



Vervolgbesleid na verwijzing vanuit de hielprikscreening op SCID

Inleiding

In april 2015 verscheen het advies van de Gezondheidsraad ‘*Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*’ waarin geadviseerd wordt om de hielprik uit te breiden met veertien nieuwe aandoeningen waaronder de ernstige afweerstoornis severe combined immunodeficiency (SCID).¹ Vroege diagnose en behandeling van de ziekte SCID leidt tot significant betere uitkomsten en overleving.^{2,3} De tijd die gewonnen kan worden door neonatale screening is van groot belang voor deze patiënten, omdat zij een curatieve behandeling kunnen krijgen (hematopoëtische stamceltransplantatie) in de asymptomatische fase waarin zij nog geen ernstige infecties hebben opgedaan.

Neonatale screening op SCID is gebaseerd op de detectie van *T-cell receptor excision circles* (TRECs) door middel van qPCR. TRECs zijn stabiele circulaire DNA fragmenten die als bijproduct gevormd worden tijdens de herschikking van de T-cel receptor (TCR) in voorloper T-cellen in de thymus.⁴ Gezonde neonaten hebben hoge TREC-concentraties in hun bloed, terwijl pasgeboren met SCID zich presenteren met lage of niet-detecteerbare TREC-concentraties door de afwezigheid van T-cellen. Een afwijkende TREC-uitslag betekent dat een kind *mogelijk* de aandoening SCID heeft. Er zijn namelijk ook andere aandoeningen bekend die gepaard gaan met lage of afwijkende T-cellen en daarmee met lage TRECs bij de geboorte (nevenbevindingen).⁵⁻⁷ Klinische ervaring leert dat kinderen met deze nevenbevindingen ook mogelijk gezondheidsvoordeel hebben bij een vroege diagnose door vroegtijdig starten met profylaxe of beschermende maatregelen.⁸⁻⁹

Vanaf 1 januari 2021 is SCID officieel toegevoegd aan het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma aansluitend op de SONNET studie.¹⁰ Voor een goede aansluiting van de hielprikscreening op de zorg en als ondersteuning voor de betrokken kinderarts-immunologen, klinisch genetici, immunologen en laboratorium specialisten klinisch genetica is een uniform vervolgbesleid opgesteld door de landelijke Adviescommissie Neonatale Screening (ANS)-SCID. Het vervolgbesleid is opgesteld op basis van interne protocollen, Nederlandse richtlijnen, aangevuld met internationale literatuur en kan als leidraad gebruikt worden door alle academische medische centra in Nederland.



Verwijstraject

Bij een afwijkend TREC-resultaat vanuit een van de vijf screeningslaboratoria zal via een medisch adviseur van DVP-kantoor West, Noord-Oost of Zuid een afspraak gemaakt worden bij een kinderimmunoloog werkzaam in een van de academische centra (Erasmus MC, LUMC, UMCU, Radboudumc, MUMC, Amsterdam UMC, UMCG). De medisch adviseur informeert de huisarts en de kinderarts. De huisarts neemt vervolgens contact op met de ouders om hen op de hoogte te stellen van de uitslag en de geplande afspraak bij de kinderimmunoloog. De kinderimmunoloog kan evt. direct bij dit gesprek betrokken zijn of na afloop telefonisch bereikbaar voor ouders voor de eerste vragen. De verwijstermijn is als volgt gedefinieerd: *zo snel mogelijk verwijzen op de dag na de hielprikuitslag, tenzij dat een weekend- of feestdag is, dan de eerstvolgende werkdag*. Kinderen met een afwijkende TREC-uitslag worden niet tijdens de avonden en weekenden verwezen. Het eerste poliklinisch contact dient binnen drie dagen na de afwijkende uitslag plaats te vinden. Voor huisartsen die betrokken zijn bij een verwijzing na een afwijkende TREC-uitslag is een checklist opgesteld die door de medisch-adviseur gedeeld zal worden. Aan ouders wordt tevens een ziekte-specifiek informatieblad uitgereikt.

Checklist voor huisartsen

Verwijzing afwijkende uitslag SCID

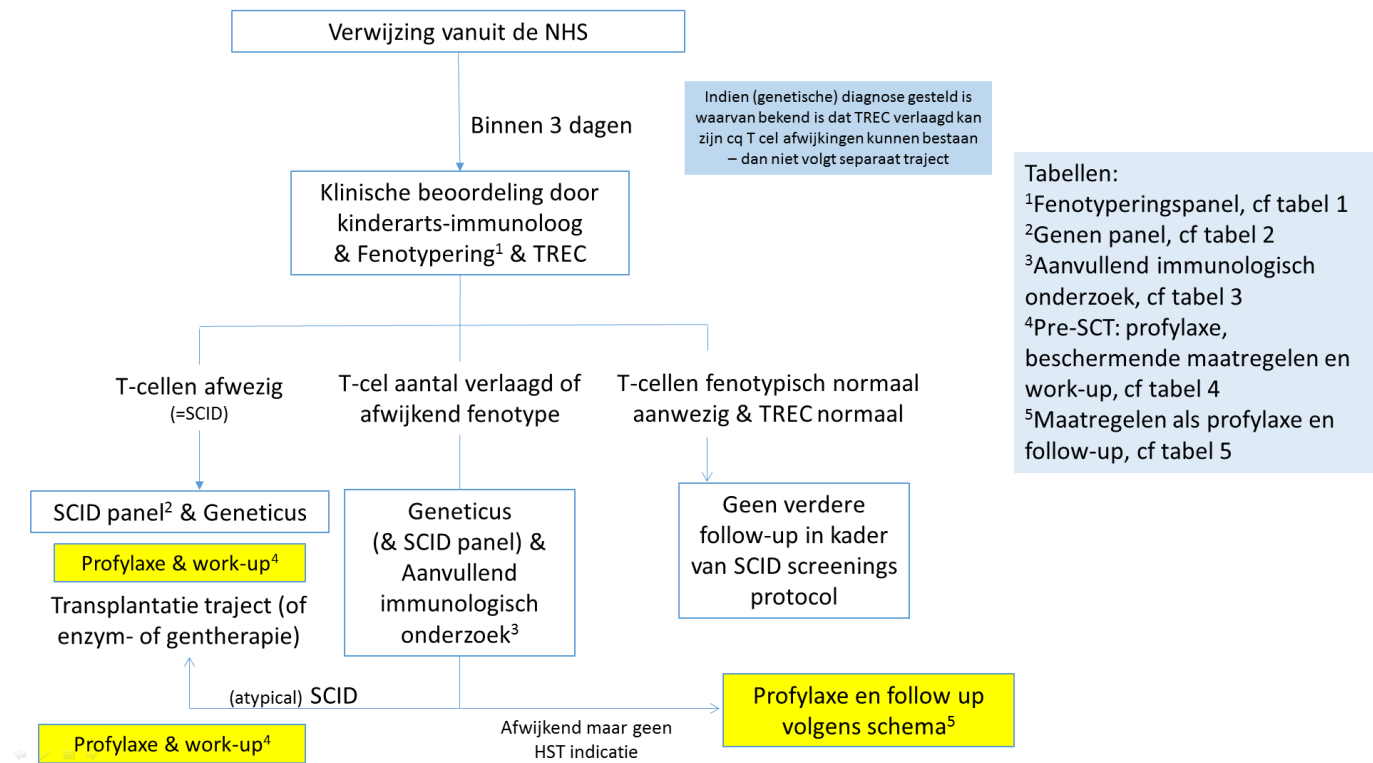
- Bij afwijkende uitslag op SCID moet de eerste afspraak bij de kinderimmunoloog-infectioloog in een universitair medisch centrum plaatsvinden – binnen drie dagen na de afwijkende uitslag – op een werkdag. Een kind met SCID heeft de meestal de eerste levensweken geen symptomen maar is wel erg kwetsbaar. Er is zonder infectie geen acuut gezondheidsgevaar, mits het kind in goeden doen is.
- Bel vooraf met de kinderarts-immunoloog-infectioloog voor de beste aanpak m.b.t. de verwijzing en de eerste informatieverstrekking.
- Relevante informatie te vinden op www.scid.nu

Eerste poliklinisch contact

Het eerste poliklinisch contact dient binnen drie dagen na de afwijkende uitslag plaats te vinden. Alleen indien er op het moment van de uitslag van de hielprikscreening al een sluitende andere verklaring is voor de afwijkende uitslag van lage TREC-aantallen, kan na overleg met de kinderarts-immunoloog besloten worden dat een directe verwijzing niet nodig is. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij kinderen met trisomie 21, chyluslekkage, ernstige congenitale hartafwijkingen of andere specifiek verklarende syndromale aandoeningen (zie Figure 5, Kwan *et al*, 2014).⁵ Indien er nog geen diagnose gesteld is, wordt onderstaand flowschema gevolgd. [Tabellen 1, 2, 3, 4 en 5](#) worden in dit document separaat besproken.



SCID-screening: Flowschema behandeling en diagnostiek



1. Klinische beoordeling door een kinderarts-immunoloog en fenotypering

Bij het eerste consult met de kinderarts-immunoloog zal naast anamnese en lichamelijk onderzoek ook de eerste immunologische fenotypering worden ingezet. De fenotypering wordt in de immunologische laboratoria van de academische medische centra uitgevoerd. De volgende criteria in [Tabel 1](#) kunnen daarbij worden aangehouden (zie Figure 1. Dorsey *et al*, 2017).⁹

Tabel 1. Fenotypering

Fenotypering		
Lokaal: Flowcytometrie – uitgebreide lymfocytensubsets Analyse moet ten minste bevatten: CD3 T-cellen, CD4 en CD8 T-cellen, CD56/16 NK cellen en CD19 B-cellen. T-cel subsets CD45RA/CD45RO (%) naïeve T-cellen.	T-cellen afwezig	≤200 naïeve CD4 T-cellen/μl bloed
	T-cel aantal verlaagd of afwijkend	≤1500 CD3 positieve T-cellen/μl bloed >200 CD4 naïeve T-cellen/μl bloed
	T-cellen normaal en aanwezig	>1500 CD3 positieve T-cellen/μl bloed >200 CD4 naïeve T-cellen/μl bloed



In geval van verlaagd aantal T cellen en/of afwijkend fenotype zal in overleg met de kinderarts-immunoloog besloten worden welke aanvullende diagnostiek zal worden uitgevoerd. Dit bestaat uit TCRVbeta analyse m.b.v immunofenotypering (of moleculair), chimerisme bepaling ter uitsluiting van maternale T cellen en/of het aantonen van recent thymic emigrants (RTE).¹¹

2. SCID genen panel

Indien T-cellen afwezig, verlaagd of afwijkend zijn bij de eerste immunologische fenotypering, wordt een cito (spoed) trio whole exome sequencing (WES) aangevraagd, waarbij er een filter met daarin de bekende oorzakelijke genen voor SCID zal worden gebruikt. Als er enige verdenking is op een syndromale oorzaak, zoals bijvoorbeeld 22q11 deletie syndroom, CHARGE of Noonan syndroom, zal de hiervoor benodigde genetische diagnostiek worden ingezet in overleg met de klinisch geneticus. Het SCID-genen panel is samengesteld in samenspraak met kinderartsen-immunologen, klinisch genetici, immunologen, laboratoriumspecialisten klinische genetica en betrokkenen vanuit het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (RIVM). In het document Genen panel Severe Combined Immunodeficiency (SCID) zijn alle genen uit het samengestelde SCID-genen panel uiteengezet. De achterliggende argumentatie van het SCID-genen panel is hierin ook opgenomen. Zie hiervoor het document SCID genenpanel op de website www.scid.nu.

3. Aanvullend immunologisch onderzoek

Indien na de eerste immunologische fenotypering de T-cellen verlaagd of afwijkend zijn, wordt naast de spoed-WES ook aanvullende diagnostiek ingezet zoals in [Tabel 2](#) is weergegeven. Deze tabel is samengesteld met standaard protocollen en aanvullende literatuur.^{9,12-14}

Tabel 2. Aanvullende diagnostiek bij lage of afwijkende T-cellen

Aanvullend diagnostiek bij lage of afwijkende T-cellen	Uitleg
Immunoglobulinen	(Totaal Ig), IgG, IgA, IgM en IgE
Serum calcium	Cave 22q11.2 deletie syndroom
Infectie status kind	Screenend virologisch onderzoek op CMV-PCR en HIV-RNA PCR; op indicatie andere infecties
CMV status moeder	CMV-PCR, CMV-IgG en CMV-IgM bepaling (i.v.m. borstvoeding advies)
Chimerisme	Aanwezigheid van maternale T-cellen – bij afwijkend lymfocyten fenotype met veel memory T-cellen en/of klinische verschijnselen zoals ernstig eczeem passend bij Omenn.
Overweeg consult klinisch genetica	- Bij verdenking syndromale oorzaak (zie hierboven); zeker bij (milde) dysmorfe kenmerken, aangeboren afwijkingen, hartruis.



	<p>Laagdrempelig SNP array inzetten voor 22q11.2 deletie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geen genetische oorzaak gevonden en wel verdacht voor erfelijke aandoening voor aanvullend genetisch onderzoek SCID genen/anderszins - Wel genetische oorzaak gevonden (voor counseling ouders tav mogelijkheden bij kinderwens en hulp bij infomeren familieleden, kan ook in latere fase)
--	---

Opmerking: Wanneer na aanvullende diagnostiek de diagnose (atypische) SCID wordt gesteld, zal er alsnog HLA-typing plaatsvinden en worden beschermende maatregelen en profylaxe als in [Tabel 3a](#) en [3b](#) nagevolgd.

4. Pre-SCT: profylaxe, beschermende maatregelen en work-up

Indien T-cellen afwezig zijn in de eerste immunologische fenotypering, wordt een spoed WES met het SCID-genen panel aangevraagd. Daarnaast wordt er aanvullende diagnostiek ingezet (zie [Tabel 4a](#)). In afwachting van stamceltransplantatie worden tevens beschermende maatregelen genomen terwijl naar stamceltransplantatie wordt toegewerkt (zie [Tabel 4b](#)). Deze aanvullende diagnostiek en beschermende maatregelen kunnen nog in de lokale academische centra worden ingezet. Indien de diagnose (atypische) SCID wordt gesteld bij afwijkende of lage T-cellen zal ook [Tabel 4b](#) worden gevolgd. Bij de diagnose SCID moet er altijd overlegd worden met een SCT-centrum over de doorverwijzing, aanvullende diagnostiek en beschermende maatregelen. Deze tabel is samengesteld met standaard protocollen en aanvullende literatuur.

Tabel 3a. Aanvullende diagnostiek bij afwezige T-cellen (pre-SCT)

Aanvullende diagnostiek	Uitleg
Immunoglobulinen	IgG, IgA, IgM en IgE
Virologische status kind	PCR en/of antigeentesten voor CMV en HIV-RNA, op indicatie EBV, HSV, Hep-B, Hep-C, HLTV, HHV6, parvovirus B19, adenovirus
Diagnostiek respiratoire virussen (bij klinische verschijnselen)	PCR luchtwegmateriaal / keel / neusspoelsel op respiratoire virussen
Diagnostiek bacteriële/virale gastro-enteritisverwekkers (bij klinische verschijnselen)	PCR faeces, eventueel met opvolgend kweek
CMV status moeder	CMV-IgG en CMV-IgM bepaling moeder
HLA-typing (na overleg LUMC, SCT centrum Leiden); Bloedgroep	HLA-typing patiënt, broers/zussen, ouders; Bloedgroep



Aanvullende pre-SCT stappen: stamboom van gezin. Na overleg SCT-centrum kan overwogen worden om HLA-antistoffen kind, CMV status (serologie) en bloedgroep van een eventuele familiedonor in de lokale academische centra al te laten te bepalen.

Opmerking: Bij diagnose SCID dient er altijd onverwijld contact te worden opgenomen met het SCT-centrum.

Tabel 3b. Aanbevolen profylaxe en beschermende maatregelen

Management	Uitleg	Opmerkingen
Acute maatregelen		
PJP-profylaxe	Cotrimoxazol	Indien gestart wordt voor leeftijd van 4-6 weken, eerst bilirubine-controle. Vervolg leverfunctiewaarden na starten.
Fungale profylaxe	Lft < 1 mnd: fluconazol, alternatief echinocandine Lft > 1 mnd: itraconazol	Vervolg leverfunctiewaarden na starten (ASAT, ALAT, bilirubine)
Isolatie	Beschermende isolatie (opname of thuisisolatie)	Inschatting thuis in isolatie of opname in eenpersoons isolatiekamer in ziekenhuis. Handschoenen/mondmasker/overschort, handhygiëne, geen contact met zieken.
Stop borstvoeding tot CMV-status moeder bekend is	Indien de CMV status (IgG/IgM) van de moeder positief is, wordt borstvoeding streng afgeraden	Water in flesvoeding dient altijd gekookt te zijn. Hitte-inactivatie van moedermelk kan overwogen worden. ¹⁵
Beeldvorming	Terughoudend zijn met röntgenstraling tot diagnose bekend ivm mogelijk stralingsgevoelige SCID	
Bestraalde bloedproducten	Bloedproducten dienen altijd bestraald (CMV-negatief en Parvo B19 veilig) te zijn, neem vooraf contact op met de bloedbank.	
Langere termijn maatregelen		
Geen levend/levend verzwakte vaccinaties	Geen rotavirus, BMR, BCG, waterpokken, gele koorts, oraal tyfus vaccinaties.	
Algemene (bacteriële) profylaxe	Immunoglobulinen substitutie (IVIG of SCIG)	Monitor IgG-waarden. Streef naar IgG in de range van de normaalwaarden voor de leeftijd.



Opmerking 1: Indien de spoed WES, of de metabole diagnostiek de diagnose ADA-SCID geeft, kan overwogen worden om ook enzymtherapie te starten.

Opmerking 2: In afwezigheid van een diagnose terughoudendheid met röntgenstraling.

5. Profylaxe en follow-up bij T-lymfocytopenie zonder genetische diagnose SCID

Indien T-cellen verlaagd zijn of afwijkend bij de eerste immunologische fenotypering, maar er geen genetische diagnose uit de SCID-genen WES-analyse komt, zal verwezen worden naar de klinisch geneticus om in overleg met ouders eventueel de WES analyse verder uit te klappen en/of een SNP array toe te voegen om andere genetische diagnoses op te sporen. Indien er geen typische SCID of leaky SCID is aangetoond, kunnen er toch beschermende maatregelen noodzakelijk zijn (zie Tabel 4). Deze beschermende maatregelen zijn conform Figuur 2, Kwan et al, 2013.¹⁶ Follow-up bij de kinderimmunoloog is geïndiceerd. Bij een gedeelte van de patiënten zal de T-lymfocytopenie in de loop van de eerste 2 jaren verdwijnen.¹⁷

Tabel 4. Aanbevolen profylaxe en beschermende maatregelen

Management	Uitleg
Immunologisch vervolgen door een kinderimmunoloog-infectioloog	Poliklinische controles met immunologische diagnostiek (na 3, 7 en 12 maanden)
Overweging profylaxe	Afhankelijk van de ernst van het defect: PJP- en antifungale profylaxe. Regulier monitoren eventuele toxiciteit (bloedbeeld, lever- en nierfunctie).
Overweging algemene (bacteriële) profylaxe	Overweeg dagelijks cotrimoxazol als profylaxe. Immunoglobulinen substitutie (IVIG of SCIG) bij laag IgG. Monitor IgG-waarde tijdens poliklinische bezoeken en start suppletie bij laag IgG (gecorrigeerd voor leeftijd) en/of recidiverende infecties ondanks profylaxe.
Probeer infecties te voorkomen	Afhankelijk van de ernst van het defect: vermijd openbare ruimtes/kinderdagverblijf. Probeer contact met zieken en jonge kinderen te limiteren. Goede handhygiëne is van belang.
Geen levend/levend verzakte vaccinaties	Geen Rotavirus, BMR, BCG, waterpokken, gele koorts, oraal tyfus vaccinaties in het eerste levensjaar. BMR uitstellen indien op leeftijd van 12 maanden CD4 < 500/ μ l bloed. ^{18,19}
Bestraalde bloedproducten	Bloedproducten dienen altijd bestraald (CMV-negatief en Parvo B19-veilig) te zijn, neem vooraf contact op met de bloedbank.



6. Betrokkenen per academisch medisch centrum

Er zijn verschillende disciplines vanuit de academische medische centra betrokken bij het vervolgsbeleid na een afwijkende uitslag voor SCID in de hielprikscreening. Voor contactgegevens van betrokkenen kan contact worden opgenomen via info@scid.nu.

Referenties

1. Health Council of the Netherlands, *Neonatal screening: new recommendations*. 2015, Health Council of the Netherlands: The Hague.
2. Heimall, J., et al., *Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study*. *Blood*, 2017. **130**(25): p. 2718-2727.
3. Pai, S.Y., et al., *Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(5): p. 434-46.
4. Chan, K. and J.M. Puck, *Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency*. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. **115**(2): p. 391-8.
5. Kwan, A., et al., *Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States*. *Jama*, 2014. **312**(7): p. 729-38.
6. Barbaro, M., 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**(1): p. 51-60.
7. Amatuni, G.S., et al., *Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017*. *Pediatrics*, 2019. **143**(2).
8. Puck, J.M., *Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia*. *Immunological reviews*, 2019. **287**(1): p. 241-252.
9. Dorsey, M.J., et al., *Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. **139**(3): p. 733-742.
10. Blom, M., et al., *Parents' Perspectives and Societal Acceptance of Implementation of Newborn Screening for SCID in the Netherlands*. *J Clin Immunol*, 2020. Epub ahead of print.
11. Kalina T., et al. *EuroFlow standardized approach to diagnostic immunophenotyping of severe PID in newborns and young children*. *Front Immunol*. 2020. **19**;11:371.
12. Thakar, M.S., et al. *A Practical Approach to Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the T Cell Receptor Excision Circle Assay*. *Front Immunol*, 2017. **8**:1470.
13. Griffith, L., et al. *Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: Recognition, diagnosis, and management*. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. **124**(6): p. 1152-60.
14. Madkaikar M., et al. *Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India*. *Indian J Pediatr*, 2016. **83**(5): p. 455-62.
15. Hamprecht, K., et al. *Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants: Transmission, Clinical Presentation, and Prevention*. *Clin Perinatol*, 2017. **44**(1): p. 121-130.
16. Kwan, A., et al. *Newborn Screening for SCID and T Cell Lymphopenia in California: Results of the First Two Years*. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. **132**(1): p. 140-150.
17. Albin-Leeds S., et al. *Idiopathic T Cell Lymphopenia Identified in New York State Newborn Screening*. *Clin Immunol*. 2017, **183**: p. 36-40.
18. Patrawala, M., et al. *Nonsevere Combined Immunodeficiency T-cell Lymphopenia Identified Through Newborn Screening*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019. **19**(6): p. 586-593
19. Al-Sukaiti N., et al. *Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(4): p. 868-9.