

## Retningslinjer for videre utredning og oppstart av behandling av alvorlig kombinert immunsvikt (Severe Combined Immunodeficiency = SCID) og andre alvorlige T-celle defekter - med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

Medisinsk ansvarlig lege Nyfødtscreeningen T: 23077831/23077827/23077825 evt 23070000, calling 26923/22791 og mobil 48125234. Barnelege immunsviktteamet OUS RH T:23074506/23073179, calling 24506/26846. Etter kl 16: Vakthavende barnelege OUS RH: Tlf 23070000, calling 26871.

Lege ved Nyfødtscreeningen varsler lege ved lokal barneavdeling samt lege ved immunsviktteamet OUS-RH. Barnet innlegges i lokal/regional barneavdeling innen 24 timer og vakthavende barnelege ved lokal barneavdeling starter utredning og oppfølging i samarbeid med immunsviktteamet på Barne- og ungdomsklinikken OUS Rikshospitalet. OUS Rikshospitalet kan ta i mot barnet dersom det vurderes mest hensiktsmessig/praktisk, og lege ved immunsviktteamet OUS-RH også kan ta på seg å informere foreldrene om SCID-mistanke etter avtale med lokal barnelege.

**Vakthavende barnelege har hovedansvar for at foreldrene blir kontaktet og informert om mistanke om SCID.**

### Følgende blodprøver bør tas (diskuter med OUS-RH hva som evt. skal prioriteres) :

- 1) Kvantitering av B-, T- og NK-celler (EDTA-blod til flowcytometri-undersøkelser).  
Viktig: Normalt lymfocytt-tall utelukker ikke SCID. Maternell engraftment, klonal ekspansjon og funksjonell T celledefekt kan gi normale celledtall, men barnet har fortsatt SCID.
- 2) Utvidet T-cellepanel med kvantitering av RTE =recent thymic emigrants (CD4+, CD45RA+, CD31+), naive T-celler (CD4+,CD45RA+), memory T-celler (CD4+, CD45RO+) og aktiverte T-celler (HLA-DR+) (EDTA-blod). 1 ml EDTA blod sendes med bud til Enhet for cellulær immunologi og flowcytometri, Avd. for immunologi og transfusjonsmedisin OUS Rikshospitalet (IMMI OUS Cellelab). Rekvisisjon finner du her: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/laboratorietjenester/laboratorienes-rekvisisjoner#immunologi-og-transfusjonsmedisin>
- 3) Kvantitering av immunglobuliner (serum)
- 4) Virus PCR mhp CMV, EBV, Adenovirus (EDTA-blod) etter avtale med Immunsviktteamet OUS-RH.
- 5) Ny filterpapirblodprøve merket "kwitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen OUS.

**Ta blodprøve av mor for CMV serologi og viruspåvisning. Ta en umiddelbar pause fra amming** inntil det er avklart om mor har hatt CMV. CMV positive mødre anbefales på det sterkeste ikke å amme, må gi morsmelkerstatning.

**Barnet må skjermes for smitte.** Se retningslinjer nedenfor.

**Klinisk vurdering** og undersøkelse av barnet, spør foreldre om familiehistorie.

Patologisk screeningfunn med lave TRECs kan også skyldes: prematuritet med lav fødselsvekt, omfattende tarmmisdannelse, hjertefeil eller redusert almenntilstand pga. annen sykdom, blodoverføring. I de tilfellene er den lave TREC verdien forbigående, barna har ikke SCID, og bedres barnets almenntilstand, normaliseres TRECs.

- I) Både ved mistanke om SCID og ved bekreftet diagnose er det svært viktig å beskytte barnet mot infeksjoner:
  - A) Generelle forhåndsregler er
    - 1) Håndvask
    - 2) Unngå folkemengder/offentlig transport
    - 3) Unngå kontakt med infeksjonssyke
  - B) CMV positive mødre anbefales ikke å amme, må gi morsmelkerstatning
    - 1) Dersom mor ammer barnet, skal hun i stedet pumpe seg, og barnet må få morsmelkerstatning i påvente av prøvesvaret.

- 2) Dersom mor er CMV IgM og IgG negativ, kan hun amme barnet som normalt.
  - 3) Dersom mor har positiv CMV serologi, kan hun ikke amme barnet.
  - C) Anbefales at søsken midlertidig tas ut av barnehage, og at det søkes om pleiepenger for foresatte.
- II) Videre oppfølging/behandling av barnet vil foregå hos eller i tett samarbeid med immunsviktteamet OUS-RH og omfatter:
- A) Regelmessig tilførsel av immunglobulin på sykehus eller hjemme. Ønsker å oppnå serum IgG > 8 g/L. (Start for eksempel med Octagam iv 0,8g/kg)
  - B) Barnet skal ikke ha vaksiner. Levende vaksiner som Rotavirusvaksine, BCG, MMR er farlig for barn med SCID.
  - C) Forebyggende antimikrobiell behandling gis mot
    - 1) Pneumocystis (Trim-Sulfa, start for eksempel med Bactrim mixtur 8 mg/ml i dose 2,5 ml dgl)
    - 2) Sopp (Fluconazol, start for eksempel med Diflucan mixtur 10mg/ml 15-20mg dvs. 1,5-2 ml dgl)
    - 3) Herpesvirus (Aciclovir, start for eksempel med Zovirax mixtur 80mg/ml 100mg dvs 1,2 ml 3ggr dgl)
- III) Dersom barnet er hjemme under påvente av benmargstransplantasjon, avtale om åpen retur til lokal barneavdeling. Ved feber eller mistanke om infeksjon, skal barnet innlegges barneavdeling umiddelbart, det skal tas blodkulturer og startes sepsisbehandling. Det er svært lav terskel for igangsetting av antimikrobiell behandling med bredspektret virkningsområde. Ved spørsmål vedrørende dette kontaktes Barne- og ungdomsklinikken, Rikshospitalet OUS.
- IV) Kurativ behandling av SCID og alvorlig T-cellesvikt er benmargstransplantasjon. Behandlingen gjennomføres på OUS Rikshospitalet. I noen tilfeller er enzymterapi, genterapi eller thymustransplantasjon aktuelt (for eksempel ved DiGeorge syndrom-SCID).
- V) Immunsviktteamet OUS-RH vil (i samarbeid med lokal/regional barneavdeling) utføre følgende undersøkelser:
- A) Blodprøver:
    - 1) Kontroll lymfocyttkvantitering B-, T- og NK-celler (EDTA-blod)
    - 2) Lymfocyttoproliferasjon med **mitogenstimulering** (heparin-blod) er en test på T-cellefunksjon. 1 ml heparinblod sendes med bud til Enhet for cellulær immunologi og flowcytometri ved Avd. for immunologi og transfusjonsmedisin OUS Rikshospitalet (IMMI OUS Cellelab) **tlf 23074908**. **Må avtales på forhånd**. Rekvisisjon finner du her: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/laboratorietjenester/laboratorienes-rekvisisjoner#immunologi-og-transfusjonsmedisin>
    - 3) Virus PCR (CMV, EBV, Adeno) (EDTA-blod)
    - 4) Eksomsekvensering og mikroarray dersom ikke Nyfødtscreeningen har påvist molekulærgenetisk diagnose (EDTA-blod).
    - 5) Vevstyping av barnet, foreldre og søsken. (EDTA blod). Det er vanligvis immunsviktlege ved OUS Rikshospitalet som rekvirerer HLA-analysene. HLA-analysen utføres ved Seksjon for transplantasjonsimmunologi ved Avd. for immunologi og transfusjonsmedisin OUS Rikshospitalet (IMMI OUS HLA-lab). Rekvisisjon finner du her: [https://oslo-universitetssykehus.hn.nhn.no/Documents/Avdeling%20for%20immunologi%20og%20transfusjon%20medisin/Transplantasjonsimmunologiske\\_analyser\\_11%20Utfyllbar.pdf](https://oslo-universitetssykehus.hn.nhn.no/Documents/Avdeling%20for%20immunologi%20og%20transfusjon%20medisin/Transplantasjonsimmunologiske_analyser_11%20Utfyllbar.pdf)
  - A) Radiologiske undersøkelser
    - 1) Rtg thorax  
Med spørsmål om fortetninger og om thymus er tilstede.
    - 2) UL thorax/abdomen  
Med spørsmål om størrelse og avvik thymus, lever, milt, nyrer og ev. glandler.

# Retningslinjer for videre utredning og oppstart av behandling av alvorlig kombinert immunsvikt (Severe Combined Immunodeficiency = SCID) og andre alvorlige T-celle defekter - med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

**Stikkord:** Severe combined immunodeficiency, SCID, Selektiv T-celledefekter, T-celle receptor excision circles, TREC

**Sykdomsgruppe:** Primære immundefekter

**ICD-10:** D81.0, D81.1, D81.2, D81.3, D81.4, D81.5, D81.6, D81.7, D81.8, D81.9 eller D82.2

RAG1/RAG2-SCID: <http://omim.org/entry/601457>

X-bundet IL2RG-SCID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/> og <http://omim.org/entry/300400>

JAK3-SCID <http://omim.org/entry/600173>

IL7R-SCID <http://omim.org/entry/146661>

Radiosensitiv-SCID: <http://omim.org/entry/602450> og <http://omim.org/entry/611291>

ADA-SCID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1483/>

ZAP70-SCID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20221/>

## Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48 timer etter fødsel, DNA ekstrahert og kvantitativ PCR analyse mhp joint sekvens i TRECs (T-celle receptor excision circles). Ved funn av sikker lav TREC verdi vil umiddelbart genetisk analyse for aktuelle sykdomsgener utføres på samme filterkort.

Bærertesting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bærertesting avtales med Nyfødtscreeningen.

## Hensikt

Retningslinjer for den utredning, oppfølging og behandling av tilstandene etter påvist avvikende analyseresultat i screeningprøven. Protokollen skal sikre enhetlig utredning, behandling og oppfølging av pasientgruppen.

## Forekomst og arveform

Insidens: Av de 60 000 barna som blir født i Norge per år, er det siste årene i gjennomsnitt 2-4 av dem som har fått diagnostisert SCID eller annen alvorlig T-cellesvikt. Tidligere insidenstall for SCID i Norge var 1:100.000.

Det finnes mer enn 40 ulike genetiske årsaker til SCID og alvorlige T-celle defekter, de fleste er autosomt recessivt arvelige, men også X-bundet arveform er kjent, og dominante, nyoppståtte tilstander forekommer. SCID kan også opptre i forbindelse med kromosomavvik slik som DiGeorge syndrom og Downs syndrom.

## Etiologi og patogenese

**SCID og alvorlige T-celle defekter** er en gruppe sykdommer der en mangler T-lymfocytter eller har defekt T-lymfocytffunksjon. Uten T-celler fungerer immunsystemet svært dårlig og barn født med denne tilstanden blir

alvorlig syke med virus-, bakterie- og soppinfeksjoner. Det finnes fler enn 40 forskjellige gener der genfeil kan medføre SCID og alvorlig T celle svikt.

### **Sykehistorie og forløp**

SCID er en livstruende sykdom, ubehandlet vil de fleste barna med denne tilstanden dø av infeksjoner i løpet av første leveår. Barna er tilsynelatende friske ved fødselen, men mangler infeksjonsforsvar og kan dø av sin første virusinfeksjon. De første ukene av livet vil IgG antistoffer fra moren delvis beskytte barnet mot noen infeksjoner. Sykdommen kan vise seg de første månedene av livet med gjentatte og langvarige infeksjoner forårsaket av virus, sopp og bakterier. Disse mikrobenes ville ikke gitt infeksjon hos barn med et normalt immunforsvar. Dårlig vekst og manglende trivsel hos spebarnet, ofte med oppkast, diare, feber, trøske og bleieutslett er uspesifikke tegn på immunsvikt. Tidlig diagnose og behandling er nødvendig for å kunne redde barnet fra alvorlig infeksjonssykdom, organskader og tidlig død.

### **Bekreftelse av diagnosen**

Nyfødtscreeningen måler T-celle receptor excision circles (TRECs). TRECs er et sirkulært DNA-fragment som dannes når T celle receptorgenet rearrangeres ved modningen av T-cellen. TRECs er mål for utvikling og modning av T-lymfocytter. Ved en patologisk screeningtest har en målt en for lav verdi av TREC som kan bety at barnet mangler T-lymfocytter eller har defekt T-lymfocytffunksjon som ved SCID.

Ved funn av lav TRECs verdi utfører Nyfødtscreeningen også en hurtiggentest av filterkortprøven der alle kjente gener for SCID og alvorlige T celledefekter inngår. Vanligvis er gensvaret klart når patologisk screeningfunn varsles ut til barnelege.

### **Differensialdiagnoser**

Det finnes andre, ikke fullt så alvorlige grunner til lave TREC verdier hos nyfødte. Vi vet at prematuritet er forbundet med lavere TREC verdier enn hos barn født til termin. Lave TRECs verdier observeres hos nyfødte med alvorlig hjertefeil eller tarmmisdannelser, hos nyfødte med annen årsak til redusert almenntilstand eller dersom barnet har fått blodtransfusjon.

### **Oppfølging og behandling ved etablert diagnose**

Barn med patologisk screeningtest skal følges av barnelege med spesialkunnskap om SCID og primære immundefekter. I påvente av benmargstransplantasjon skal barnet beskyttes mot smitte og infeksjoner forebygges. Kurativ behandling av SCID og alvorlig T-cellesvikt er benmargstransplantasjon.

Benmargstransplantasjon av barn gjennomføres kun på OUS Rikshospitalet. Oppfølgingen og behandlingen av barnet er avhengig av spesifikk genetisk årsak. For eksempel skal radiosensitiv type SCID ha en helt annen forbehandling til benmargstransplantasjonen enn vanlig X-bundet SCID. Benmargstransplantasjon er den vanligste behandlingen for SCID. I noen tilfeller er enzymterapi, genterapi eller thymustransplantasjon aktuelt (feks DiGeorge syndrom-SCID).

**Prognose:**

Tidlig diagnose øker sannsynligheten for at barn med SCID kan behandles og bli friske. I større internasjonale studier har en funnet at over 90 % av barn med SCID overlever ved tidlig diagnose, helst før de viser tegn på sykdommen. CMV infeksjon og andre infeksjoner kan komplisere benmargstransplantasjonen.

**Referanser:**

1. Stray-Pedersen, A., Abrahamsen, T.G., and Froland, S.S. (2000). Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 20, 477-485.
2. Barbaro, M., Ohlsson, A., Borte, S., Jonsson, S., Zetterstrom, R.H., King, J., Winiarski, J., von Döbeln, U., and Hammarstrom, L. (2017). Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol* 37, 51-60.
3. van der Spek, J., Groenwold, R.H., van der Burg, M., and van Montfrans, J.M. (2015). TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol* 35, 416-430.
4. Dorsey, M.J., Dvorak, C.C., Cowan, M.J., and Puck, J.M. (2017). Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J Allergy Clin Immunol* 139, 733-742.
5. Kwan, A., Church, J.A., Cowan, M.J., Agarwal, R., Kapoor, N., Kohn, D.B., Lewis, D.B., McGhee, S.A., Moore, T.B., Stiehm, E.R., et al. (2013). Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 132, 140-150.
6. Dorsey, M., and Puck, J. (2017). Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the US: Current Status and Approach to Management.. *Int. J. Neonatal Screen.* 3, 15