

# Late diagnose van een patiënt met ‘severe combined immunodeficiency’

Late diagnosis of a patient with severe combined immunodeficiency

Mw. M. Blom<sup>1</sup>, mw. E. van Zanten<sup>2</sup>, mw. dr. D. Berghuis<sup>3</sup>, mw. dr. M. van der Burg<sup>4</sup>, dr. G.A. Driessen<sup>5</sup>, dr. R.G.M. Bredius<sup>6</sup>

## SAMENVATTING

Op de afdeling Kinderimmunologie presenteerde zich een patiënt met in de voorgeschiedenis multipole ernstige recidiverende infecties, auto-immuun hemolytische anemie en ernstige hepatitis. Aanvullende diagnostiek leverde aanvankelijk geen definitieve diagnose. Middels flowcytometrie werd aangetoond dat de patiënt een T-lymfocytopenie met afwezigheid van naïeve T-cellen had. De diagnose ‘severe combined immunodeficiency’ (SCID) werd gesteld, op basis van een RAG1-deficiëntie, waarna de patiënt curatief behandeld werd met hematopoëtische stamceltransplantatie.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2018;18:16-22)

## SUMMARY

A patient with a history of autoimmune hemolytic anemia, severe hepatitis and recurrent severe infections presented at the department of Immunology. Previous diagnostic efforts could not provide a definitive diagnosis until flow cytometry revealed a low T-lymphocyte count with the absence of naïve T-cells. The diagnosis severe combined immunodeficiency (SCID) was established and the patient underwent curative hematopoietic stem cell transplantation.

## CASUS

Na een uitgebreide voorgeschiedenis presenteerde zich een jongen van 2,5 jaar op de afdeling Kinderimmunologie. De neonatale periode was ongecompliceerd verlopen. Op de leeftijd van 6 maanden werd de patiënt opgenomen met bovenste- en ondersteluchtweginfecties en seborroïsch eczeem

secundair geïnfecteerd met *Pseudomonas*, waarvoor succesvolle behandeling werd gegeven. Op de leeftijd van bijna 9 maanden volgde een IC-opname in verband met een ernstige auto-immuun hemolytische anemie (Hb 1,8 mmol/l). Bij aanvullend onderzoek werd een Epstein-Barrvirus (EBV)-infectie vastgesteld. Er werd gestart met prednisonbehandeling.

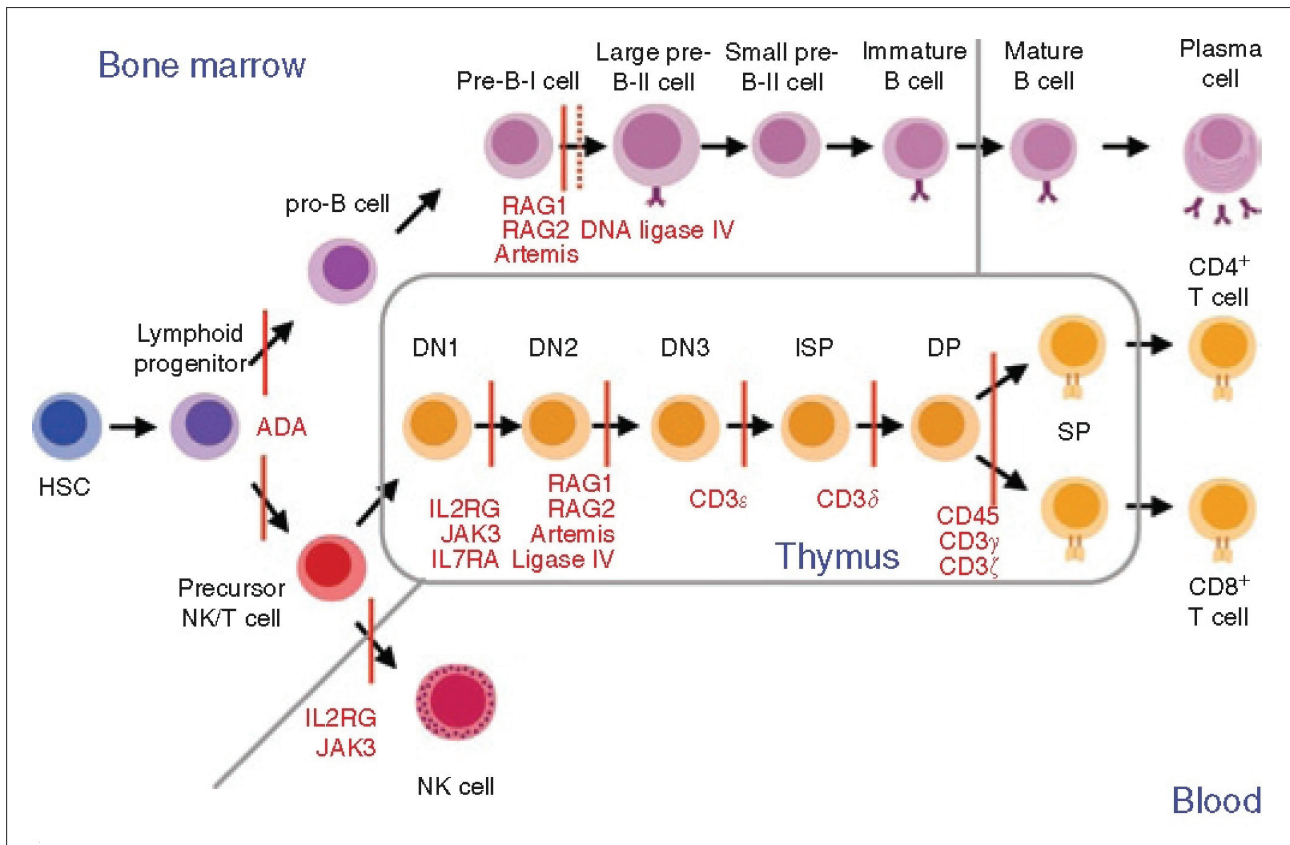
<sup>1</sup>PhD student, afdeling kindergeneeskunde, Universiteit Leiden, <sup>2</sup>aios kindergeneeskunde, afdeling Kindergeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, <sup>3</sup>kinderarts-fellow kinderinfectieziekten/-immunologie, afdeling Kinderimmunologie en stamceltransplantatie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, <sup>4</sup>Associate Professor Primaire Immundeficiënties, afdeling Kindergeneeskunde, Laboratorium voor Immunologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, <sup>5</sup>kinderarts-immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Juliana Kinderziekenhuis, Haga Ziekenhuis, Den Haag, <sup>6</sup>kinderarts-immunoloog, afdeling Kinderimmunologie en stamceltransplantatie, 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:** atypisch, RAG-SCID, SCID, ‘severe combined immunodeficiency’, T-lymfocytopenie.

**Keywords:** atypical, RAG-SCID, SCID, severe combined immunodeficiency, T-lymphocytopenia.

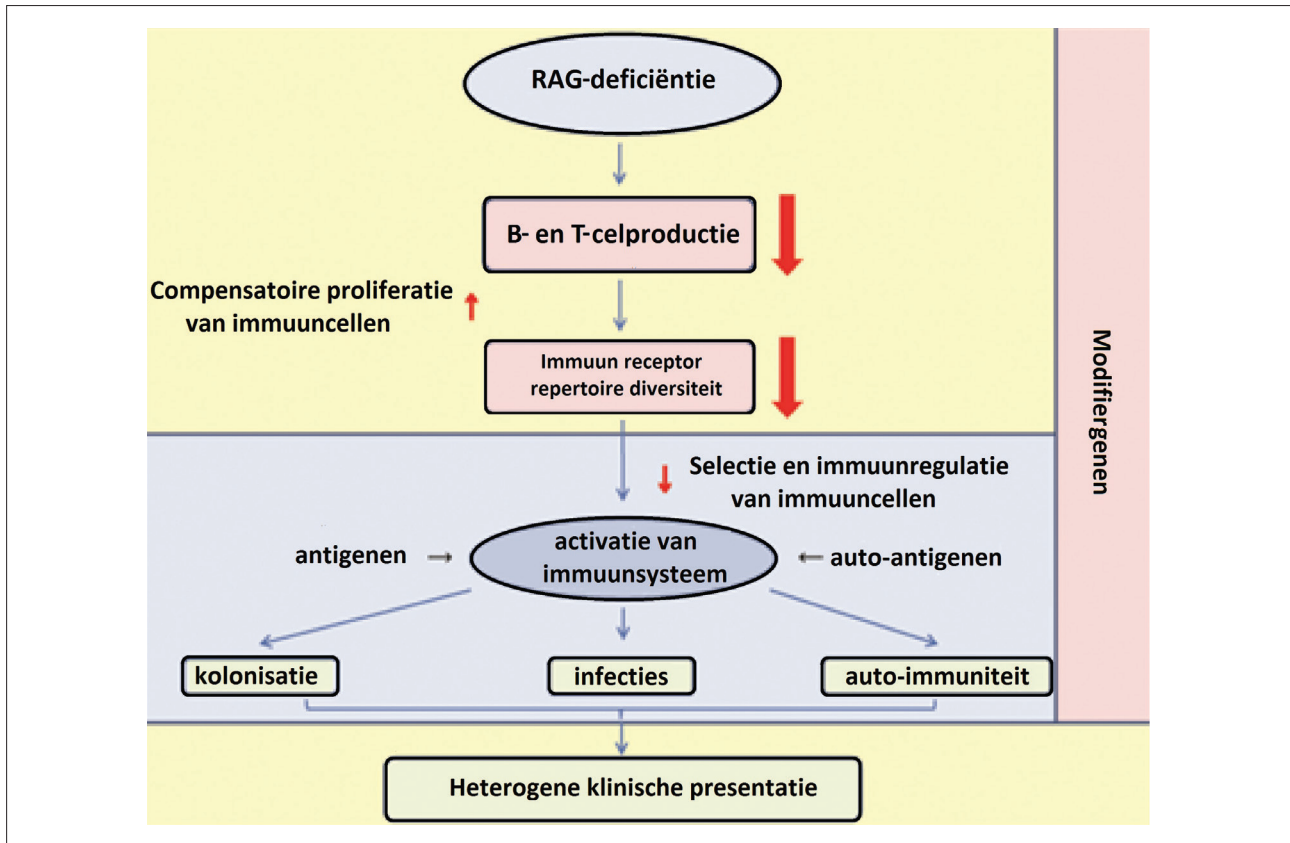


**FIGUUR 1.** Schematische weergave van de ontwikkeling van T-, B- en NK-cellen. Deficiënties in SCID-genen leiden tot een blokkade in de ontwikkeling van deze lymfocyten (blokkade weergegeven door rode balk).<sup>2</sup>

ling. Op de leeftijd van 15 maanden was er opnieuw een dalend Hb bij een pneumonie. Er bleek sprake te zijn van recidiverende orale candidiasis en urineweginfecties. Aanvullend onderzoek toonde geen anatomische afwijkingen aan de urinewegen. De patiënt kreeg profylaxe met cotrimoxazol, en later ook nitrofurantoïne. Na enkele maanden was er een stijging van de transaminasenwaarden met een normaal bilirubine, differentiaal-diagnostisch passend bij toxiciteit van cotrimoxazol dan wel auto-immuunhepatitis. Autoantistoffen (anti-LN-, anti-mitochondriale, anti-M2-, anti-LKM1-en anti-gladspierantistoffen) en infectieuze verwekkers waren niet aantoonbaar. Er bleek een lage concentratie IgG, een verlaagde concentratie IgA, en een sterk verhoogde concentratie IgM. Op 2-jarige leeftijd werd een leverbiopt afgenomen waarop discrete portale ontsteking en geringe portale fibrose met een beginnend 'vanishing bile duct'-syndroom was te zien. Na het staken van cotrimoxazol normaliseerden de transaminasenwaarden.

Op de leeftijd van 2,5 jaar werd de patiënt opgenomen met een bacteriële lymfadenitis en bacteriëmie op basis van *Streptococcus pneumoniae*. Tijdens deze opname werd immuunglobulinesubstitutie gestart. EBV was nog steeds in lage hoeveelheid aantoonbaar. De vaccinatieresponsen (na

routinevaccinatie) waren inadequaat. Bij aanvullende lymfocytenfenotypering waren er normale aantallen B-lymfocyten en NK-cellen, maar een verlaagd aantal T-lymfocyten (CD3<sup>+</sup> T-cellen: 0,46 x 10<sup>9</sup>/l, CD4<sup>+</sup> 0,22 x 10<sup>9</sup>/l, CD8<sup>+</sup> 0,21 x 10<sup>9</sup>/l), met nagenoeg afwezigheid van naïeve T-cellen. Na 2 jaar en 9 maanden werd de diagnose 'severe combined immunodeficiency' (SCID) op basis van een compound heterozygote *RAG-1*-mutatie gesteld (c.2564A>G; p.Asn855Ser/c.2974A>G/p.Lys992Glu). Rond zijn derde verjaardag werd hij opgenomen voor een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) met een onverwante donor. Bij screenend onderzoek voorafgaand aan de HSCT was de *Cryptosporidium parvum*-PCR op feces positief. Of dit in retrospectief verklarend is voor de intermitterende hepatitis is niet duidelijk, daar eerdere fecesonderzoeken negatief waren. Het HSCT-traject werd gecompliceerd door een ernstige 'rechute' van de *Cryptosporidium*-infectie, ondanks behandeling met paromomycine, nitazoxanide en azitromycine, met progressieve leverproblematiek resulterend in ernstige intrahepatische galwegdilatatie. Ongeveer 2 maanden na HSCT bleek sprake van voldoende immunologisch herstel voor controle van de *Cryptosporidium*-infectie. Na een 'reduced intensity'-conditionering (een minder



**FIGUUR 2.** Model voor klinische diversiteit van RAG-deficiënties. De aard van de RAG-mutatie bepaalt de restactiviteit van RAG-eiwitten en beïnvloedt daarmee de hoeveelheid B- en T-cellen die geproduceerd kunnen worden. RAG-mutaties die leiden tot een relatief hoge restactiviteit gaan gepaard met een verstoorde immunoregulatie en daarmee meer risico op auto-immuniteit. Het klinische beeld wordt uiteindelijk niet alleen bepaald door de genetische opmaak (waar ook modificerende ofwel polymorfismen in immuunsysteemgerelateerde genen bij betrokken zijn), maar ook door blootstelling aan diverse (auto)antigenen.

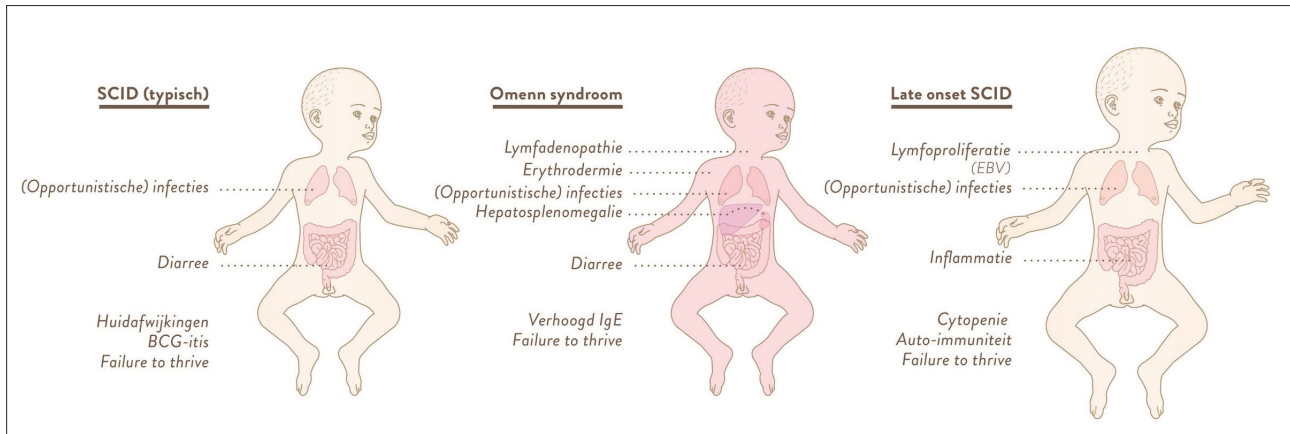
intensieve chemotherapeutische voorbehandeling) en HSCT was de patiënt afhankelijk van immuunglobuline-substitutie op basis van matig B-celfunctieherstel, maar hij had een adequate T-cellulaire immuniteit. Inmiddels is de patiënt 4,5 jaar na HSCT en verder in goede conditie.

## BESPREKING

SCID omvat een heterogene groep van gedefecten die leiden tot een ernstige primaire immuundeficiëntie. De aandoening wordt gekarakteriseerd door een verstoorde T-cel-differentiatie en een ernstige T-celdeficiëntie. Naast een gestoorde T-cellulaire immuniteit, kunnen SCID-patiënten zich ook presenteren met een verstoorde differentiatie van B-lymfocyten en 'natural killer' (NK)-cellen. Wanneer SCID onbehandeld blijft, is een fatale afloop onvermijdelijk.<sup>1</sup>

SCID kan immunofenotypisch worden ingedeeld in vier typen: T-B-NK-, T-B+NK-, T-B+NK+ en T-B-NK+ (zie *Figuur 1*).<sup>2</sup> Het fenotype T-B-NK- kan worden veroorzaakt door een autosomaal-recessieve mutatie in het adenosine-deaminase (ADA)-gen. ADA zorgt voor de metabolisatie van adenosine

en deoxyadenosine en voorkomt daarmee toxische stapeling in lymfocyten. Afwezigheid van ADA leidt tot celdood van zowel T-, B- als NK-cellen.<sup>3</sup> T-B+NK- SCID kan worden veroorzaakt door mutaties in de cytokine-gemedieerde signalering. Ongeveer 50% van alle SCID-patiënten heeft een 'X-linked' vorm van SCID veroorzaakt door een mutatie in het 'interleukine-2 receptor gamma chain' (*IL-2R $\gamma$* )-gen. Het *IL-2R $\gamma$* -gen wordt gedeeld door meerdere interleukine (IL)-receptoren en speelt daarmee een belangrijke rol in de functie en ontwikkeling van lymfocyten. Aangezien de ontwikkeling van T- en NK-cellen geheel afhankelijk is van IL-7 en IL-15 als groeifactoren, kunnen er bij 'X-linked' SCID geen T- of NK-cellen gevormd worden. Defecten in het Janus Kinase 3 (*JAK3*)-gen resulteren eveneens in een T-B+NK- fenotype, maar in tegenstelling tot 'X-linked' SCID wordt deze vorm autosomaal-recessief overgeërfd. *JAK3* speelt een rol in de *IL-2R $\gamma$* -signalering.<sup>4-6</sup> Ongeveer 10% van alle patiënten met SCID hebben mutaties in andere genen die betrokken zijn bij de signalering via cytokines en T-celreceptoren.<sup>7</sup> T-B-NK+ SCID-patiënten hebben over het algemeen



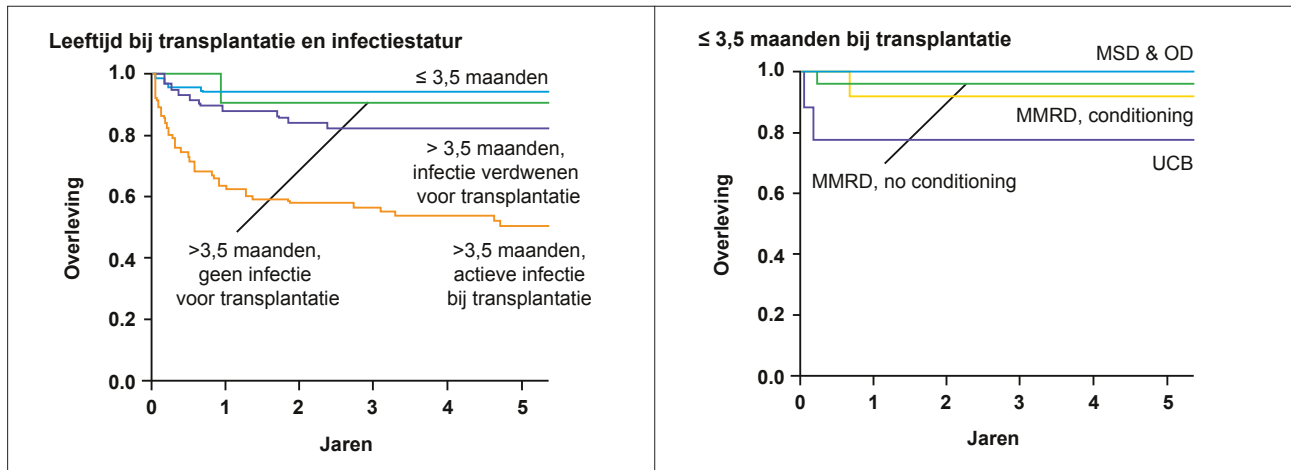
**FIGUUR 3.** Verschillende klinische presentaties en symptomen passend bij typische SCID, Omennsyndroom en 'late onset'/atypische vormen van SCID.

een defect in de V(D)J-recombinatie. Dit recombinatieproces is verantwoordelijk voor de herschikking van de B-cel (immunoglobuline)-receptor en de T-celreceptorgenen tijdens de B- en T-celontwikkeling. Mutaties in de recombinase-activerende genen 1 en 2 (*RAG1* en *RAG2*) kunnen resulteren in een verstoring van dit proces waardoor geen functionele T- en B-celreceptoren gevormd kunnen worden. Aangezien NK-cellen geen antigeenreceptoren hebben, ontstaat het T-B-NK+ fenotype. Eenzelfde fenotype kan worden gevonden bij mutaties in het Artemis-gen ofwel het 'DNA-cross-link repair 1C' (*DCLRE1C*)-gen.<sup>5-6</sup>

Tot slot kunnen 'hypomorfe mutaties' (mutaties die resulteren in partiële afwezigheid van het betreffende eiwit waarbij een deel van de eiwitfunctie behouden blijft) in SCID-gerelateerde genen ook leiden tot een atypische vorm van SCID of tot het Omennsyndroom. Dergelijke SCID-patiënten kunnen zich presenteren met lage, normale of zelfs verhoogde aantallen T-cellen. Aangezien er geen duidelijk immunofenotype is en ook het klinisch beeld varieert, worden deze patiënten vaak pas op latere leeftijd (Omennsyndroom rond de 3-6 maanden, atypische SCID soms veel later) gediagnosticeerd.<sup>8</sup> Het Omennsyndroom wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een hypomorfe *RAG1*- of *RAG2*-mutatie. Het *RAG*-genotype, maar ook andere factoren, kunnen bepalen in welke mate het recombinatieproces en de *RAG*-eiwitten zijn aangedaan (zie *Figuur 2* op pagina 18).<sup>9</sup> Het typische Omennsyndroom wordt gekenmerkt door oligoklonale expansie van auto-reactieve T-cellen of maternale T-cellen en de afwezigheid van B-cellen.<sup>10</sup> Op dit moment zijn er meer dan 50 gendefecten bekend die kunnen leiden tot een vorm van SCID. In ongeveer 10% van de gevallen wordt de moleculaire oorzaak van SCID niet gevonden ondanks uitgebreid genetisch onderzoek.<sup>11</sup>

### KLINISCHE PRESENTATIE

De klassieke symptomen van SCID zijn ernstige, terugkerende of opportunistische infecties, chronische diarree en 'failure to thrive'. Vlak na de geboorte vertonen patiënten met SCID nog geen symptomen, maar in de eerste levensmaanden ontstaan frequente perioden van gastro-intestinale infecties met diarree, respiratoire infecties, otitiden, cutane infecties en in sommige gevallen zelfs sepsis (zie *Figuur 3*). Met name opportunistische infecties zoals *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie en virale infecties hebben bij SCID-patiënten een ernstig beloop. Infecties met alledaagse virale pathogenen zoals het adenovirus, cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus, rota- of norovirus, herpes-simplexvirus en varicella-zostervirus kunnen bij een SCID-patiënt fatale gevolgen hebben. De vatbaarheid voor bacteriële infecties is iets minder opvallend, mogelijk vanwege de aanwezigheid van maternale IgG-antistoffen tot de leeftijd van 4-6 maanden. De verzwakte tuberkelbacterie van het *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-vaccin kan bij SCID-patiënten tot een ernstige infectie leiden.<sup>5-6</sup> In Nederland krijgen alleen risicogroepen een BCG-vaccinatie; elders wordt BCG routinematig toegediend aan zuigelingen wat op deze leeftijd een vroege uitdaging voor het immuunsysteem vormt. Met uitzondering van uitgebreide mucocutane candidiasis komen fungale infecties zoals *Aspergillus* vrijwel niet voor. SCID-patiënten hebben geen functionele T-cellen, waardoor een allo-gene reactie tegen lichaamsvreemde cellen, zoals maternale lymfocyten, ontbreekt. Dit fenomeen kan leiden tot 'engraftment' van maternale T-cellen, wat asymptomatisch kan verlopen, maar ook reeds kort na de geboorte kan leiden tot een beeld dat sterk lijkt op graft-versus-hostziekte. Een vergelijkbaar beeld kan ontstaan wanneer SCID-patiënten niet-estraalde bloedproducten ontvangen met vitale donorlymfocyten.<sup>5-6</sup>



**FIGUUR 4.** Stamceltransplantatie voor de leeftijd van 3,5 maanden leidt tot een significant betere overleving ten opzichte van stamceltransplantatie op oudere leeftijd. Pre-existente infecties hebben een negatief effect op de overleving na stamceltransplantatie.<sup>16</sup> MMRD = 'mismatched related donors', MSD = 'HLA-matched sibling donor', OD = 'other matched related or unrelated donors', UCB = 'umbilical cord blood'.

Atypische ('leaky') SCID-patiënten kunnen zich niet alleen met terugkerende infecties, maar ook met immuundisregulatie presenteren, waarbij sprake kan zijn van auto-immuunfenomenen, waaronder auto-immuuncytopenie. Ook EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve ziekte, inflammatoire darmziekten en granulomen worden bij atypische SCID-patiënten beschreven. Het Omennsyndroom is een aparte vorm van SCID, dat zich direct of binnen enkele weken na de geboorte presenteert met een ernstige progressieve erythrodermie met desquamatie, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie en hoge IgE-waarden. Patiënten met het Omennsyndroom hebben daarnaast vaak diarree, persistente infecties en 'failure to thrive' zoals ook gezien wordt bij andere vormen van SCID.<sup>6</sup>

## DIAGNOSTIEK

Aangezien SCID-patiënten zich in de meeste gevallen presenteren met persistente, ernstige of opportunistische infecties dient aanvullend microbiologisch onderzoek verricht te worden. Met name persistente virale excretie bij respiratoire of gastro-intestinale infecties in combinatie met 'failure to thrive' is zeer suggestief voor de diagnose SCID. Bij een zeer sterke verdenking op SCID met niet-gediagnosticeerde infecties kunnen ook meer invasieve onderzoeksmethoden als biopsie ingezet worden om de verwekkers te achterhalen en adequate behandeling te starten.<sup>12</sup>

Bij een verdenking op SCID zal zowel de cellulaire als humorale immuniteit geëvalueerd moeten worden. Een belangrijke stap in het diagnostisch proces van SCID bestaat uit een flowcytometrische immunofenotypering met kwantificatie van de (naïeve) T-, B- en NK-cellen in perifeer bloed. Alle

vormen van SCID worden gekarakteriseerd door een ernstige deficiëntie van naïeve T-cellen ( $<200/\mu\text{l}$ ).<sup>13</sup> Naast flowcytometrie kan de T-celfunctie beoordeeld worden door middel van in-vitroproliferatie-assays. Bij SCID-patiënten is de T-celrespons op mitogenen gemiddeld  $<5\%$  van de T-celrespons bij gezonde personen. Humorale immuniteit kan bepaald worden door het meten van immuunglobulinewaarden. Het achterhalen van de onderliggende mutatie maakt onderdeel uit van het diagnostische proces van SCID. Op basis van de klinische presentatie en het immunofenotype zullen kandidaat-genen geselecteerd en gesequenced worden.<sup>5</sup> Wanneer dit geen genetische diagnose oplevert, kan besloten worden om met 'next generation sequencing'-technieken het onderzoek te vervolgen.

## BEHANDELING

SCID is een letale aandoening. De initiële therapie is gericht op preventie en/of behandeling van infecties door middel van hygiënemaatregelen, profylactische toediening van antimicrobiële middelen (onder andere cotrimoxazol (*Pneumocystis jirovecii*), (val)aciclovir (herpesvirussen), palivizumab (respiratoir syncytieel virus), fluconazol (gist- en schimmel-infecties)) en toediening van immuunglobulines. Vaccinaties met levend verzwakte pathogenen dienen vermeden te worden. Patiënten met ADA-SCID kunnen behandeld worden met 'enzyme replacement therapy' waarbij ADA wordt gesuppleerd. Deze therapie is echter kostbaar en dient levenslang gegeven te worden.<sup>14</sup> HSCT en gentherapie lijken voornamelijk de enige curatieve opties voor patiënten met SCID. Indien een 'human leukocyte antigen' (HLA)-gematchte donor beschikbaar is, leidt HSCT bij ongeveer 90% van de kin-

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** ‘Severe combined immunodeficiency’ (SCID) kan atypisch tot uiting komen.
- 2** Patiënten met een klassieke vorm van SCID presenteren zich in de eerste levensmaanden met ernstige, terugkerende of opportunistische infecties en ‘failure to thrive’.
- 3** Patiënten met een atypische vorm van SCID kunnen zich met uiteenlopende symptomatologie presenteren, waaronder immuundisregulatiefenotypen, maligniteiten en/of granulomen.
- 4** Vroege diagnostiek van SCID door opname van SCID in het hielprikscreeningsprogramma kan leiden tot een significante verbetering van overleving en verminderde morbiditeit na curatieve therapie (allogene hematopoëtische stamceltransplantatie of autologe genterapie).

deren tot langdurig immuunherstel en overleving.<sup>15</sup> Voor de meerderheid van de patiënten (>60%) is echter geen HLA-gematchte donor beschikbaar. Met name voor deze patiënten geldt een significant verhoogd risico op een gecompliceerd beloop en mortaliteit, onder meer ten gevolge van toxiciteit van chemotherapeutische conditionering, graft-versus-hostziekte en vertraagd immunologisch herstel. Gedurende de laatste decennia is sprake van een verbeterde overleving van SCID-patiënten na HSCT ten gevolge van snellere herkenning en diagnostiek van primaire immuundeficiënties, lichtere conditioneringsregimes, verbeterde donorselectie en geavanceerdere bewerking van hematopoëtische stamcellen, verbeterde ‘supportive care’ (waaronder profylaxe voor graft-versus-hostziekte, monitoring en behandeling van virale infecties en aspergillose, granulocytentransfusies) en mogelijkheden tot stimulatie van immuunherstel (door onder andere toediening van stamcelboost of donorlymfocytinfusie). Desondanks blijft er sprake van een significant verschil in morbiditeit en mortaliteit tussen patiënten met en zonder HLA-gematchte donor.<sup>16-18</sup>

Vroege diagnose en behandeling is voor patiënten met SCID van cruciaal belang gebleken: het voorkomen van vroege infecties en aanvang van HSCT voor de leeftijd van 3,5 maanden leidt bij 90% van de kinderen tot langdurige overleving en adequaat immuunherstel (zie *Figuur 4* op pagina 20).<sup>15,16</sup> Dit resultaat ondersteunt de aanstaande implementatie van de neonatale SCID-screening middels ‘T-cell receptor excision circles’ (TREC)-analyse, waarbij tot 100% van alle typische SCID-patiënten vroegtijdig kunnen worden opgespoord.<sup>19-20</sup>

Zoals reeds besproken heeft SCID veelal een monogenetische basis. Dit feit, in combinatie met het ontbreken van een

HLA-gematchte donor voor de meerderheid van de patiënten, heeft ertoe geleid dat genterapie op basis van transplantatie van autologe genetisch gecorrigeerde hematopoëtische stamcellen (HSC) als rationele therapeutische optie voor patiënten met SCID is onderzocht. Voor verschillende vormen van SCID (bijvoorbeeld ADA-SCID, X-SCID) als ook voor andere monogenetische primaire immuundeficiënties (bijvoorbeeld Wiskott-Aldrichsyndroom en ‘X-linked’ chronische granulomateuze ziekte (X-CGD)) is door middel van klinische trials de effectiviteit van autologe HSC-genterapie aangetoond: dit leidde tot goede ‘engraftment’ en herstel van humorale en cellulaire immuniteit. Bij patiënten met X-SCID werd een voordeel van genterapie boven allogene haplo-identieke HSCT beschreven ten aanzien van de snelheid van T-lymfocytair herstel en de thymusfunctie op lange termijn. In de eerste trials bleek sprake van ernstige bijwerkingen van autologe genterapie, waaronder ontwikkeling van acute leukemie ten gevolge van vector (het vehiculum voor het gecorrigeerde gen)-gerelateerde ‘insertional mutagenesis’. Recentere trials met verbeterde ‘self-inactivating’ vectoren hebben positieve resultaten getoond met betrekking tot zowel veiligheid als effectiviteit van deze vorm van genterapie voor primaire immuundeficiënties.<sup>21-25</sup>

## CONCLUSIE

Een 2,5-jarige patiënt presenteerde zich met een voorgeschiedenis met multipelere recidiverende, ernstige infecties, auto-immuun hemolytische anemie en ernstige hepatitis. Initieel aanvullend diagnostisch onderzoek leverde geen definitieve diagnose op, totdat middels flowcytometrie werd aangetoond dat de patiënt een T-lymfocytopenie met afwezigheid van naïeve T-cellen had. Met deze bevinding kon na 2 jaar en 9 maanden de diagnose SCID worden gesteld, waarna de patiënt curatief behandeld kon worden met

HSCT. SCID omvat een heterogene groep van gendefecten die leiden tot een ernstige primaire immuundeficiëntie. Kinderen met een klassieke vorm van SCID presenteren zich in de eerste levensmaanden met ernstige, terugkerende of opportunistische infecties en 'failure to thrive'. De prognose van deze patiënten is infaust, tenzij het immuunsysteem wordt hersteld door allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of (autologe) genterapie. Patiënten met een atypische vorm van SCID kunnen zich met uiteenlopende symptomatologie presenteren, waaronder immuundisregulatiefenotypen, maligniteiten en/of granulomen. Deze casus laat een vertraging zien in het diagnostisch proces voordat de diagnose SCID gesteld kon worden. Wanneer SCID op jongere leeftijd gediagnosticeerd kan worden, door het opnemen van SCID in het neonatale screeningsprogramma, zal de overleving na HSCT of genterapie significant verbeteren en de morbiditeit (zowel voor als na HSCT) aanzienlijk beperkt kunnen worden, met name door de preventie van infecties.

## REFERENTIES

1. Yao C, Han X.H, Zhang Y.D, et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004-2011). *J Clin Immunol* 2013;33:526-39.
2. Pike-Overzet K, van der Burg M, Wagemaker G, et al. New insights and unresolved issues regarding insertional mutagenesis in X-linked SCID gene therapy. *Mol Ther* 2007;15:1910-6.
3. Hirschhorn R. Adenosine deaminase deficiency molecular basis and recent developments. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;76:219-27.
4. Buckley R.H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-55.
5. Kelly B.T, Tam J.S, Verbsky J.W, et al. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clin Epidemiol* 2013;5:363-369.
6. Van der Burg M, Gennery A.R. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:561-71.
7. Fischer A, de Saint Basile G, Le Deist F. CD3 deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:491-5.
8. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 2011;141:73-82.
9. Notarangelo L.D, Kim M.S, Walter J.E, et al. Human RAG mutations: biochemistry and clinical implications. *Nat Rev Immunol* 2016;16:234-46.
10. Kato M, Kimura H, Seki M, et al. Omenn Syndrome—Review of several phenotypes of Omenn Syndrome and RAG1/RAG2 mutations in Japan. *All Internat* 2006;55(2):115-9.
11. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35:696-726.
12. Gennery A, Cant A. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol* 2001;54:191-5.
13. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. *J Pediatr* 1997;130:388-93.
14. Gaspar HB, Ajuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood* 2009;114:3524-32.
15. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011;117:3243-6.
16. Pai S, Logan B.R, Griffith L.M, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;37:434-46.
17. Antoine C, Müller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
18. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* 2006;295:508-18.
19. 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.
20. Gezondheidsraad. Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen. Den Haag; 2015. Te raadplegen op: [www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508neonatale\\_screening\\_0.pdf](http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508neonatale_screening_0.pdf) (bekeken op 11 januari 2018).
21. Touzot F, Moshous D, Creidy R, et al. Faster T-cell development following gene therapy compared with haploidentical HSCT in the treatment of SCID-X1. *Blood* 2015;124:3563-9.
22. Hacein-Bey-Albina S, Pai SY, Gaspar HB, et al. A modified  $\gamma$ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2014;371:1407-17.
23. Cicalese M.P, Ferrua F, Castagnaro L, et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood* 2016;128:45-54.
24. Candotti F, Shaw KL, Muul L, et al. Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans. *Blood* 2012;120:3635-46.
25. Hacein-Bey-Albina S, Gaspar HB, Blondeau J, et al. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome. *JAMA* 2015;313:1550-63.

ONTVANGEN 13 MAART 2017, GEACCEPTEERD 26 OKTOBER 2017.