

Voor het eerst Nederlandse SCID-patiënt geïdentificeerd met de hielprik-screening

SCID patient in the Netherlands identified for the first time via newborn screening

drs. M. Blom^{1,11}, dr. D. Berghuis^{2,11}, dr. C.L. Vermont^{3,12}, dr. E.A. Kemper⁴, drs. G. Weijman^{5,13}, drs. E.H.B.M. Dekkers^{6,13}, dr. W.A. Dik^{7,12}, dr. I.H.I.M. Hollink^{8,12}, prof. dr. A.W. Langerak^{9,12}, dr. R.G.M. Bredius^{2,11}, dr. M. van der Burg^{10,11}, mede namens de onderzoeksgroep van de SONNET-studie

SAMENVATTING

'Severe combined immunodeficiency' (SCID) is een zeldzame, ernstige afweerstoornis, waaraan diverse monogenetische gendefecten ten grondslag kunnen liggen. Kinderen met SCID ontwikkelen in de eerste levensmaanden ernstige, recidiverende infecties en zonder behandeling (zoals hematopoëtische stamceltransplantatie of genterapie) overlijden deze patiënten meestal in het eerste levensjaar. Vroege opsporing van SCID door de detectie van 'T-cell receptor excision circles' in hielprikbloed kan leiden tot

een significante verbetering van overleving en verminderde morbiditeit na curatieve therapie. In Nederland is in de SONNET-studie (een prospectieve implementatiepilot) nu voor het eerst een SCID-patiënt geïdentificeerd via de hielprik-screening. De patiënt met de diagnose 'X-linked' SCID onderging in uitstekende klinische conditie een hematopoëtische stamceltransplantatie met vooralsnog een goede uitkomst voor de patiënt tot gevolg.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2021;21(1):24-7)

SUMMARY

Severe combined immunodeficiency (SCID) is a rare immune disorder caused by a heterogeneous group of underlying monogenetic gene defects. Children with SCID develop severe, recurrent infections in the first months of life and without treatment (i.e. hematopoietic stem cell transplantation or gene therapy) SCID patients face a fatal outcome in the first year of life. Early detection of SCID by the quantification of

T-cell receptor excision circles in heel prick blood may lead to better survival and reduced morbidity after curative therapy. The first SCID patient has now been identified via newborn screening in the Netherlands in the SONNET-study (prospective implementation pilot). The X-linked SCID patient underwent a hematopoietic stem cell transplantation in excellent clinical condition resulting in favorable outcomes for the patient thusfar.

¹arts-onderzoeker, Laboratorium voor Pediatrische Immunologie, ²kinderarts-infectioloog/immunoloog, ³kinderarts-infectioloog/immunoloog, Sophia Kinderziekenhuis, ⁴klinisch chemicus, Algemeen Klinisch Laboratorium, IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel, ⁵medisch adviseur, Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's, ⁶programmamanager Neonatale Hielprik-screening, Centrum voor Bevolkingsonderzoek, ⁷laboratoriumspecialist medische immunologie, laboratorium Medische Immunologie, afdeling Immunologie en afdeling Interne Geneeskunde, sectie Klinische Immunologie, ⁸laboratoriumspecialist Klinische Genetica i.o., afdeling Klinische Genetica, ⁹laboratoriumspecialist medische immunologie, laboratorium Medische Immunologie, afdeling Immunologie, ¹⁰associate professor primaire immuundeficiënties, laboratorium voor Pediatrische Immunologie, ¹¹Willem-Alexander Kinderziekenhuis, LUMC, Leiden, ¹²Erasmus MC, Rotterdam, ¹³RIVM, Bilthoven.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. M. Blom, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Laboratorium voor Immunologie, LUMC, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 526 91 11, e-mailadres: m.blom@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning:geen gemeld.

Trefwoorden: hielprik-screening, neonatale screening, SCID, 'severe combined immunodeficiency', 'T-cell receptor excision circles', TREC, 'X-linked' SCID.

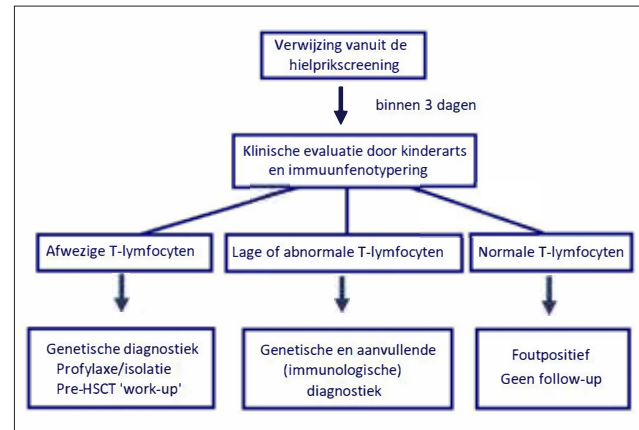
Keywords: heel prick, newborn screening, SCID, severe combined immunodeficiency, T-cell receptor excisions circles, TREC, X-linked SCID.
ONTVANGEN 11 NOVEMBER 2020, GEACCEPTEERD 18 DECEMBER 2020.

INLEIDING

'Severe combined immunodeficiency' (SCID) is een zeldzame, ernstige afweerstoornis die kan worden veroorzaakt door verschillende monogenetische defecten. SCID wordt primair gekenmerkt door een verstoorde T-celdifferentiatie, met afwezigheid van functionele perifere T-lymfocyten en daarmee een verstoorde cellulaire afweer tot gevolg. Daarnaast kan ook de differentiatie van B-lymfocyten en NK-cellen zijn aangedaan.^{1,2} De geschatte incidentie van SCID in Nederland is ongeveer 1 op 63.000 geboorten per jaar.³

Vlak na de geboorte vertonen kinderen met SCID nog geen symptomen, maar in de eerste levensmaanden ontstaan ernstige recidiverende infecties, chronische diarree en 'failure-to-thrive' (slecht gedijen). Zonder behandeling (zoals allogene hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT] of autologe hematopoëtische stamcelgentherapie) overlijden kinderen met SCID meestal in het eerste levensjaar.⁴ De diagnostiek bij een behandeling van SCID-patiënten zijn toegelicht in een ander artikel in dit tijdschrift: 'Late diagnose van een patiënt met 'severe combined immunodeficiency''.⁵ Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het voorkomen van vroege en herhaalde infectie-episodes en (vroegtijdige) HSCT in de presymptomatische fase bij 90% van de kinderen leidt tot langdurige overleving en adequaat herstel van het immuunsysteem.^{6,7} In 2015 adviseerde de Gezondheidsraad dan ook om SCID op te nemen in het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma om vroege opsporing en behandeling te waarborgen.⁸

SCID kan worden opgespoord in bloed afgenomen bij de hielprik, door middel van detectie van 'T-cell receptor excision circles' (TREC's). TREC's zijn circulaire, stabiele DNA-fragmenten die gedurende de vroege ontwikkeling van T-lymfocyten ontstaan tijdens de vorming van T-celreceptoren. Kinderen met SCID hebben geen naïeve T-lymfocyten en dus ook geen meetbare TREC's, en kunnen op deze manier worden onderscheiden van gezonde kinderen.^{9,10} Ook andere aandoeningen kunnen zich echter bij de geboorte presenteren met lage aantallen T-lymfocyten en dus lage TREC's. Dit wordt als nevenbevinding van het screenen op SCID gezien en betreft onder andere syndromen met T-lymfocytopenie zoals 22q11.2-deletiesyndroom of trisomie 21, maar ook secundaire T-lymfocytopenie door aangeboren hartafwijkingen, gastro-intestinale afwijkingen of (transiënte) infecties.¹¹ Zoals in 2018 beschreven in het artikel 'Introductie van 'severe combined immunodeficiency' in het neonatale hielprikscreeningsprogramma in Nederland' in dit tijdschrift, werd van april 2018 t/m december 2020 gescreend op SCID in de provincies Utrecht, Gelderland en Zuid-Holland. Dit



FIGUUR 1. Follow-upschema na een verwijzing in verband met verdenking op SCID vanuit de hielprikscreening.

gebeurde binnen het kader van een prospectieve implementatiepilotstudie, de SONNET-studie (www.sonnetstudie.nl).¹² Deze pilotstudie focuste niet alleen op logistieke en analytische aspecten, maar ook op vervolgdagnostiek en zorgtrajecten, kosten-effectiviteit en psychosociale aspecten.^{13,14} In dit artikel wordt de eerste Nederlandse SCID-patiënt beschreven die met de hielprikscreening is geïdentificeerd.

LOGISTIEKE PROCEDURE

De hielprik wordt in Nederland zo spoedig mogelijk vanaf 72 uur na de geboorte afgenomen. Ouders ontvangen op verschillende momenten tijdens de zwangerschap en na de geboorte informatie over de hielprik en het screenen op SCID. Deelname aan de SONNET-studie was vrijwillig, ouders konden bezwaar maken. Voor het testen op SCID hoeft geen extra bloed te worden afgenomen. TREC-analyse werd tijdens de pilotstudie uitgevoerd in 2 screeningslaboratoria in Nederland (IJsselland Ziekenhuis in Capelle aan den IJssel en het RIVM in Bilthoven). TREC's worden gemeten met een kwantitatieve PCR-assay (SPOT-it-assay™, ImmunoIVD, Stockholm, Zweden). Indien TREC's verlaagd of afwezig zijn, wordt een kind via de huisarts doorverwezen naar een kinderarts-immunoloog in het dichtstbijzijnde academisch centrum. De verwijzing dient plaats te vinden binnen 3 dagen na het bekend worden van de afwijkende screening. De eerste beoordeling vindt plaats door de kinderarts-immunoloog, waarbij direct

TABEL 1. Resultaten immuunfenotypering.

	Absolute cel-aantallen (x 10 ⁹ /l)	Normaalwaarden (2-5 maanden)
T-lymfocyten	0	2,3-6,5
B-lymfocyten	0,39	0,6-3,0
NK-cellen	0,03	0,1-1,3

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Vroege diagnostiek van 'severe combined immunodeficiency' (SCID) kan leiden tot een significante verbetering van overleving en verminderde morbiditeit na curatieve therapie.
- 2 De eerste Nederlandse SCID-patiënt die is geïdentificeerd via de hielprik is inmiddels behandeld met allogene hematopoëtische stamceltransplantatie met een (vooralsnog) goede uitkomst voor de patiënt tot gevolg.
- 3 De SONNET-studie (een prospectieve implementatiepilot) heeft aangetoond dat er een geschikte methode is om SCID op te sporen, dat het screenen op SCID kosteneffectief is en dat ouders de opname van SCID in het hielprikscreeningsprogramma steunen.
- 4 Vanaf 1 januari 2021 is SCID officieel toegevoegd aan het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma.

bloed wordt afgenomen voor immuunfenotypering van de lymfocyten (zie *Figuur 1* op pagina 25). Op basis van de immuunfenotypering kan besloten worden om verdere follow-up te staken, om aanvullende (immunologische) en gerichte genetische diagnostiek in te zetten en/of om direct met beschermende maatregelen en (antimicrobiële) profylaxe te starten. Voor de genetische diagnostiek is een panel van genen samengesteld die betrokken zijn bij SCID, wat wordt gebruikt voor gerichte analyse van SCID-genen met behulp van 'whole exome sequencing' (WES).

CASUS

Na een ongecompliceerde zwangerschap van 402/7 week (geboortegewicht 3.355 g) werd een jongen geboren bij wie de hielprik door de verloskundige 4 dagen na geboorte werd afgenomen. In het screeningslaboratorium werden geen TREC's aangetoond (0 kopieën/3,2 mm bloedvlek). Ouders en kind werden via de huisarts doorverwezen naar een kinderarts-immunoloog in het Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC in Rotterdam. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden. Wel gaf de moeder aan dat zij een broer had die in zijn eerste levensjaar was overleden zonder duidelijke verklaring. Bij de patiënt werd direct bloed afgenomen voor het bepalen van absolute aantallen T-lymfocyten, B-lymfocyten en NK-cellen (zie *Tabel 1*).

Op basis van de resultaten van de immuunfenotypering werd aanvullende genetische diagnostiek ingezet in de vorm van een trio WES met SCID-genenpanel. De initiële behandeling werd gericht op infectiepreventie door middel van hygiënemaatregelen en profylactische toediening van fluconazol en cotrimoxazol. Ook werden immuunglobulinen gesuppleerd. Borstvoeding werd ontraden op basis van een positieve maternale *Cytomegalovirus*

(CMV)-serostatus. Voor een actieve CMV-infectie bij de patiënt waren geen aanwijzingen. Na 10 dagen was de uitslag van de genetische diagnostiek bekend: er werd een pathogene variant in het *IL2RG*-gen aangetoond.¹⁴ De diagnose bij deze patiënt was derhalve 'X-linked' SCID. De moeder bleek draagster van deze pathogene *IL2RG*-variant. Voor de moeder bestonden geen directe, medische consequenties van deze bevinding. Wel hebben haar eventuele toekomstige zoons opnieuw 50% kans op het hebben van SCID en hebben haar dochters 50% kans om draagster van deze mutatie te zijn. De patiënt werd in uitstekende klinische conditie doorverwezen voor HSCT naar het Willem-Alexander Kinderziekenhuis van het LUMC. Vanaf de leeftijd van 8 weken werd gestart met een voorbereidende behandeling met alemtuzumab, fludarabine en treosulfan, waarna een 7/10 HLA-gematcht onverwant navelstrengbloed transplantaat werd geïnfundeerd. Graft-versus-host-ziekte-profylaxe bestond uit ciclosporine en (kortdurend) mycofenolaatmofetil. Op het moment van schrijven was de patiënt ruim 7 maanden, na een HSCT met een volledig ongecompliceerd beloop en is sprake van meer dan 90% donorchimerisme en voortgaand immunologisch herstel. Bij de patiënt is de immuunsuppressie inmiddels gestaakt. Op basis van voortgaand immuunherstel werd *Pneumocystis*-profylaxe reeds gestaakt. De patiënt zal, als onderdeel van de routinezorg voor kinderen na HSCT, in principe levenslang gevolgd worden op de polikliniek.

ANDERE BEVINDINGEN SONNET-STUDIE

De SONNET-studie heeft aangetoond dat de gebruikte methode (TREC-assay) geschikt is om SCID op te sporen via de hielprik. Tijdens de SONNET-studie zijn echter ook andere aspecten bestudeerd. Zo is vastgesteld dat het screenen op SCID in Nederland waarschijnlijk kosteneffectief

is, al dient in de komende jaren meer data te worden verzameld om de schattingen te verbeteren.¹⁵ Daarnaast is aan ouders in interviews en met vragenlijsten gevraagd wat zij vinden van het screenen op SCID via de hielprik. Ouders gaven aan dat zij het belangrijk vinden dat SCID wordt opgenomen in het hielprikprogramma. Ze willen dat SCID zo vroeg mogelijk kan worden opgespoord bij hun kind.¹⁴ Zowel kosteneffectiviteit als maatschappelijke acceptatie zijn belangrijke aspecten die worden meegenomen in beslissingen omtrent het toevoegen van nieuwe aandoeningen aan het hielprikscreeningsprogramma. De bevindingen uit de SONNET-studie hebben ertoe geleid dat SCID vanaf januari dit jaar officieel is opgenomen in het Nederlandse hielprikprogramma.

CONCLUSIE

Een vroege detectie en behandeling van de ernstige afweerstoornis SCID leidt tot significant betere uitkomsten voor patiënten. Door opsporing via de hielprikscreening kan de diagnose SCID in de presymptomatische fase worden gesteld en kunnen direct maatregelen worden getroffen om (ernstige) infecties te voorkomen, wat de kans op een succesvolle uitkomst van curatieve stamceltherapie (of genterapie) verhoogt. Deze casus laat zien hoe vanuit de hielprikscreening de eerste SCID-patiënt in Nederland is opgespoord met tot nu toe een goede uitkomst voor de patiënt tot gevolg.

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. 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* 2018;38:96-128.
3. 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.
4. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, et al. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15061.
5. Blom M, Van Zanten E, Berghuis D, et al. Late diagnose van een patiënt met 'severe combined immunodeficiency'. *Ned Tijdschr Allergie, Astma, Klin Immunol* 2018;18:16-22.
6. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood* 2017;130: 2718-27.
7. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371:434-46.
8. Health Council of the Netherlands, Neonatal screening: new recommendations. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015.
9. Van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, et al. Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr* 2019;7:373.
10. 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. *J Mol Med (Berl)* 2001;79:631-40.
11. 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.
12. Blom M, Bredius RG, Driessen GJ, et al. Introductie van 'severe combined immunodeficiency' in het neonatale hielprikscreeningsprogramma in Nederland. *Ned Tijdschr Allergie, Astma, Klin Immunol* 2018;18:23-9.
13. Blom M, Bredius RG, Weijmaet G, al. Introducing newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal screening program. *Int J Neonatal Screening* 2018;4:40.
14. Blom M, Bredius RG, Jansen ME, et al. Parents' perspectives and societal acceptance of implementation of newborn screening for SCID in the Netherlands. *J Clin Immunol* 2020;doi: 10.1007/s10875-020-00886-4.
15. Van der Ploeg CP, Blom M, Bredius RG, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2019;178:721-9.