

Introductie van 'severe combined immunodeficiency' in het neonatale hielprikscreeningsprogramma in Nederland

Introduction of severe combined immunodeficiency newborn screening in the Netherlands

Mw. M. Blom¹, dr. R.G.M. Bredius², dr. G.J.A. Driessen³, dr. J.M. van Montfrans⁴, prof. dr. T.W. Kuijpers⁵, mw. E.H.B.M. Dekkers⁶, dr. P.J.C.I. Schielen⁷, mw. dr. M. van der Burg⁸, mede namens de Werkgroep Immuundeficiënties (WID)

SAMENVATTING

'Severe combined immunodeficiency' (SCID) omvat een heterogene groep van gendefecten die leiden tot een ernstige immuundeficiëntie van het T-celcompartiment en in bepaalde subtypen tot een verstoorde B-celdifferentiatie. Kinderen met SCID presenteren zich in de eerste levensmaanden met ernstige infecties met vaak een fatale afloop voor het eerste levensjaar tenzij het immuunsysteem hersteld wordt door hematopoëtische stamceltransplantatie of genterapie. In 2015 heeft de Gezondheidsraad aanbevolen om SCID op te nemen in het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma. SCID-screening is gebaseerd op de detectie van 'T-cell receptor excision circles' (TREC's) in hielprikbloed door middel van PCR-technieken. Er zijn wereldwijd meerdere pilotstudies uitgevoerd met TREC-assays die laten zien dat het kwantificeren van TREC's een succesvolle en gevalideerde screeningsmethode is. In enkele landen, zoals Israël en Qatar, en in het merendeel van de Amerikaanse staten is het screenen op SCID al geïntegreerd in het nationale screeningsprogramma. Ook in Nederland zijn in anticipatie op de introductie van SCID in het hielprikscreeningsprogramma de eerste experimenten met TREC-assays uitgevoerd. Voordat SCID-screening volledig geïntegreerd kan worden in de Nederlandse hielprikscreening, zal echter eerst een grootschalige pilotstudie uitgevoerd moeten worden.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2018;18:23-29)

¹PhD student, afdeling kindergeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, ²kinderarts-immunoloog, afdeling Kinderimmunologie en stamceltransplantatie, Leids Universitair Medisch Centrum, ³kinderarts-immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Haga ziekenhuis, locatie Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag, ⁴kinderarts-immunoloog, Afdeling Pediatrische Immunologie en Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ⁵hoofd afdeling Kinderhematologie, immunologie en infectieziekten (KHI), Academisch Medisch Centrum, locatie Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam, ⁶programmacoördinator Neonatale Hielprikscreening, RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek, Bilthoven, ⁷hoofd referentielaboratorium pre- en neonatal screening, Centrum voor Gezondheidsbescherming, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, ⁸Associate Professor Primaire Immuundeficiënties, afdeling Kindergeneeskunde, Laboratorium voor Immunologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Correspondentie graag richten aan: Mw. M. Blom, PhD student, afdeling Kindergeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden. e-mailadres: maartje.blom@rivm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. **Financiële ondersteuning:** geen gemeld.

Trefwoorden: hielprikscreening, 'κ-deleting recombination excision circles', KREC, neonatale screening, SCID, 'severe combined immunodeficiency', 'T-cell receptor excision circles', TREC.

Keywords: Guthrie cards, heel prick cards, κ-deleting recombination excision circles, KREC, newborn screening, SCID, severe combined immunodeficiency T-cell receptor excisions circles, TREC.

SUMMARY

Severe combined immunodeficiency (SCID) comprises a group of heterogeneous genetic disorders of the immune system resulting in T-cell lymphopenia and in some subtypes in the disruption of differentiation of B-lymphocytes. Newborns with SCID usually present with severe infections with a fatal outcome unless they are treated with hematopoietic stem cell transplantation or gene therapy. In 2015, the Dutch Health Council recommended SCID as a suitable candidate disease for inclusion in the Dutch newborn screening program. Newborn SCID-screening is based on the detection of T-cell receptor excision circles (TRECs) in dried blood spots using PCR techniques. Worldwide, several SCID-screening pilots with TREC-assays are conducted or have been completed. First results have been published in which the quantification of TRECs is considered a successful and validated screening method. Anticipating the implementation of SCID-screening, small sample size retrospective pilot experiments with TREC-assays were also conducted in the Netherlands. However, a large-scale pilot study has to be conducted before the implementation of SCID-screening into the Dutch newborn screening program can be fully realized.

INLEIDING

‘Severe combined immunodeficiency’ (SCID) omvat een heterogene groep van gendefecten die leiden tot een ernstige primaire immuundeficiëntie. SCID wordt gekarakteriseerd door T-celdisfunctie, meestal door een blokkade in de T-cel-differentiatie, soms door thymuspathologie of door metabolische oorzaken zoals bij ADA-deficiëntie. Bij patiënten met SCID kunnen functionele B-cellen aanwezig zijn, maar door afwezigheid van T-cellen is de B-celfunctie altijd aangedaan. SCID-patiënten presenteren zich daardoor met een gestoorde cellulaire en humorale immuniteit. Afhankelijk van het genetisch defect kan er ook een blokkade optreden in de B-celdifferentiatie. Kinderen met SCID presenteren zich in de eerste levensmaanden met ernstige terugkerende infecties en ‘failure to thrive’ (ontwikkelsachterstand/slecht groeien).¹ De prognose van kinderen met SCID is slecht - met vaak een fatale afloop voor het eerste levensjaar² - tenzij het immuunsysteem wordt hersteld door hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of genterapie. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de succeskans van de stamceltransplantatie significant verbetert wanneer deze wordt uitgevoerd voor de leeftijd van 3,5 maanden en voordat de eerste ernstige infecties zijn opgetreden.³ De ernst van de SCID-gerelateerde symptomen en het feit dat een vroege diagnose leidt tot meer therapeutische opties met een betere prognose, maken SCID tot een geschikte kandidaatziekte om toe te voegen aan de neonatale screeningsprogramma's.

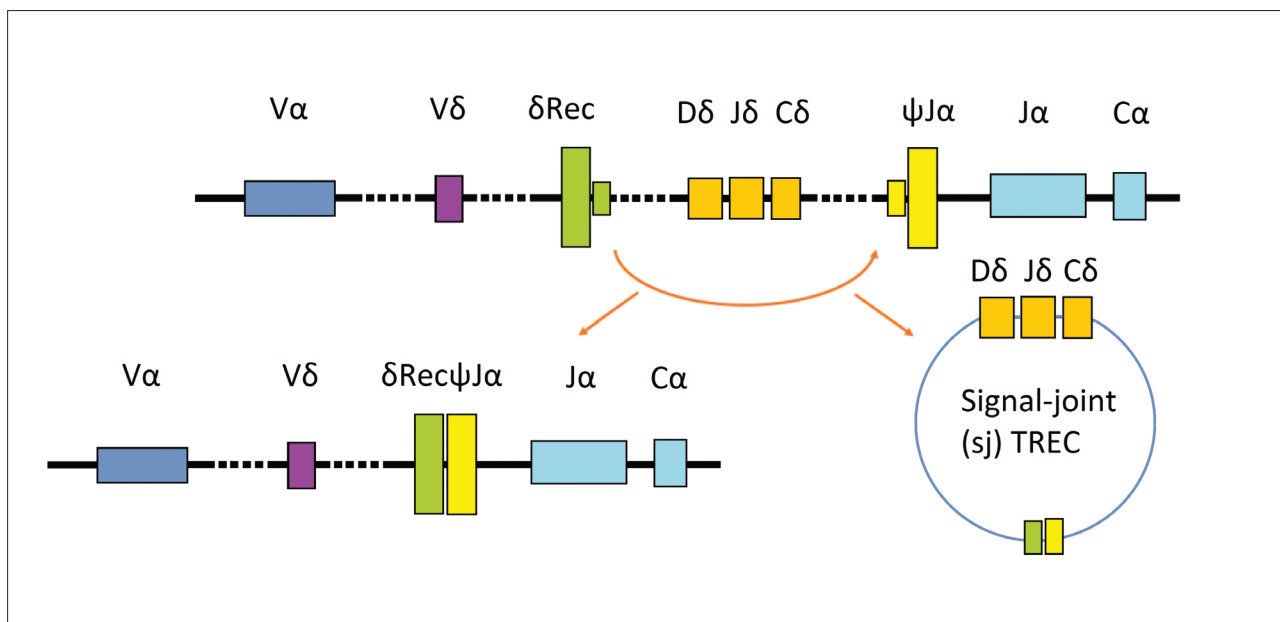
SCID-SCREENING

Er zijn wereldwijd meerdere pilotstudies naar SCID-screening uitgevoerd en in enkele landen, zoals Israël, Qatar en in meer dan 42 staten van de Verenigde Staten, is de screening voor SCID al geïntegreerd in het nationale screeningsprogram-

ma.⁴⁻⁹ In het rapport *Neonatale Screening: nieuwe aanbevelingen*, uitgebracht door de Gezondheidsraad, wordt SCID samen met 13 andere aandoeningen voorgedragen om opgenomen te worden in het Nederlandse hieprikscreeningsprogramma.¹⁰ Dit advies is door de toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in juli 2015 overgenomen, waarbij zij aangaf “de meeste snelheid te willen geven aan de aandoening SCID, omdat daar de meeste gezondheidswinst gehaald kan worden”.¹¹ SCID zal na implementatie een van de eerste aandoeningen binnen het neonatale hieprikscreeningsprogramma zijn die volledig genezen kan worden.

SCID-screening is gebaseerd op de detectie van ‘T-cell receptor excision circles’ (TREC's). TREC's zijn stabiele, circulaire DNA-fragmenten die als bijproduct gevormd worden tijdens de herschikking van de T-celreceptor (TCR) in voorloper-T-cellen in de thymus. Tijdens dit herschikkingsproces worden er willekeurige combinaties van ‘variable’ (V), ‘diversity’ (D) en ‘joining’ (J) DNA-regio's gevormd waarbij er fragmenten uit het DNA geknipt worden die zich tot een cirkel sluiten, de TREC.¹² TREC's zijn stabiel; ze repliceren niet en ze degraderen niet in de bloedsomloop. Dit maakt TREC een geschikte biomarker voor nieuw gevormde T-cellen. In de TREC-assay voor SCID-screening wordt gebruik gemaakt van de kwantificering van TREC's die gevormd worden tijdens een specifieke herschikking (δ TREC- ψ J α), die in het merendeel van de nieuw gevormde T-cellen plaatsvindt (zie *Figuur 1*).^{13,14}

Gezonde neonaten hebben hoge TREC-concentraties in hun bloed, een afspiegeling van het totale aantal T-cellen, terwijl pasgeborenen met SCID zich presenteren met lage of niet-detecteerbare TREC-concentraties (door het ontbreken van T-cellen bij SCID-patiënten).¹⁵ Door middel van een (semi-)kwantitatieve PCR-reactie met primers specifiek gericht te-



FIGUUR 1. Het proces van de T-celreceptorherschikking van de δ REC- en ψ Ja-elementen. Tijdens dit herschikkingsproces worden de elementen δ REC en ψ Ja gerecombineerd, waarbij er end-to-endligatie optreedt van de recombinatiesignaalsequenties (RSS) aangrenzend aan de rec-locus en de J-locus. Na excisie en ligatie wordt een circulair excisieproduct gevormd, de 'T-cell receptor excision circle' (TREC), dat de 'signal joint' (fusie van de signaalsequenties) bevat. PCR-primers zijn gericht tegen de TREC en amplificeren het verbindende DNA-fragment dat de 'signal joint' bevat.¹⁵

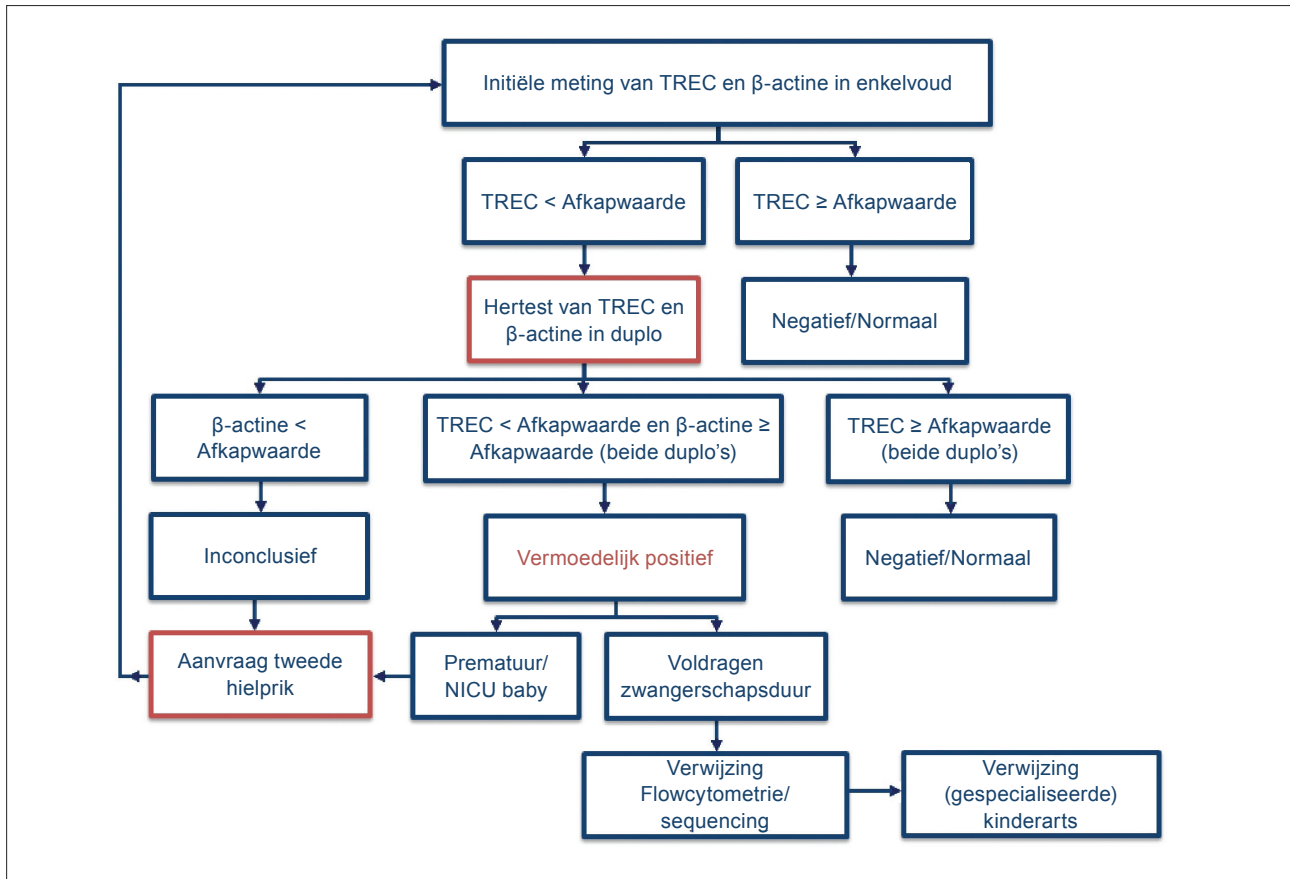
gen het verbindende DNA-fragment, ofwel de 'signal joint' van het circulaire DNA-fragment (zie *Figuur 1*), kan de hoeveelheid TREC's in hielprikbloed gekwantificeerd worden. Bij deze PCR-tests wordt een interne controle gebruikt (β -actine) om na te gaan of er voldoende DNA-amplificatie heeft plaatsgevonden. Het screenings- en diagnostisch proces is weergegeven in het flowschema in *Figuur 2* (pagina 26).¹⁶ Bij de initiële meting van TREC's (en β -actine als positieve controle) in hielprikbloed zullen hielprikmonsters met TREC-concentraties onder de afkapwaarde nogmaals (in duplo) geanalyseerd worden. Wanneer de TREC-concentratie van een van beide duplo's zich weer onder de afkapwaarde bevindt en de β -actinecontrole positief is, wordt het monster als vermoedelijk positief beschouwd. Kinderen met een dergelijke uitslag worden vanuit de screeningsorganisatie doorverwezen voor diagnostisch vervolgonderzoek. Zij worden gezien door een kinderarts-immunoloog en er wordt laboratoriumonderzoek ingezet om de diagnose te kunnen stellen. Door middel van flowcytometrie kan het aantal T-, B- en NK-cellen in bloed van de neonaat bepaald worden en kan T-cellymfocytopenie worden vastgesteld. Met behulp van genetische diagnostiek kan vervolgens de onderliggende mutatie worden geïdentificeerd.

Het kan ook gebeuren dat na de tweede analyse β -actinewaarden in 1 of beide duplo's onder de afkapwaarde liggen. Dit kan betekenen dat de elutie van TREC uit het hielprik-

monster onvoldoende was, of dat er te weinig amplificatie heeft plaatsgevonden. In dat geval zijn de gevonden TREC-waarden niet betrouwbaar te interpreteren en wordt een tweede hielprikmonster aangevraagd. Uit eerder onderzoek is gebleken dat prematuren zich presenteren met lagere TREC-concentraties dan voldragen pasgeborenen.¹⁷⁻¹⁹ In het bloed van deze prematuren is met diagnostische flowcytometrie vaak geen T-cellymfocytopenie aan te tonen. Om te voorkomen dat er onnodig vaak flowcytometrie wordt uitgevoerd, is aan te raden om bij prematuren met een vermoedelijk positieve uitslag te wachten tot de prematuur de gecorrigeerde leeftijd van 37 weken heeft bereikt. Eerder onderzoek heeft namelijk een normalisatie van de concentratie T-cellen laten zien naarmate de leeftijd van de prematuur vordert.²⁰ Na 37 weken kan een tweede hielprik worden aangevraagd om de TREC-analyse te herhalen.

SCID IN NEDERLAND

Een retrospectieve cohortstudie van De Pagter et al. beschreef dat er in Nederland tussen 1998 en 2013 43 patiënten met SCID zijn geboren.² In Nederland werden in die periode circa 180.000 kinderen per jaar geboren; de geschatte incidentie van SCID is dus ongeveer 1 op 63.000. Deze incidentie is vermoedelijk een onderschatting, omdat patiënten mogelijk overlijden aan ernstige infecties zonder dat de diagnose SCID gesteld wordt. De studie van De Pagter

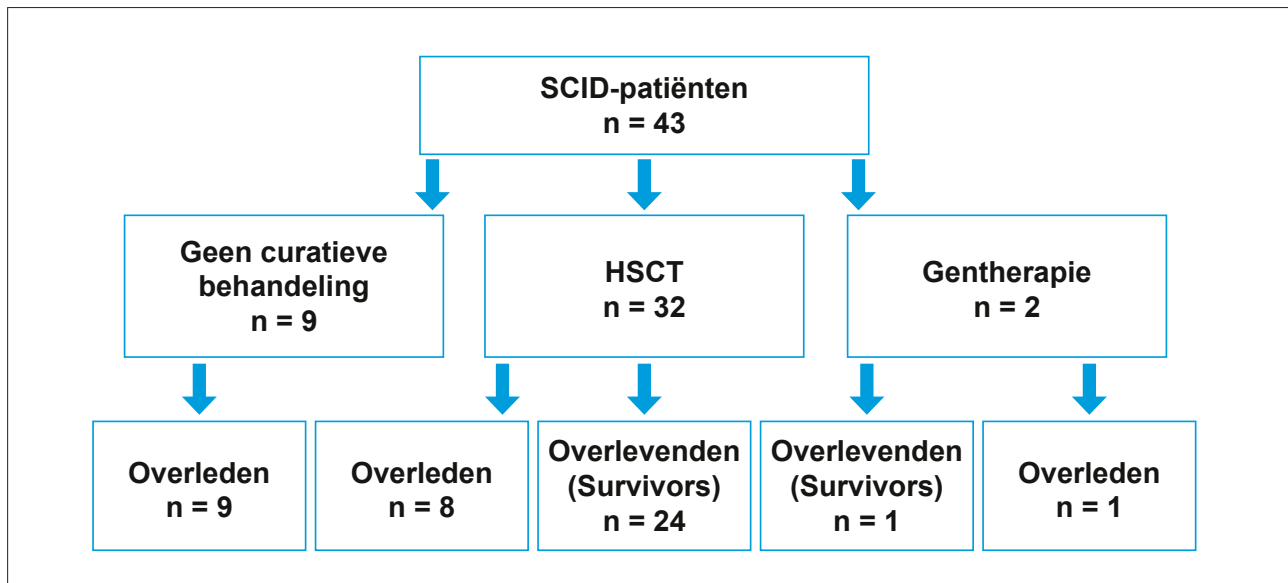


FIGUUR 2. Flowschema met het screenings- en diagnostische proces van SCID-screening.

et al. liet ook zien dat het met name bij atypische vormen van SCID lang duurt voordat de diagnose gesteld wordt. Vanaf de presentatie van de eerste symptomen tot het stellen van de diagnose SCID lag de mediaan op 27 maanden. Na het stellen van de diagnose duurde het gemiddeld nog 3 tot 4 maanden voor de curatieve behandeling kon worden uitgevoerd. In deze periode hadden inmiddels 22 patiënten een systemische virale of bacteriële infectie doorgemaakt en 25 patiënten een opportunistische infectie. Negen patiënten overleden nog voor een curatieve behandeling kon worden gegeven. In totaal ondergingen 34 patiënten een curatieve behandeling in de vorm van HSCT of genterapie (zie *Figuur 3*), waarvan bij 25 patiënten de behandeling succesvol was.² De studie van De Pagter et al. toont aan dat ook in Nederland SCID gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Zelfs wanneer SCID snel gediagnosticeerd werd na het optreden van de eerste symptomen kon mortaliteit, vanwege het fulminante beloop van de infecties, niet worden voorkomen. Van het diagnosticeren van SCID in een vroege, asymptomatische fase wordt daarom een verbeterde overleving verwacht. Dit draagt bij aan de argumentatie dat SCID een geschikte kandidaat is voor het hielprikscreeningsprogramma.

PILOTSTUDIE IN NEDERLAND

Anticiperend op de introductie van SCID in het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma zijn er in Nederland de afgelopen jaren kleine pilotexperimenten uitgevoerd rondom het detecteren van TREC's. Om een eerste indruk te krijgen van de normaalverdeling van TREC-waarden in Nederland werd bloed van 1.295 geanonimiseerde hielprikkaartjes geanalyseerd met een commercieel verkrijgbare TREC-assay (EnLite Neonatal TREC assay, PerkinElmer). Na de initiële analyse van de 1.295 hielprikkaartjes waren 39 monsters (3,0%) onder de afkapwaarde van de fabrikant, waarna ze volgens het screeningsprotocol opnieuw getest moeten worden. Na het heranalyseren van deze 39 monsters lagen er 21 opnieuw onder de afkapwaarde, wat resulteerde in een verwijscijfer (aantal doorverwijzingen voor vervolgdagnostiek) van 1,62%. In Nederland worden jaarlijks circa 180.000 kinderen geboren, wat met een verwijscijfer van 1,62% zou leiden tot ongeveer 2.900 doorverwijzingen voor diagnostiek per jaar, ofwel 55 kinderen per week verdeeld over de 5 Nederlandse screeningslaboratoria. Aangezien SCID-patiënten zich over het algemeen presenteren met zeer lage of niet-detecteerbare TREC-waarden, kan er overwogen worden om de afkapwaarde te verlagen zonder sensitiviteitsafname.²⁰ De



FIGUUR 3. Uitkomsten van 43 Nederlandse SCID-patiënten na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) en gentherapie.²

exacte afkapwaarde en het precieze verwijscijfer kunnen pas worden vastgesteld nadat er een grootschalige pilotstudie is uitgevoerd in Nederland.

Naast pilotexperimenten met hielprikkaartjes zijn er ook TREC-analyses gedaan met perifere bloedmonsters van 22 SCID-patiënten. De diagnose SCID is bij deze patiënten met genetische analyse bevestigd en de onderliggende mutaties zijn bekend (*ADA* n=2, *RAG1* n=6, *RAG2* n=2, *IL2Rg* n=4, *JAK3* n=2, *XLFI* n=2, *Artemis* n=2, *CD3E* n=2). De monsters van deze patiënten hadden zeer lage of niet-detecteerbare TREC-waarden ver onder de gestelde afkapwaarde met een gemiddelde TREC-waarde van 0,34 kopieën/ μ l bloed (SD 1,12) (zie *Figuur 4* op pagina 28).

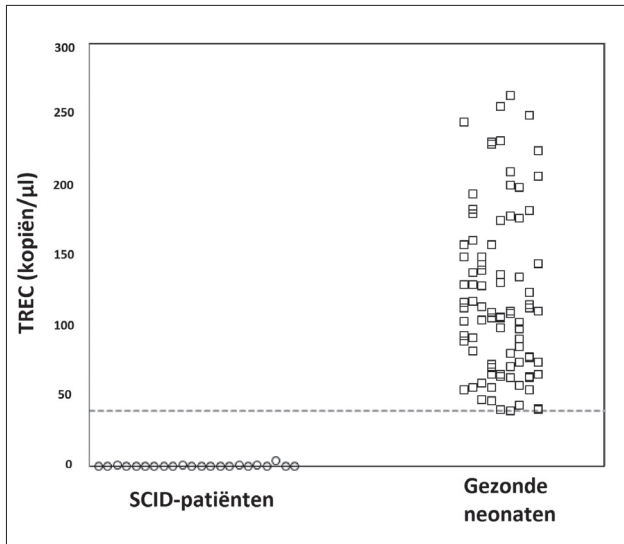
TOEKOMSTPLANNEN EN ONTWIKKELINGEN

TREC-analyse is gebaseerd op een PCR-detectietechniek. Dit is een nieuwe analytische techniek voor de screeningslaboratoria. PCR-analyse vraagt om een aangepaste laboratoriuminrichting, met onder andere schone ruimtes voor het voorbereiden van het DNA, nieuwe apparatuur en andere competenties van laboratoriumpersoneel. Ook betreft het hier een 'nieuwe' groep van aandoeningen in de hielprik, namelijk immuundeficiënties, waarbij extra aandacht nodig is voor voorlichting aan (aanstaande) ouders en deskundigheidsbevordering van uitvoerders van de screening. Vanwege deze nieuwe ontwikkelingen in de screeningsetting en het bepalen van de exacte afkapwaarde en het precieze verwijscijfer voor de Nederlandse situatie, wordt vanaf begin 2018 een grootschalige pilotstudie uitgevoerd. Naast de logistieke aan-

passingen zal de vervolgdagnostiek na het screeningsproces geoptimaliseerd moeten worden en zal het behandeltraject vastgelegd moeten worden. Nadat met flowcytometrie T-lymfocytopenie is aangetoond, zal genetische diagnostiek plaatsvinden om de diagnose SCID te bevestigen. Wanneer er in de bekende SCID-genen geen mutatie wordt gevonden, maar de neonat wel een afwijkende immuunstatus heeft, zou in overleg met de ouders overwogen kunnen worden om een uitgebreidere genetische analyse te laten uitvoeren.

TREC'S EN KREC'S

Op een soortgelijke wijze als het detecteren van T-lymfocytopenie bij SCID, kunnen ook B-celdeficiënties opgespoord worden, namelijk door middel van de detectie van 'k-deleting recombination excision circles' (KREC's).²¹ KREC's zijn net als TREC's bijproducten van VDJ-recombinatie, die in het geval van B-cellen gevormd worden bij de productie van de lichte ketens van antilichamen. Op deze manier fungeren KREC's als biomarker voor recent gevormde B-cellen.²² Patiënten met B-celgerelateerde immuundeficiënties, zoals bijvoorbeeld 'X-linked' agammaglobulinemie (XLA), zouden door het kwantificeren van KREC's geïdentificeerd kunnen worden tijdens de neonatale screening.¹³ Het vroeg starten met behandelingen als immuunglobulinesuppletie en profylactische antibiotica bij deze patiënten leidt mogelijk tot een kleiner risico op chronisch longlijden. Dit is echter nog niet op basis van wetenschappelijk onderzoek vastgesteld. Onlangs is in Zweden een prospectieve tweejarige pilotstudie uitgevoerd waarin op 58.835 hielprikkaartjes van pasgeborenen een gecombineerde TREC/KREC-ana-



FIGUUR 4. Resultaten van de TREC-analyse van perifere bloedmonsters van 22 bevestigde SCID-patiënten. Ter vergelijking zijn ook de TREC-waarden van 90 hielprikkartjes van gezonde neonaten afgebeeld.¹⁶

lyse werd uitgevoerd.²³ Ook in Nederland is een kleinschalig experiment uitgevoerd waarbij bloedvlekken van 25 patiënten met een primaire immunodeficiëntie werden geanalyseerd met een TREC/KREC-assay (data niet gepubliceerd). Een interessante bevinding bij dit kleine experiment was dat de KREC-waarden van een SCID-patiënt met een *IL2Rg*-mutatie vergelijkbaar waren met die van een gezonde neonat. Dit is in overeenstemming met het T-B⁺ (NK⁺) immunofenotype van patiënten met de *IL2Rg*-mutatie ofwel 'X-linked' SCID.²⁴ Deze bevinding impliceert dat de TREC/KREC-test niet alleen kan bijdragen aan het detecteren van B-celdeficiënties, maar ook een bijdrage kan leveren aan het sneller stellen van een moleculaire diagnose met betrekking tot de verschillende SCID-typen. De Gezondheidsraad stelde in 2015 dat het noodzakelijk is om de precieze testkwaliteiten van de KREC-test in kaart te brengen voor deze in de neonatale screening zou kunnen worden ingevoerd.¹¹ Opname van B-celdeficiënties en andere primaire immunodeficiënties in het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma zal dus over enkele jaren opnieuw beoordeeld moeten worden.

CONCLUSIE

De ernst van de SCID-gerelateerde symptomen, de verbeterde prognose na vroege diagnose en de beschikbaarheid van een screeningstest (TREC-assay) maken SCID een geschikte kandidaatziekte om toe te voegen aan het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma. In enkele landen, zoals Israël en Qatar, en in het merendeel van de Amerikaanse staten is SCID al geïmplementeerd in het nationale screeningspro-

gramma, maar binnen Europa is Nederland een van de eerste landen waarvan de overheid heeft ingestemd met nader implementatieonderzoek naar de toevoeging van SCID-screening aan het hielprikscreeningsprogramma. Voordat implementatie een feit is, zullen er nog belangrijke stappen genomen moeten worden. Zo zal er een grootschalige pilotstudie uitgevoerd moeten worden om betere gegevens te verkrijgen over afkapwaarden, verwijspersentages, de vervolgdagnostiek na screening, de eventuele onbehandelbare nevenbevindingen en beschikbare TREC/KREC-assays. Met de uitkomsten van die pilotstudie kan SCID-screening in het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma op een gedegen manier geïmplementeerd worden.

REFERENTIES

1. Van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:561-71.
2. De Pagter AP, Bredius RG, Kuijpers TW, et al. Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. *Eur J Pediatr* 2015;174:1183-8.
3. Pai S, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;37:434-46.
4. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014;312:729-38.
5. Audrain M, Thomas C, Mirallie S, 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;150:137-9.
6. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc* 2015;114:12-6.
7. Olbrich P, de Felipe B, Delgado-Pecellinn C, et al. A first pilot study on the neonatal screening of primary immunodeficiencies in Spain: TRECS and KRECS identify severe T- and B-cell lymphopaenia. *An. Pediatría (English Ed)* 2014;81:310-7.
8. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol* 2014;34:323-30.
9. Kwan A, Hu D, Song M, et al. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. *Clin Immunol* 2015;158:29-34.
10. Gezondheidsraad. Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen. Den Haag; 2015. Te raadplegen op: www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508neonatale_screening_0.pdf (bekeken op 11 januari 2018).
11. El Schippers. Kamerbrief Neonatale hielprikscreening. 9 juli 2015. Te raadplegen op: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2015/07/09/kamerbrief-over-neonatale-hielprikscreening> (bekeken op 14 januari 2018).
12. Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, et al. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Im-*

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** 'Severe combined immunodeficiency' (SCID) is een zeldzame primaire immunodeficiëntie waarbij vroege diagnostiek een duidelijke verbetering van de behandelingsuitkomsten en de prognose geeft.
- 2** 'T-cell receptor excision circles' (TREC's) zijn goede biomarkers voor een neonatale T-lymfocytopenie.
- 3** SCID-screening zal zeer waarschijnlijk op termijn in het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma worden opgenomen.

munol 2014;34:393-7.

13. Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: The winner is T-cell receptor excisions circles. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:607-16.

14. Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, et al. T-cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation (Berl) 2001;79:631-40.

15. Puck JM. Neonatal Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Curr Opin Pediatr* 2011;23:667-73.

16. Blom M, Pico-Knijnenburg I, Sijne-van Veen M. 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.

17. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, et al. Newborn screening for SCID in New York state: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014;34:289-303.

18. Verbsky J, Baker MW, Grossman WJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol* 2012;32:82-8.

19. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, et al. Statewide newborn screening

for severe T-cell lymphopenia. *JAMA* 2009;302:2465-70.

20. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, 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;132:140-50.e7.

21. Van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med* 2007;204:645-55.

22. Van der Spek J, Groenwold RH, 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.

23. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, et al. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden: a 2-year pilot TREC and KREC screening study. *J Clin Immunol* 2017;37:51-60.

24. Van Zelm MC, van der Burg M, Langerak AW, et al. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol* 2011;4:2-12.

ONTVANGEN 6 MAART 2017, GEACCEPTEERD 26 OKTOBER 2017.