

REPORTE DE CASO

DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE UNA VARIANTE PATOGENICA POTENCIALMENTE MORTAL EN EL GEN DEL RECEPTOR GAMMA DE INTERLEUCINA-2 EN UN NEONATO DIAGNÓSTICO NEONATAL DE UNA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

TIMELY DIAGNOSIS OF A LIFE-THREATENING PATHOGENIC VARIANT IN THE INTERLEUKIN-2 GAMMA RECEPTOR GENE IN A NEONATE NEONATAL DIAGNOSIS OF SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY

José Joel Calero-Herrera^a , Juan Carlos Aldave-Becerra^a , Enrique Cachay-Rojas^a ,
Guisela Adriana Alva Lozada^a , Mariela Milla-Pimental^a , Ana Katherine Alvites-Manrique^a 

DOI: <https://doi.org/10.61651/rped.2025v77n2p22-26>

¹ Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

^a Médico Especialista en Inmunología y Alergia.

RESUMEN

La inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X (X-SCID) es un trastorno inmunológico causado por una mutación en IL2RG, que conduce a un desenlace fatal sin tratamiento. Se reporta el caso de un recién nacido con sospecha diagnóstica prenatal basada en el antecedente de dos hermanos que fallecieron por infecciones graves de inicio temprano, uno de ellos con ausencia de linfocitos T. Se optó por manejarlo como un potencial caso de X-SCID y se consideró la necesidad de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Sin embargo, en Perú no se dispone de TPH para recién nacidos. Al nacer, el inmunofenotipo del paciente fue compatible con X-SCID y el análisis genético confirmó el diagnóstico. Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y profilaxis antibiótica, hasta que el paciente fue derivado a un centro especializado donde se le ofreció una alternativa terapéutica innovadora: la terapia génica.

Palabras clave: X-SCID, inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia, mutación en el receptor de interleucina 2, trasplante de progenitores hematopoyéticos, terapia génica.

SUMMARY

TX-linked Severe Combined Immunodeficiency (X-SCID) is an immune disorder caused by mutations in the IL2RG gene, leading to a fatal outcome if left untreated. We report the case of a newborn with a prenatal suspicion of X-SCID based on the family history of two siblings who died from severe early-onset infections, one of whom exhibited a complete absence of T lymphocytes. Given this background, the patient was approached as a potential case of X-SCID, and the need for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was considered. However, HSCT for newborns is not available in Peru. At birth, the patient's immunophenotype was consistent with X-SCID, and genetic testing confirmed the diagnosis. Intravenous immunoglobulin replacement therapy and prophylactic antibiotics were initiated, and the patient was subsequently referred to a specialized center, where an innovative therapeutic alternative was proposed: gene therapy.

Keywords: X-SCID, X-linked severe combined immunodeficiency, immunodeficiency, interleukin-2 receptor mutation, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy.

Mensajes principales

- *Se decidió reportar este caso para destacar la utilidad del enfoque preventivo ante la sospecha prenatal de X-SCID, especialmente en contextos con recursos limitados. El caso ilustra cómo los antecedentes familiares pueden guiar decisiones clínicas anticipadas, permitiendo un diagnóstico y manejo oportunos en ausencia de tamizaje neonatal o acceso inmediato a trasplante.*
- *Principales hallazgos: El paciente presentó un inmunofenotipo T-B+NK- y se identificó una mutación patogénica en el gen IL2RG, confirmando el diagnóstico de X-SCID. Se inició tratamiento con inmunoglobulina y profilaxis antimicrobiana y se derivó a un centro especializado para terapia génica.*
- *Este caso resalta la importancia del diagnóstico temprano de X-SCID para iniciar intervenciones oportunas, impactando directamente en la supervivencia infantil, sobre todo en países con recursos limitados.*

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias combinadas severas son un grupo de enfermedades que representan un desafío diagnóstico y terapéutico, especialmente en países con recursos limitados para el tamizaje neonatal y trasplante de progenitores hematopoyéticos. En este reporte, presentamos el caso de un recién nacido con sospecha prenatal de inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X (X-SCID), basado en antecedentes familiares sugestivos y un enfoque preventivo desde el nacimiento. A través de una evaluación inmunológica temprana y la confirmación genética, se estableció un diagnóstico oportuno que permitió la implementación de medidas de manejo adecuadas y la derivación del paciente a un protocolo de terapia génica. Este caso resalta la importancia del diagnóstico precoz en X-SCID ante las limitaciones existentes en el acceso a tratamientos curativos disponibles en el país^[1].

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un paciente aparentemente sano, nacido de padres no consanguíneos y sin antecedentes de comorbilidades. El caso fue inicialmente evaluado en el período prenatal, cuando la madre, a las 33 semanas de gestación de un feto masculino, fue referida a la División de Alergia e Inmunología para una evaluación inmunológica. La historia clínica materna incluye el fallecimiento temprano de sus dos primeros hijos varones, cada uno de diferentes progenitores debido a infecciones graves de inicio precoz, ambos recibieron la vacuna BCG. El primer niño nació a las 36 semanas de gestación y, a los 6 meses de edad, presentó retraso en el crecimiento y neumonía que requirió manejo en unidad de cuidados intensivos. Posteriormente, evolucionó con diarrea crónica y falleció a los 8 meses debido a perforación intestinal, peritonitis y sepsis. El segundo niño nació a las 32 semanas de gestación, desarrolló diarrea crónica, fracaso en el crecimiento desde los 5 meses y fue diagnosticado con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, tratada también en unidad de cuidados intensivos. Los estudios de laboratorio revelaron hipogammaglobulinemia y la citometría de flujo mostró una virtual ausencia de linfocitos T. Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, con mejoría clínica temporal; sin embargo, cinco meses después, el niño fue hospitalizado por pérdida de peso y fiebre, siendo diagnosticado de infección

intestinal por *Mycobacterium tuberculosis*, adicionalmente se halló una carga viral positiva para Citomegalovirus. A pesar del tratamiento, evolucionó con insuficiencia respiratoria y falleció a los 11 meses. Tanto la madre como el padre del paciente han tenido hijos de relaciones previas. La madre tiene una hija de 8 años, aparentemente sana. El padre, por su parte, tiene un hijo de 9 años, igualmente sin aparentes complicaciones de salud. Este hecho sugiere un patrón clínico inusual en la descendencia masculina por parte materna.

Se sospechó un diagnóstico de X-SCID en el feto masculino con una probabilidad del 50%. Ante esta sospecha, se adoptó un enfoque preventivo desde el nacimiento, manejando al futuro neonato como un caso potencialmente afectado. Las medidas implementadas incluyeron: cesárea programada, aislamiento estricto, contraindicación de la lactancia materna, suspensión de la vacuna BCG, y la realización inmediata de pruebas inmunológicas para confirmar el diagnóstico. En caso de confirmarse, se planificó un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Este protocolo permitió una intervención temprana, asegurando un manejo adecuado y oportuno del paciente.

El paciente nació a las 39 semanas de gestación mediante cesárea, con un peso al nacer de 3500 gr y un examen físico normal. Inmediatamente después del nacimiento, se tomó una muestra de sangre periférica para realizar diversas pruebas de laboratorio. Los resultados de los análisis hematológicos e inmunológicos se presentan en las tablas 1, 2 y 3:

El inmunofenotipo observado en el paciente fue T-B+NK-, lo que incrementó la sospecha diagnóstica de X-SCID.

De inmediato, se organizó el envío de muestras de sangre para análisis de secuenciación genética con el objetivo de identificar mutaciones en el gen IL2RG. Mientras tanto, el paciente permaneció en aislamiento estricto, se inició un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y profilaxis antibiótica con cotrimoxazol e itraconazol. No se administró BCG y se evitó la lactancia materna. Los estudios genéticos revelaron una mutación en el gen IL2RG, c.270-15a>g, responsable de la enfermedad. En consecuencia, se consideró al paciente como candidato para un trasplante urgente de células madre hematopoyéticas (HSCT).

Tabla 1. Resultados de pruebas hematológicas y sus valores de referencia en neonatos.

Prueba	Resultado	Valores de Referencia
Leucocitos	16.49 x 10 ³ /μL	4.0 - 11.0 x 10 ³ /μL
Neutrófilos	10.71 x 10 ³ /μL	2.0 - 8.0 x 10 ³ /μL
Linfocitos	2.93 x 10 ³ /μL	1.0 - 4.0 x 10 ³ /μL
Monocitos	2.25 x 10 ³ /μL	0.1 - 1.0 x 10 ³ /μL
Eosinófilos	0.03 x 10 ³ /μL	0.0 - 0.5 x 10 ³ /μL
Basófilos	0.24 x 10 ³ /μL	0.0 - 0.1 x 10 ³ /μL
Hemoglobina	19.5 g/dL	14 - 24 g/dL
Hematocrito	54%	42 - 64%
Plaquetas	313,000/μL	150,000 - 450,000/μL

Se presentan los resultados de hemograma, hemoglobina, hematocrito y plaquetas, comparados con los valores normales en recién nacidos. Fuente: Elaboración propia con base en valores de referencia hematológicos para neonatos.

Tabla 2. Población linfocitaria y sus valores de referencia en neonatos.

Inmunofenotipo	Resultado	Valores de Referencia
Linfocitos T CD3+	21 céls/μL	500 - 6,500 céls/μL
Linfocitos T CD3+CD4+	3 céls/μL	400 - 3,500 céls/μL
Linfocitos T CD3+CD8+	2 céls/μL	200 - 1,900 céls/μL
Linfocitos B CD19+	1100 céls/μL	432 - 3,345 céls/μL
Linfocitos NK CD16/CD56+	0 céls/μL	100 - 1,300 céls/μL

Se evidencia linfopenia severa de células T CD3+, con virtual ausencia de subpoblaciones CD4+ y CD8+, conservación del recuento de células B CD19+ y ausencia total de células NK (CD16/CD56+). Este patrón es compatible con inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X (X-SCID). Fuente: Elaboración propia con base en valores de referencia para neonatos.

Tabla 3. Resultados de dosaje de inmunoglobulinas y sus valores de referencia en neonatos.

	Resultado	Valores de Referencia
Inmunoglobulina G	965 mg/dL	232 - 1,411 mg/dL
Inmunoglobulina M	15 mg/dL	0 - 145 mg/dL
Inmunoglobulina A	2 mg/dL	0 - 83 mg/dL

Los niveles de inmunoglobulinas se encuentran dentro de parámetros normales para la edad, en especial IgG, que refleja transferencia materna. La IgM e IgA están presentes en niveles bajos, como es esperado en neonatos. Fuente: Elaboración propia con base en valores de referencia para neonatos.

No obstante, existen diversas limitaciones para realizar el trasplante en Perú, como la falta de un registro nacional de médula ósea para encontrar donantes no emparentados HLA compatibles y la carencia de equipos especializados en trasplantes para inmunodeficiencias primarias. Dado que el paciente no contaba con un donante relacionado HLA compatible, se le derivó para un tratamiento innovador: la terapia génica.

DISCUSIÓN

La X-SCID es una inmunodeficiencia primaria rara y potencialmente mortal caracterizada por una grave alteración tanto de la inmunidad celular como humoral², que es causada por defectos en un gen del cromosoma X que codifica la subunidad gamma-c del receptor de citoquinas (receptor común de interleucina gamma IL2RG)³. La mayoría de las mutaciones conducen a la producción de una forma no funcional de la cadena gamma común o evitan la producción de la proteína⁴. Las alteraciones en este gen resultan en una cantidad muy baja de linfocitos T y células NK, mientras que el número de linfocitos B es normal o alto (inmunofenotipo T-, B+, NK-)³. La inmunoglobulina prácticamente no existe, excepto la inmunoglobulina G materna durante los primeros meses de vida, a pesar de la presencia de un número normal de linfocitos B. Esto se debe esencialmente a la falta de estimulación de células T para la producción de anticuerpos y a los receptores anormales de factores de crecimiento en la superficie de las células B⁵.

La presentación clínica comienza en el período neonatal con infecciones graves recurrentes, diarrea crónica y fracaso de crecimiento. Sin embargo, algunos pacientes tienen una presentación atípica^{6,7,8}. Los niños asintomáticos con cribado neonatal anómalo o antecedentes familiares de X-SCID deben ser completamente evaluados.

Los antecedentes familiares del paciente nos permitieron sospechar X-SCID y establecer un manejo adecuado desde el nacimiento. El paciente presentó el inmunofenotipo clásico, y los datos de laboratorio mostraron niveles profundamente bajos de linfocitos T, un recuento conservado de linfocitos B y ausencia de células NK. Luego, como esperábamos, se encontró una mutación en el gen IL2RG que llevó a una variante patogénica de un solo nucleótido.

El tratamiento primario para X-SCID es el HSCT^{9,10}. El mejor momento para este procedimiento es inmediatamente después del nacimiento. Se ha establecido que los mejores resultados (>90% de supervivencia) se logran en pacientes que reciben el trasplante en la primera infancia (menores de 3,5 meses de edad)⁹. El manejo provisional incluye: profilaxis antibiótica contra *Pneumocystis jirovecii* e infecciones fúngicas y el uso de inmunoglobulina¹¹. Se ha desarrollado la terapia génica y hay evidencia de su efectividad, con resultados preliminares promisorios¹².

En conclusión, reportamos a un paciente con X-SCID con una variante patogénica en IL2RG, diagnosticado al nacer.

El diagnóstico temprano permitió un manejo adecuado hasta su derivación a un protocolo de terapia génica. Los antecedentes familiares son un punto clave para sospechar de X-SCID, con un diagnóstico y tratamiento oportunos. Esta grave enfermedad que amenaza la vida requiere una pronta reconstitución inmunológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldave-Becerra JC, Veramendi-Espinoza LE, Rentería-Valdiviezo CA. Diagnosis of primary immunodeficiencies in Peru. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Dec;32(6):798-804. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000964
2. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, Cogley MF, Litsheim TJ, Katcher ML, Routes JM. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3):522-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.04.007
3. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, Filipovich AH, Adelstein S, Modi WS, McBride OW, Leonard WJ. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell.* 1993 Apr 9;73(1):147-57. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90167-o
4. Schmalstieg FC, Goldman AS. Immune consequences of mutations in the human common gamma-chain gene. *Mol Genet Metab.* 2002 Jul;76(3):163-71. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00042-2
5. Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, Vogt R, Hannon H, Howard JT, Buckley R. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. *Genet Med.* 2004 Jan-Feb;6(1):16-26. DOI: 10.1097/01.GIM.0000105752.80592.A3
6. Conley ME. Molecular approaches to analysis of X-linked immunodeficiencies. *Annu Rev Immunol.* 1992;10:215-38. DOI: 10.1146/annurev.iy.10.040192.001243
7. Wada T, Yasui M, Toma T, Nakayama Y, Nishida M, Shimizu M, Okajima M, Kasahara Y, Koizumi S, Inoue M, Kawa K, Yachie A. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1872-5. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149708
8. Slatter MA, Angus B, Windebank K, Taylor A, Meaney C, Lester T, Norbury G, Hambleton S, Abinun M, Flood TJ, Cant AJ, Gennery AR. Polymorphous lymphoproliferative disorder with Hodgkin-like features in common γ -chain-deficient severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):533-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.036
9. Filipovich A. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Aug;42 Suppl 1:S49-S52. DOI: 10.1038/bmt.2008.12
10. 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 Feb 1;99(3):872-8. doi: 10.1182/blood.v99.3.872

11. Allenspach EJ, Rawlings DJ, Petrovic A, Chen K. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. 2003 Aug 26 [updated 2021 Aug 5]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>
12. Mamcarz E, Zhou S, Lockey T, Abdelsamed H, Cross SJ, Kang G, Ma Z, Condori J, Dowdy J, Triplett B, Li C, Maron G, Aldave Becerra JC, Church JA, Dokmeci E, Love JT, da Matta Ain AC, van der Watt H, Tang X, Janssen W, Ryu BY, De Ravin SS, Weiss MJ, Youngblood B, Long-Boyle JR, Gottschalk S, Meagher MM, Malech HL, Puck JM, Cowan MJ, Sorrentino BP. Lentiviral Gene Therapy Combined with Low-Dose Busulfan in Infants with SCID-X1. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1525-1534. DOI: 10.1056/NEJMoa1815408

Contribución de autoría: Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT: JCH, JAB: conceptualización, metodología, investigación, recursos, redacción y borrador original, visualización. GAL, MMP, AAM: redacción, revisión y edición. ECR supervisión, administración del proyecto.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia: José Joel Calero Herrera.

Teléfono: 982002482.

Correo electrónico: josejo00100@gmail.com

Consentimiento informado: La madre del paciente dio su consentimiento informado por escrito para publicar este manuscrito.