

# **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

Àrea de genètica clínica i molecular

TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	2 de 17

## 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)
Martínez	Gallo	Mónica	Facultatiu especialista	Servei d'Immunologia
Fàbregas	Bofill	Anna	Psicòloga	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Ridao	Manonellas	Saida	Infermera	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Rivière		Jacques	Facultatiu especialista	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 DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	3 de 17

#### 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 cada tres anys

REVISIÓ	REVISAT PER	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
V2	Andrea Martín	Juny 2020	Actualització del protocol	Tots els autors	Agost 2020

## 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](http://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.

TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	4 de 17

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 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, 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 Pediatria "Ampliación del cribado neonatal a la detecció 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 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 DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	5 de 17

## 2. OBJECTIU

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

## 3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ

Pacients diagnosticats a partir del cribatge 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 CRIBATGE NEONATAL?

#### a. IDENTIFICACIÓ I CITACIÓ DELS PACIENTS

En qualsevol cas de nou-nat amb una prova de cribatge neonatal per a la immunodeficiència combinada greu mitjançant la detecció de **TRECs a sang de taló POSITIVA (< 20 còpies /microlitre)**, els facultatius del laboratori de cribatge 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 i a través d'un Mail a tot l'equip responsable, amb la informació corresponent al nado i les dades de contacte. En aquest moment, l'equip UPIIP contactarà amb la família del nadó per citar-lo a consulta. 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.

Els pacients i la seva família es citaran en un període no superior als 15 dies amb els següents especialistes: pediatre/a, infermera clínica i psicòloga. En el cas que no es pugui localitzar el pacient després de 5 dies laborables complets d'intentar contacte telefònic, es posarà en marxa un circuit amb 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.

TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	6 de 17

b. PRIMERA VISITA I PROVES A REALITZAR (Algoritme)

El pacient haurà d'acudir a les consultes externes de la UPIIP. 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 complet en el nouat mitjançant punció venosa (al SAP es disposarà d'un preconfigurat amb el nom de "RAPID IDCG" que inclourà totes les proves). Els primers resultats de hemograma s'obtenen aquest mateix dia i els resultats definitius en 10 dies.
- Estudi de citomegalovirus i purines i pirimidines 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.
- Es recomanaran mesures higiènic-preventives i es contraindicarà l'alletament matern fins disposar dels resultats.
- 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.

c. SEGONA VISITA. DIAGNÒSTICS POSSIBLES I ACTITUD DAVANT ELS MATEIXOS (Algoritme)

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.

TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribratge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	7 de 17

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.
- Inici de profilaxi amb palivizumab en l'època d'epidèmia de virus respiratori sincicial
- 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.

TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	8 de 17

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 DEL DOCUMENT	Cribratge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	9 de 17

## 5. BIBLIOGRAFIA

- Guthrie, R. Blood screening for phenylketonuria. JAMA 1961, doi:10.1001/jama.1961.03040470079019.
- Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014;312(7):729-38.
- Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, Hsu LW, Hu MH, Hwu WL. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. J Formos Med Assoc. 2015 Jan;114(1):12-6.
- Rechavi E, Lev A, et al. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency - Clinical Achievements and Insights. Front. Immunol. 2017;8:1448.
- Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. Immunol Rev. 2019 Jan;287(1):241-252.
- Audrain M, Léger A, Hémond et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Analytic and Clinical Performance of the T Cell Receptor Excision Circle Assay in France (DEPISTREC Study). J Clin Immunol. 2018;38(7):778-786.
- Brown LI, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, Veys P, Gennery AR, Gaspar HB. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. Blood. 2011 Mar 17;117(11):3243-6.
- Buckley R, Schiff S, Schiff R, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 1999;340:508-16.
- Chan K, Puck JM. Development of a population-based screening for severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:391-8.
- Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallié S, Léger A, Cheillan D, Audrain M. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. Clinical Immunology. 2019;202(March), 33-39.
- King J, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. J Clin Immunol 2018;38:56-66.
- Routes J, Verbsky J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2018 May 10;18(6):34.
- Speckmann C, Neumann C, Borte S, la Marca G, Sass JO, Wiech E, et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(4):991-4.
- Borte S, Wang N, Oskarsdóttir S, von Döbeln U, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiencies: beyond SCID and XLA. Ann N Y Acad Sci. 2011;1246:118-30.
- 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.

TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	10 de 17

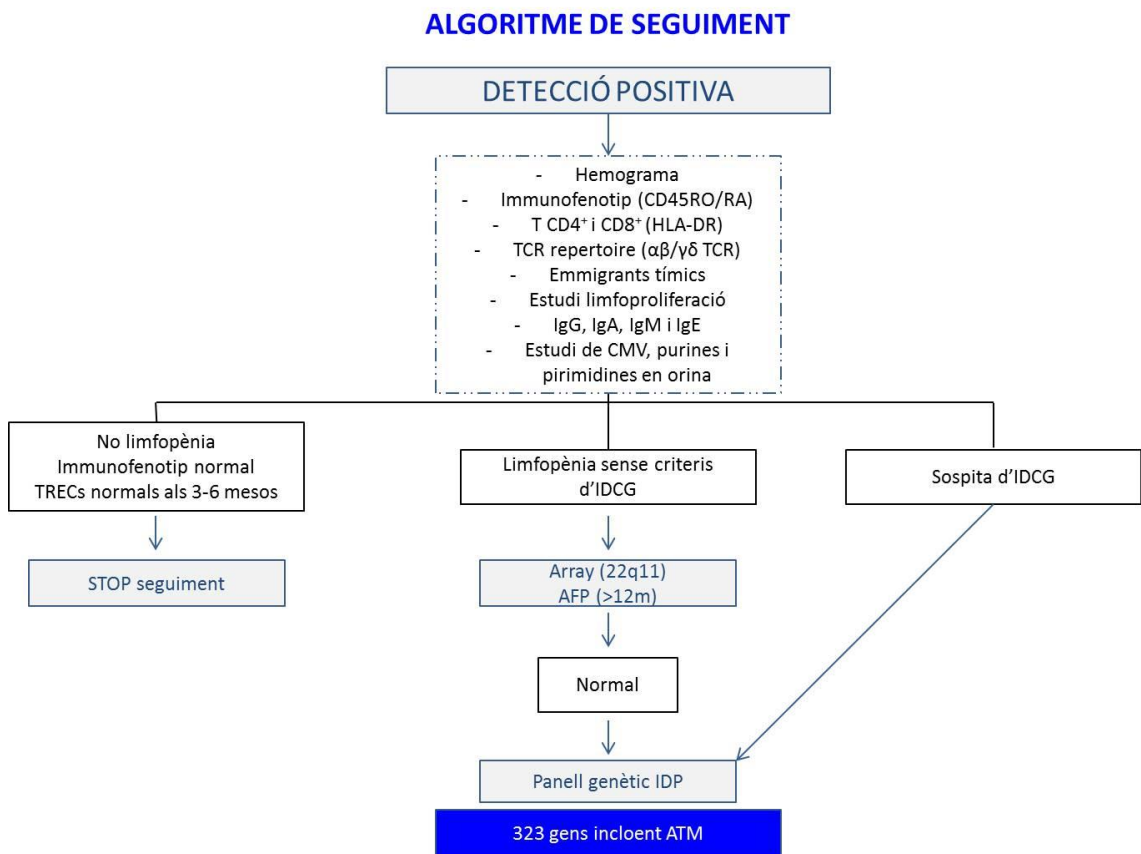
16. Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J Pediatr.* 2016 May;172:127-35.
17. Barbaro M, Ohlsson A, et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden - a 2-Years Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol* 2017 37:51-60.
18. Picard C, 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 2015. *J Clin Immunol.* 2015 ;35:696-726.
19. Dieli-Crimi R, Martínez-Gallo M, Franco-Jarava C, Antolin M, Blasco L, Paramonov I et al. Th1-skewed profile and excessive production of proinflammatory cytokines in a NFKB1-deficient patient with CVID and severe gastrointestinal manifestations. *Clin Immunol.* 2018;195:49-58.
20. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2017;38(1):96-128.
21. van der Burg M, van Veelen LR, Verkaik NS, et al. A new type of radiosensitive T-B-NK+ severe combined immunodeficiency caused by a LIG4 mutation. *J Clin Invest.* 2005;116(1):137-145.
22. Maffucci P, Chavez J, Jurkiw TJ, et al. Biallelic mutations in DNA ligase 1 underlie a spectrum of immune deficiencies. *J Clin Invest.* 2018;128(12):5489-5504.
23. Blom M, Pico-Knijnenburg I, Sijne-van Veen M, et al. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program. *Clin Immunol.* 2017;180:106-10.
24. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol.* 2014;34:323-30.
25. Van der Spek J, Groenwold RHH, van der Burg M, et al. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol.* 2015;35:416-30.
26. Nourizadeh, M, Shakerian, L, Borte, S, et al. Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran. *Scand J Immunol.* 2018; 88:e12699.
27. Borte S, Puck J, Lorey F, McGhee SA, Hershfield MS, Fasth A, et al. KRECs but not TRECS identify patients with delayed-onset adenosine deaminase (ADA) deficiency in neonatal screening. *J Clin Immunol.* 2013;33:673.
28. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA.* 2009;302:2465-70.
29. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, DiAntonio L, et al. Newborn screening for SCID in New York state: experience from the first two years. *J Clin Immunol.* 2014;34:289-303.
30. Verbsky J, BakerMW, GrossmanWJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol.* 2012;32:82-88.
31. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics* 2019; 143.

TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	11 de 17

## 6. ANNEXOS.

1. Algoritme de seguiment (primera i segona visita)
2. Full d'informació pels pares d'un nadó amb resultat positiu a la prova de taló pel cribatge de la IDCG.
3. Full d'informació pels pares d'un nadó amb resultat positiu a la prova de taló pel cribatge de la IDCG i resultat dels estudis suggestiu d'IDCG o síndrome d'Omenn.

### ANNEX 1. ALGORITME DE SEGUIMENT



TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	12 de 17

## **ANNEX 2. FULL D'INFORM CIÓ PELS P RES D'UN NADÓ AMB RESULTAT POSITIU DE LA PROVA DE TALÓ PEL CRIBRATGE DE LA IDCG**

**El cribatge 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 cribatge 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 cribatge neonatal?**

La prova de cribatge 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 cribatge 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 DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	13 de 17

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

A més de la IDCG, la prova de cribatge 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 cribatge 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](mailto:informacioidp@vhebron.net); 934893140.

TÍTOL DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	14 de 17

### **ANNEX 3. IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GREU (IDCG) - UNA GUIA PELS PARES DESPRÉS DEL DIAGNÒSTIC**

El seu nadó només néixer va ser sotmès al cribatge neonatal d'una sèrie de malalties que podrien afectar la seva salut. Com saben, els resultats de la prova de cribatge 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 cribatge 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 DEL DOCUMENT	Cribratge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	15 de 17

## 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 DEL DOCUMENT	Cribratge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	16 de 17

### 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.

- Aparició 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 DEL DOCUMENT	Cribatge neonatal positiu de la immunodeficiència combinada greu			DATA DOCUMENT		Agost 2020	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	17 de 17

### 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](http://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](http://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](http://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.