Immunol. 2014;150:137–139.
37. Somech R, Lev A, Simon AJ, Korn D, Garty BZ, et al. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. Isr Med Assoc J. 2013;15:404–409. [
38. Hannon WH, Abraham RS, Kobrynski L, Vogt RF, Jr, Adair O, et al. Newborn blood spot screening for severe combined immunodeficiency by measurement of T-cell receptor excision

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

circles; approved guideline. Vol. 33 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. Edited by.

39. TREC Quarterly Proficiency Testing Reports. Williams I, editor. Newborn Screening Quality Assurance Program. 2014;4
40. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011) J Clin Immunol. 2012;32:82–88.
41. Gerstel-Thompson JL, Wilkey JF, Baptiste JC, Navas JS, Pai SY, et al. High-throughput multiplexed T-cell-receptor excision circle quantitative PCR assay with internal controls for detection of severe combined immunodeficiency in population-based newborn screening. Clin Chem. 2010;56:1466–1474.
42. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. J Clin Immunol. 2014;34:289–303.]
43. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, 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;133:1092–1098.
44. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1082–1086.
45. 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;60:145–152.
46. Etzioni A. World Primary Immunodeficiency Week: a call for newborn screening. Eur J Immunol. 2014;44:925–926.
47. 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;34:393–397. Grunebaum E. A drop of prevention is worth a liter of cure: the case for newborn screening for severe T cell immune deficiency in Israel. Isr Med Assoc J. 2013;15:445–446.
48. Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. Curr Opin Hematol. 2013;20:501–508.
49. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, et al. How I treat severe combined immunodeficiency. Blood. 2013;122:3749–3758.
50. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. Pediatrics. 2013;131:e1937–1945.

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

51. Nijman J, de Vries LS, Koopman-Esseboom C, Uiterwaal CS, van Loon AM, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factors and cranial ultrasound findings. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97:F259–263.
52. Therrell BL, Schwartz M, Southard C, Williams D, Hannon WH, et al. Newborn screening system Performance Evaluation Assessment Scheme (PEAS) Sem Perinatol. 2010;34:105–120.
53. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995;105:740-3.
54. Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Centre for Evidence Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Available from: [http:// www.cebm.net/index.aspx?o=1025](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025).

TÍTOL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	1 de 14

6. ANNEXOS.

1. Esquema del circuit (PDF)
2. Full d'informació pels pares d'un nadó amb resultat positiu a la prova de taló pel cribratge de la IDCG.
3. Full d'informació pels pares d'un nadó amb resultat positiu a la prova de taló pel cribratge de la IDCG i resultat dels estudis suggestiu d'IDCG o síndrome d'Omenn.

PROCEDIMENT DE LABORATORI PEL DIAGNÒSTIC NEONATAL D'IMMUNODEFICIÈNCIES COMBINADES GREUS (IDCG)

TRECS CRIBATGE
PATOLÒGICS

1a Visita a CEX

Unitat de Patologia Infecciosa i
Immunodeficiències
Pediàtriques

PROVES DE LABORATORI

1. Hemograma complet
2. Immunoglobulines (G,A,M)
3. Immunofenotipat bàsic T, B, NK (CD3,CD4,CD8,CD4,CD19,CD16/56)
4. Estudi Maduresa Limfòcits T CD4+ i CD8+ (CD45RA/CD45RO)
5. Estudi activació Limfòcits T CD4+ i CD8+ (HLA-DR)
6. Estudi repertori TCR (TCRab/gd)
7. Estudi Funció limfoproliferativa (PHA, OKT3, PMA+iono)
8. Estudi de citomegalovirus en orina

2a Visita a CEX

Unitat de Patologia Infecciosa i
Immunodeficiències
Pediàtriques

Estudi genètic

1. Panell d'immunodeficiències primàries
2. Confirmació de mutació per SANGER

PROVES DE LABORATORI ESPECÍFIQUES PEL DEFECTE GENÈTIC

1. Western Blot per detectar proteïna afectada
2. Evaluació de via senyalització afectada mitjançant estudi de fosforilacions amb Citometria de Flux i amb Western Blot

Diagnòstic Molecular
de la IDCG
Finalitzat

TÍTOL DOCUMENT	ANNEX 1. IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG) – Full d'informació pels pares d'un nadó amb resultat positiu a la prova de taló pel cribratge de la IDCG			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIO	V1	PÀGINES	16 - 17

ANNEX 1. FULL D'INFORMACIÓ PELS PARES D'UN NADÓ AMB RESULTAT POSITIU A LA PROVA DE TALÓ PEL CRIBRATGE DE LA IDCG

El cribratge neonatal de la immunodeficiència combinada greu (IDCG) i d'altres malalties associades amb limfopènia de cèl·lules T.

El nadons en néixer, tot i semblar sans, poden tenir algun problema de salut. És per aquest motiu que als pocs dies de néixer se sotmeten al cribratge d'una sèrie de malalties que podrien posar en risc la seva vida. Aquesta prova es fa agafant unes gotes de sang del taló i permet detectar malalties greus que han de ser tractades el més aviat possible. Una de les proves dutes a terme és per detectar problemes en el sistema immunitari i **en el cas del seu nadó aquesta prova ha sortit anormal o no ha donat un resultat clar**, i per tant cal realitzar tan aviat com sigui possible proves addicionals.

Què significa tenir un resultat anormal d'aquesta prova del cribratge neonatal?

La prova de cribratge mostra que el seu nadó pot tenir un número baix d'un tipus de glòbuls blancs, els anomenats "cèl·lules T". Els números baixos de cèl·lules T poden estar associats amb una malaltia genètica anomenada **immunodeficiència combinada greu o IDCG**, que posaria al seu nadó en risc extrem a patir infeccions greus, potencialment mortals. La prova de cribratge per si sola no pot ser utilitzada per fer un diagnòstic d'IDCG, per la qual cosa cal una nova anàlisi de sang per determinar si el seu nadó pateix aquesta malaltia. rebrà instruccions per part de l'equip de metges especialistes per a extreure una nova mostra de sang del seu nadó el més aviat possible.

Què és una immunodeficiència combinada greu o IDCG?

Les IDCG afecten a 1/30.000 – 50.000 nounats i són un conjunt de més d'una dotzena de trastorns genètics diferents, tots els quals donen lloc a una falta de desenvolupament de les cèl·lules T i a una incapacitat per produir anticossos protectors. La majoria dels nadons amb IDCG semblen sans al principi perquè el sistema immunitari de la mare els protegeix de les infeccions durant les primeres setmanes de vida. No obstant això, sense tractament, fins i tot infeccions comunes poden ser potencialment mortals. Si el seu nadó té una IDCG s'iniciarà un pla de tractament que l'ajudarà a prevenir les infeccions i establirà un sistema immunitari funcional.

TÍTOL DOCUMENT	ANNEX 1. IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG) – Full d’informació pels pares d’un nadó amb resultat positiu a la prova de taló pel cribratge de la IDCG			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V1	PÀGINES	16 - 17

Quins altres problemes del sistema immune podria tenir el meu nadó?

A més de la IDCG, la prova de cribratge neonatal també detecta altres malalties associades amb un baix número de cèl·lules T. Aquestes sovint no són tan greus com la IDCG, però és important diagnosticar-les i poder tractar-les. Tot i que aquestes malalties són del sistema immunitari, no estan relacionades amb el VIH-SIDA i no són infeccioses.

Quin és el tractament de la IDCG i d' altres malalties associades amb limfopènia de les cèl·lules T?

El tractament més eficaç per a la IDCG és un trasplantament de medul·la òssia. Aquest tractament pot realitzar-se poc després del naixement i té una alta taxa d'èxit quan es realitza en els primers mesos de vida. Algunes de les altres malalties associades amb un baix número de cèl·lules T també seran tractades amb un trasplantament de moll d'os, mentre que d'altres poden ser tractades amb altres teràpies. El diagnòstic per part d'un equip d'experts en aquestes malalties determinarà quin tipus de tractament necessita el seu nadó.

Què hem de fer ara?

L'equip d'especialistes li indicarà on anar per prendre una nova mostra de sang del seu nadó. És important prendre aquesta nova mostra de sang tan aviat sigui possible, en un període no superior les dues setmanes. Els nadons amb una sospita de deficiència de cèl·lules T no han de rebre vacunes de virus vius (com la del rotavirus) fins a comprovar que el seu sistema immunitari és normal.

A qui puc trucar si tinc preguntes addicionals sobre el cribratge neonatal de la IDCG?

Per obtenir informació addicional sobre la IDCG i altres malalties associades amb limfopènia de cèl·lules T contacti amb:

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques (UPIIP) de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona: informacioidp@vhebron.net; 934893140.

TÍTOL DOCUMENT	ANNEX 2. IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG) – UNA GUIA PELS PARES DESPRÉS DEL DIAGNÒSTIC			DATA DOCUMENT	Gener 2017		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	18 - 21

ANNEX 2. IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG) – UNA GUIA PELS PARES DESPRÉS DEL DIAGNÒSTIC

PELS PARES

El seu nadó només néixer va ser sotmès al cribratge neonatal d'una sèrie de malalties que podrien afectar la seva salut. Com saben, els resultats de la prova de cribratge neonatal indiquen un possible problema del sistema immunitari del seu nadó. Després que el seu metge va completar els estudis, es va descobrir que el seu nadó té una malaltia anomenada immunodeficiència primària (IDP). Les IDP són un grup de més de 300 malalties congènites amb alteració quantitativa i/o funcional dels diferents mecanismes implicats en la resposta immunitària i afecten a 1 de cada 2.000 nounats vius. Més del 60% dels afectats es diagnostiquen en edat infantil i el 10% (les més greus) es poden diagnosticar al néixer mitjançant el cribratge neonatal.

El tipus d'IDP que presenta el seu nadó es coneix com immunodeficiència combinada greu o IDCG.

Entenem l'impacte que pot suposar el diagnòstic precoç d'una malaltia com aquesta a la seva família i que es poden produir episodis d'angoixa i un patiment emocional intens. Per això, es complementarà l'atenció mèdica amb un servei d'atenció psicològica específic de cara a ajudar-los a entendre el diagnòstic i el procés de tractament que implica tenir un fill afectat d'una IDCG. L'objectiu d'aquest suport psicològic serà vetllar pel seu benestar emocional i oferir un espai de contenció per tal de promoure una criança positiva, en paral·lel a iniciar un procés de tractament i cura del nadó.

QUÈ ÉS LA IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG)?

La IDCG és un rar trastorn greu del sistema immunitari que implica els limfòcits B i T, les cèl·lules blanques de la sang responsables de la lluita contra les infeccions causades per virus, bacteris i fongs. Els nadons amb IDCG neixen amb poc o cap sistema immune i estan en risc d'infeccions greus i recurrents, com la pneumònia o la meningitis. Sense tractament, fins i tot infeccions comunes poden ser potencialment mortals. Afecta a 1/30.000-50.000 nounats. Aquesta malaltia també és socialment coneguda com "nen bombolla" i pot afectar indistintament a nens o nenes. Tot i que la IDCG és un trastorn del sistema immunitari no està relacionada amb el VIH-SIDA. La IDCG no és una malaltia que pugui ser transmesa d'una persona a una altra.

TÍTOL DOCUMENT	ANNEX 2. IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG) – UNA GUIA PELS PARES DESPRÉS DEL DIAGNÒSTIC			DATA DOCUMENT	Gener 2017		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	18 - 21

I ARA QUÈ FEM?

Un nadó amb un trastorn immunitari no sempre es posa malalt de seguida, a vegades els anticossos de la mare el protegeixen en els seus primers mesos de vida. És important consultar amb el seu metge especialista qualsevol dubte que els pugui sorgir respecte a la malaltia o tractament del seu nadó. Hi ha disponibles programes d'atenció i suport psicològics per ajudar-los durant aquest procés. No dubtin en demanar-ho al seu centre.

PRECAUCIONS DE SEGURETAT

El seu metge especialista els donarà detalls del tractament del seu nadó però mentrestant hi ha una sèrie de mesures importants a tenir en compte per mantenir el seu nadó fora de perill d'infeccions:

1. El seu nadó ha de mantenir-se aïllat de qualsevol persona amb un refredat o una infecció.
2. Eviteu els llocs públics amb aglomeracions o grups grans de gent, sobretot espais tancats (centres comercials, etc...).
3. Tothom ha de seguir un estricte rentat de mans o desinfectar-se-les abans de tocar el nadó.
4. Evitar les vacunes: Les vacunes de virus vius, com el rotavirus, varicel·la, xarampió, galteres i poliovirus no han de ser administrades a cap nadó amb sospita d'una alteració del sistema immunitari. A més, els membres que conviuen amb el nadó tampoc poden rebre cap d'aquestes vacunes.
5. Les transfusions de sang o de plaquetes han de ser irradiats: Si un nadó diagnosticat amb IDCG necessita una transfusió de sang o de plaquetes, la sang ha de ser prèviament irradiada, el que significa que ha de ser exposat a una placa de raigs X. Això és per evitar una reacció entre possibles cèl·lules T vives de la transfusió contra els teixits del nadó i que podrien amenaçar la seva vida. El producte de la sang també s'ha d'assegurar que estigui lliure dels virus anomenats citomegalovirus (CMV).
6. Altres tractaments de suport:
 - Profilaxi antiinfecciosa: Poden ser necessaris antibiòtics preventius per protegir de les infeccions que el sistema immunitari del nadó és incapaç de gestionar. La majoria d'aquests antibiòtics es poden administrar per via oral.
 - Tractament amb immunoglobulines: Les immunoglobulines (Ig) són un important anticòs protector que produeixen els limfòcits B i que els nadons amb IDCG no tenen. La seva administració mensual per via intravenosa o setmanal per via subcutània proporciona al nadó una major protecció contra les infeccions.

TÍTOL DOCUMENT	ANNEX 2. IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG) – UNA GUIA PELS PARES DESPRÉS DEL DIAGNÒSTIC			DATA DOCUMENT		Gener 2017	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	18 - 21

COM ES TRACTA LA IDCG?

El tractament més comú per la IDCG és corregir o substituir el sistema immunitari del nadó mitjançant un trasplantament de les cèl·lules mare d'un donant sa. Les cèl·lules anomenades cèl·lules mare productores de sang de la medul·la òssia es converteixen en tots els tipus de cèl·lules sanguínies, incloent els limfòcits B i T. En el trasplantament, aquestes cèl·lules s'obtenen d'una persona sana i compatible, i es donen al nadó a través d'una vena. Les noves cèl·lules produeixen limfòcits funcionals que permeten corregir el defecte de la IDCG. Això s'anomena trasplantament de medul·la òssia o de cèl·lules mare. El donant ideal per a un nen amb IDCG és un germà totalment compatible. Un trasplantament de medul·la òssia o de sang del cordó umbilical compatibles d'un donant no emparentat és una altra manera de tractar amb èxit una IDCG. Quan el donant totalment compatible no està disponible, també és possible aconseguir excel·lents resultats utilitzant un donant emparentat parcialment compatible, com un pare. En alguns casos, segons el gen alterat que ha causat la IDCG en el seu nadó, hi ha altres tractaments possibles dels que us n'informaran els metges especialistes. Totes aquestes opcions de tractament necessiten ser fetes en un centre mèdic especialitzat amb metges anomenats immunòlegs pediàtrics que tenen experiència amb aquestes malalties.

QUÈ CAUSA UNA IDCG?

Hi ha diverses formes diferents d'IDCG. Pot ser d'aparició espontània o que un o els dos pares siguin portadors sans de la malaltia i passin el seu gen alterat al nadó.

- Aparicio espontània: de vegades el gen IDCG apareix per primera vegada en el noutat sense ser transmès pels pares. De fet, en la majoria dels casos de nens nascuts amb IDCG no hi ha altres casos coneguts d'IDCG en la família.
- La mare és portadora d'un gen alterat: un gen defectuós passat de la mare al seu fill és la causa més comuna d'IDCG en els nens de sexe masculí. Aquests nens tenen una immunodeficiència combinada greu lligada al cromosoma X (IDCG-X).
- Els dos pares són portadors: altres tipus d'IDCG són causades per 2 còpies d'un gen defectuós: 1 còpia del gen defectuós transmès per la mare i l'altra pel pare. En aquest cas, els pares que només porten una còpia del gen alterat d'IDCG són sans, però quan el nadó hereta les 2 còpies alterades, una de cada pare, es veu seriosament alterada la funció dels limfòcits T i B. Llevat que ja hagi nascut un nadó amb IDCG a la família, no hi ha manera per a una dona o parella de saber si poden ser portadors d'un gen que causi una IDCG. Independentment del gen o gens que causin que el nadó pateixi una IDCG, és essencial la intervenció precoç per millorar el seu pronòstic.

TÍTOL DOCUMENT	ANNEX 2. IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG) – UNA GUIA PELS PARES DESPRÉS DEL DIAGNÒSTIC			DATA DOCUMENT	Gener 2017		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	18 - 21

ASSESSORAMENT GENÈTIC

Els seus metges miraran d'identificar el gen causant de la IDCG en el seu nadó. En el cas que es detecti que és una IDCG-X i que la mare és la portadora del gen alterat, altres familiars femenins de la mare, sobretot germanes, hauran de valorar si també són portadores. Si es descobreix que cada pare és portador d'una còpia d'un gen alterat d'IDCG, els germans i germanes dels pares també podrien estar en risc i caldria estudiar si també són portadors. Saber si una dona o una parella són portadors d'un gen alterat els permet prendre decisions a l'hora de tenir fills i poden demanar un assessorament genètic preconcepcional.

SUPORT

És normal que els pares se sentin angoixats en saber que el seu nadó pateix una malaltia greu com la IDCG. Les visites mèdiques seran freqüents i poden implicar moltes proves i procediments. Hi haurà etapes dures i els pares han de mirar de mantenir una bona salut física i emocional per poder donar el suport necessari al seu fill/a durant els tractaments. És important buscar fonts de suport i força entre la família, amics, professionals i associacions de pacients i familiars. Poden contactar amb altres pares que han viscut les mateixes experiències a través dels professionals i les associacions de pacients i familiars i que poden ser una important ajuda. És important que contactin amb el seu equip mèdic especialitzat davant de possibles dubtes durant el diagnòstic o tractament del seu nadó. El suport psicològic pot ajudar a la família a passar per aquesta dura etapa. No dubtin en demanar-ho al seu centre.

IMPORTANT: EL CRIBRATGE NEONATAL DE LA IDCG SALVA VIDES!

És important saber que el diagnòstic precoç de la IDCG, fet possible mitjançant el cribratge neonatal, ha proporcionat una actuació més precoç oferint el millor pronòstic del tractament pel seu nadó.

RECURSOS

Disposen d'informació addicional i altres recursos a:

- **Unitat de patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques (UPIIP) de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron** – www.upiip.com. Unitat de referència en IDP al nostre país amb àmplia experiència en el diagnòstic i tractament dels pacients amb IDCG.
- **Barcelona PID Foundation** - www.pidfoundationbcn.org. Fundació constituïda per professionals i pacients i familiars especialitzada en l'atenció integral de les IDP.
- **Associació Catalana de Dèficits Immunitaris Primaris (ACADIP)** – www.acadip.org. Associació de pacients i familiars orientada al suport dels pacients i les seves famílies i a la millora de la seva qualitat de vida.