



Titel:	Neonatal screening for svær kombineret immundefekt (SCID)
Forfattergruppe:	Tania Nicole Masmás, Carsten Heilmann, Allan Lund, David Hougaard
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Screening og genetik
Tovholders navn og mail:	Tania Nicole Masmás; tania.nicole.masmás@regionh.dk

Neonatal screening for svær kombineret immundefekt (SCID)

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Organisation af SCID screeningen	2
Genetiske fund	3
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	4
Behandling	4
Monitorering	4
Diagnosekoder	5
Kontaktoplysninger	5
Referencer	6
Interessekonflikter	6
Appendiks	6

Resume

Svær kombineret immundefekt (SCID) er en arvelig livstruende sygdom medførende svær immundefekt eventuelt kombineret med andre fund. Den svære immundefekt medfører 100% risiko for død indenfor første leveår primært pga. infektioner. Tidlig diagnostik af sygdommen via neonatal screening er essentielt for at reducere dødeligheden af sygdommen samt for at opnå gode behandlingsresultater ved behandling. Denne vejledning beskriver kort baggrund og algoritme for neonatal screening for SCID ved måling af *T celle receptor excision cirkler (TRECs)* på filterpapir blodprøve kortet (bilag 1+2). Neonatal screening for SCID er indført i DK pr 1.2. 2020.

Baggrund

SCID udgøres af en række sjældne monogene sygdomme med manglende eller ikke-fungerende T celle immunitet samt eventuel manglende eller ikke-fungerende B og/eller NK celle immunitet afhængig af den genetiske baggrund. Det er således det adaptive immunsystem, der er ramt. Derudover kan en række af SCID sygdommene være associeret til anden morbiditet eller evt. indgå i et syndrom. Der kendes for tiden ca. 10 gener med genetiske varianter, der kan medføre klassisk SCID, men varianter i flere andre kendte gener kan medføre anden form for alvorlig immundefekt (1-4).

Patienter med SCID er modtagelige overfor livstruende bakterie-, svampe- og virusinfektioner fra fødslen. Uden tidlig behandling i form af hæmatopoietisk celle transplantation, enzymsubstitution eller genterapi vil børn med SCID dø indenfor første leveår. Jo tidligere behandling indsættes, desto bedre er behandlingsresultaterne inkluderende både bedre overlevelse, mindre co-morbiditet og færre senfølger. Overlevelsen efter hæmatopoietisk celle transplantation øges fra ca. 60% til over 90% ved tidlig diagnostik og behandling af spædbørn med SCID (5-7).



Screening for SCID opfylder Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer (5-12):

- a) SCID er asymptomatisk ved fødslen, men dødelig uden behandling
- b) Effektiv behandling i form af hæmatopoietisk celle transplantation og enzym substitution (og i fremtiden generapi) er veletableret
- c) Tidlig behandling med hæmatopoietisk celle transplantation, før barnet udvikler livstruende infektioner, medfører betydeligt bedre overlevelse og er økonomisk mere fordelagtigt

I 2005 publicerede Chan K og Puck JM det første studie, hvor de viste, at måling af TRECs vha real-time polymerase chain reaction (PCR) på indtørret blod fra filterpapir var en stabil og fremkommelig analyse til at identificere nyfødte med T celle lymfopeni (13). Antal af TRECs er lavt ved T celle lymfopeni. Neonatal screening for SCID vha måling af TRECs er indført i de fleste amerikanske stater samt dele af Europa inkl. Sverige, Norge, Frankrig og Tyskland (12, 14-20).

Incidensen af SCID er ca. 1/60.000 levende fødte børn (4,17). Med et stabilt fødselstal på ca. 61.000 (61.476 fødsler i 2018 iflg. Danmarks Statistik) vil man identificere ca. 1 barn med SCID årligt.

Derudover vil man årligt identificere omkring 7-8 børn med andre T celle lymfopeni tilstande, se afsnittet *Differentialdiagnoser*.

Denne vejledning beskriver kort baggrund for og algoritme samt tiltag ved neonatal screening for SCID ved måling af TRECs på filterpapir blodprøve (bilag 1+2). Neonatal screening for SCID er indført i DK pr 1.2. 2020.

Organisation af SCID screeningen

1. Hælbloodprøven på filterpapir tages som vanligt på den nyfødte på fødestedet 48-72 timer efter fødslen
2. Dansk Center for Neonatal Screening (Statens Serum Institut (SSI)) varetager screening for SCID via måling af TRECs ved PCR på alle hælbloodprøver
3. Prøvesvar – tre scenarier:

a. Screen-positivt barn med GA > 35+0 uger:

SSI kontakter læge i TXID enheden (Afsnit for hæmatopoietisk stamcelle transplantation og immundefekt, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet) ved fund af konklusivt lave TRECs (screen-positivt barn), se Bilag 1 for videre algoritme.

Børn født efter GA 35 uger skal ikke have gentaget hælbloodprøven.

b. Præmature børn med GA ≤ 35+0 uger:

Ved fund af lavt TRECs niveau hos præmature børn med GA under 35 uger skal prøven gentages.

For børn født i GA 32-35 uger skal der tages en ny prøve to uger senere. SSI kontakter fødeafdeling eller lokal neonatal-/børneafdeling mhp information og kontakt til forældre vedrørende gentagelse af filterpapirblodprøve.

For børn født før 32. uge gælder den generelle regel, at filterpapir blodprøven gentages i alle tilfælde, når barnet når en alder svarende til 32. uge, dog tidligst en uge efter 1. prøve. Dette gælder for alle de 18 sygdomme, der screenes for uanset screeningsresultatet fra første prøve.

c. Inkonklusive prøver:

SSI kontakter fødested mhp. information og kontakt til forældre vedrørende gentagelse af filterpapirblodprøve.



4. TXID enheden, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet, varetager i samarbejde med barnets lokale eller regionale børneafdeling den kliniske udredning samt fremtidige kontrol og behandling af de ca. 8 screen-positive børn, der diagnosticeres årligt. Der vil i det fleste tilfælde være behov for subakut overflytning til Rigshospitalet mhp. planlægning af evt. hæmatopoietisk celle transplantation eller anden specialiseret terapi. Overflytningmåden er individuel (+/- ledsagelse) og afhænger af barnets tilstand. I nogle tilfælde vil der være mulighed for akut/subakut indledende immunologisk udredning og behandling på den regionale børneafdeling.

5. Klinisk immunologisk afdeling, vævstypelaboratoriet, Rigshospitalet, varetager den initiale måling af T, B og NK celler og recent thymic emigrants mhp verifikation af alvorlig immundefekt og giver tilbagemelding til læge på TXID enheden. Denne primær verifikation kan uddelegeres, hvis barnet forbliver på lokal/regional afdeling, men ovenstående skal foreligge på alle screen-positive børn afht. senere evaluering af screenings programmet. Samtidig foretages på Vævstypelaboratoriet, oprensning af DNA til evt. senere akut genetisk undersøgelse for SCID og vævstypning mhp akut donorsøgning.

6. Genetisk rådgivning og undersøgelse af forældre, søskende samt evt. andre familiemedlemmer for immundefekt kan være relevant og vil blive varetaget i samarbejde mellem regionale klinisk immunologiske afdelinger og regionale klinisk genetiske afdelinger samt TXID enheden, Rigshospitalet.

Genetiske fund

De klassiske SCID tilstande, som identificeres ved neonatal screening vil være forårsaget af variationer i de kendte gener for SCID: *IL2RG*, *ADA*, *RAG1/2*, *IL7R*, *JAK3*, *DCLRE1C*, *RMRP*, *BCL11B*, *CD3*, *CD45* samt i andre mere sjældent forekommende gener. Derudover vil der restere patienter, hvor den genetiske diagnose ikke kan stilles eller de fundne genetiske variationer er af ukendt betydning.

Differentialdiagnoser

Udover patienter med klassisk SCID vil der ved neonatal screeningen blive identificeret en gruppe af nyfødte med T celle lymfopeni af andre årsager end SCID. Disse kan overordnet grupperes i 4 kategorier (4,13,15,17):

1) Syndromer med variabel T celle defekt:

DiGeorge/Kromosom 22q11.2 deletion (hyppigste årsag i denne kategori)

Trisomi 21

Ataxia telangiectasi

CHARGE syndrom

Diabetisk embryopati

CLOVES

EXTL3

Fryns syndrom

Nijmegen syndrom

Noonan syndrom

RAC2 defekt

2) Sekundær T celle lymfopeni:

Kongenit hjertesygdom

Hydrops

Gastroschise

Chylothorax

Maternel immunosuppressiv medicin (fx azathioprine)



Third-space lækage
Intestinal atresi
Meconium ileus
Thymus teratom

3) Idiopatisk T celle lymfopeni

Ingen kendt gen mutation kan identificeres, nedsat antal naive T celler, påvirket T celle funktion

4) Præmature børn

Hyppigst GA 32 uger eller tidligere

Videreudredning af andre T celle lymfopeni tilstande end SCID aftales individuelt. Der henvises til Dorsey et al 2017 (17, 20) for aktuelt opdateret udredningsalgoritme.

Undersøgelser

Primær udredning indeholder akut indlæggelse under isolation med anamnese, familiehistorie, almindelig objektiv undersøgelse samt blodprøver i form af hæmatologisk status, inklusiv hæmoglobin, leukocytter+differentialtælling, trombocytter, samt kreatinin, karbamid, natrium, kalium, Ca²⁺, IgG, IgM, IgA.

*Derudover skal der foretages blodprøvetagning af barnet på første hverdagsmorgen efter fund af lave TRECs mhp. måling af T, B NK celler, recent thymic emigrants samt oprensning af DNA til videre immundefekt udredning. Der sendes **2 stk 3 ml EDTA glas med 1-1,5 ml veneblod i hvert glas, der vendes grundigt inden forsendelse med eksprespost til Vævstypelaboratoriet, Klinisk immunologisk afdeling, afsnit 7631, opgang 76, 3. sal, Tagensvej 20/Ole Maaløesvej 26, 2200 København N, Tlf: 3545 7631.***

Om ovenstående kan foretages på barnets lokale eller regionale sygehus eller om barnet skal overflyttes direkte til TXID enheden, BørneUngeKlinikken, afsnit 4063, Rigshospitalet, vil afhænge af TRECs fund samt klinik og familiehistorie.

Udredning foregår i samarbejde med TXID enheden, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet (**ring 3545 4063 eller 3545 1350 for viderestilling til vagthavende TXID læge**).

Behandling

Tidlig indsættende profylakse før behandling (Bilag 2) (20-21), samt tidlig iværksættelse af helbredende behandling i form af hæmatopoietisk celle transplantation, enzym substitution, genterapi og i få tilfælde thymus transplantation medfører betydeligt bedre overlevelse, mindre co-morbiditet og færre langvarige komplikationer (5-7, 9-12, 20, 22). Behandlingerne varetages på pædiatrisk afdeling med højtspecialiseret funktion i hæmatopoietisk celle transplantation.

Monitorering

Monitorering af det neonatale SCID screeningsprogram foregår via

- Alle sandt positive svar, rapporteres af involverede pædiatere og paraklinikere til database i TXID enheden, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet. Der rapporteres oplysninger om dato for fund af lave TRECs, TRECs værdi, T, B, NK celler, recent thymic emigrants, anden immundefekt udredning, diagnose, behandling og overlevelse/komplikationer etc.
- Ovenstående rapporteres af TXID enheden, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet, til Dansk Center for Neonatal Screening mhp. kvalitetssikring
- Dansk Pædiatrisk Selskabs udvalg for klinisk genetik og screening varetager sammen med Dansk Center for Neonatal Screening supervisionen af dansk neonatal screening



- d) TXID enheden, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet, følger op på resultaterne efter 2-3 års screening i samarbejde med Dansk Pædiatrisk Selskabs udvalg for klinisk genetik og screening og Dansk Center for Neonatal Screening. Der udarbejdes en rapport om opgørelsen, som sendes til Sundhedsstyrelsen til orientering

Diagnosekoder

DD819A Svær kombineret immundefekt (SCID) UNS
DD728D Lymfopeni

Kontaktoplysninger

TXID enheden, Afsnit for Knoglemarvstransplantation og Immundefekt, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet.

Ring 3545 4063 eller 3545 1350 for viderestilling til vagthavende TXID læge.

Vævstypelaboratoriet, afsnit 7631 (opgang 76, 3. sal), Rigshospitalet, Tagensvej 20/Ole Maaløesvej 26, 2200 København N, Tlf.: 3545 7631

Referencer

- 1) Buckley RH. SCID: A pediatric Emergency. *N C Med J* 2019;80(1):55-56.
- 2) Picard C, Bobby GH, 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(1):96-128.
- 3) Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-55.
- 4) Dvorak CC, Haddad E, Buckley RH, et al. The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018). *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):405-407.
- 5) Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-516.
- 6) Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2(7564):388-389.
- 7) Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency : baseline features of the first fifty patients of the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium prospective study6901. *J Clin Immunol* 2013;33:1156-1164.
- 8) Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer. November 2014. sst.dk
- 9) Antoine C, Muller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of hematopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
- 10) Myers LA, Patel DD, Puck JM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002;99:872-8.
- 11) Van der Ploeg CPB, Blom M, Bredius RGM, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2019. Epub ahead of publication.
- 12) Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: The winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):607-16.
- 13) Chan K, Puck JM. Development of populations-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:391-8.



- 14) Puck JM. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: Steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):760-8.
- 15) Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immun Reviews* 2019;287:241-52.
- 16) Puck JM, Routes J, Filipovich AH, et al. Expert commentary: Practical issues in newborn screening for severe combined immune deficiency (SCID). *J Clin Immunol* 2012;32(1):36-38.
- 17) Dorsey MJ, Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in the United States: Lessons learned. *Immunol Allergy Clin N Am* 2019;39:1-11.
- 18) 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.
- 19) Audrain MAP, Léger AJC, Hémond CAF, 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;38:778-786.
- 20) Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, et al. Treatment of infants identified by newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):733-742.
- 21) Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, Lewis DB, McGhee SA, Moore TB, Stiehm ER, Porteus M, Aznar CP, Currier R, Lorey F, Puck JMJ. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):140-50.
- 22) Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, Notarangelo LD, Grunebaum E. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):852-863.

Interessekonflikter

Forfatterne har ingen interessekonflikter

Appendiks

Bilag 1 + 2