

# Novorozenecký screening těžké kombinované imunodeficiency (SCID) v České republice

## Neonatal screening of severe combined immunodeficiency (SCID) in the Czech Republic

ADAM KLOCPERK<sup>1,5</sup> A MARKÉTA BLOOMFIELD<sup>1,5</sup>, HELENA SCHNEIDEROVÁ<sup>2</sup>, EVA HLAVÁČKOVÁ<sup>3</sup>, MAREK TURNOVEC<sup>4</sup>, LUKÁŠ TICHÝ<sup>5</sup>, ZBYNĚK ČECH<sup>5</sup>, PETR CHRASTINA<sup>6</sup>, LENKA DVOŘÁKOVÁ<sup>6</sup>, KAROLÍNA PEŠKOVÁ<sup>6</sup>, RENATA FORMÁNKOVÁ<sup>7</sup>, MARCELA VLKOVÁ<sup>3,8</sup>, PETR BEJDÁK<sup>3</sup>, EVA FROŇKOVÁ<sup>7</sup>, TOMÁŠ KALINA<sup>7</sup>, DITA ŘÍČNÁ<sup>9</sup>, HANA GROMBIŘÍKOVÁ<sup>3,9</sup>, VIKTOR BÍLY<sup>3,9</sup>, PETR SEDLÁČEK<sup>7</sup>, JIŘÍ LITZMAN<sup>3,8</sup>, TOMÁŠ FREIBERGER<sup>3,9</sup>, ANNA ŠEDIVÁ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup> Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

<sup>3</sup> Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

<sup>4</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>5</sup> Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU, Brno

<sup>6</sup> Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>7</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>8</sup> Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>9</sup> Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

<sup>5</sup> Tito autoři přispěli ke vzniku článku stejnou měrou a sdílí první autorství

### SOUHRN

V letech 2022–2023 proběhl v České republice pilotní program rozšíření novorozeneckého screeningu o vyšetření těžké kombinované imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID) kvantifikací excizních DNA molekul TREC a KREC. Do screeningu se zapojilo >90% novorozenců a v průběhu dvou let tak bylo provedeno 198 675 vyšetření. Diagnostikováni byli 2 pacienti se SCID na podkladě *CD3E* deficiencie a atypického kompletního DiGeorgeova syndromu, a dalších 17 pacientů s různými vrozenými poruchami imunity. U pacientů se SCID umožnila jejich brzká identifikace screeningovým programem časnou genetickou diagnostiku a zahájení kauzální terapie transplantací hematopoetických buněk a transplantací thymu před dosažením čtvrtým měsícem života, čímž zlepšila jejich výslednou prognózu. U non SCID pacientů umožnila časná znalost jejich diagnózy adekvátní ambulantní sledování, režimová opatření, profylaxi a imunoglobulinovou substituční terapii, což minimalizovalo jejich následnou nemocnost. V návaznosti na úspěšný pilotní program byl screening SCID od 1. 1. 2024 začleněn do standardního novorozeneckého screeningu v České republice.

**Klíčová slova:** screening, SCID, těžká kombinovaná imunodeficiency, TREC, KREC

### SUMMARY

In the years 2022–2023, a pilot program was conducted in the Czech Republic to expand newborn screening to include testing for severe combined immunodeficiency (SCID) by quantifying TREC and KREC excision DNA molecules. Over 90% of newborns participated in the screening, and thus over the course of two years, 198 675 neonatal tests were performed. Two patients with SCID were diagnosed, one with *CD3E* deficiency and one with atypical complete DiGeorge syndrome, along with another 17 patients with various other non-SCID immunodeficiencies. For those identified with SCID, early identification through the screening program allowed for prompt genetic diagnosis and the initiation of causal therapy with hematopoietic cell transplantation and thymus transplantation before reaching 4 months of age, thus improving their overall prognosis. For non-SCID patients, early identification enabled individualised outpatient monitoring, regimental measures, and prophylactic therapy, which minimised their subsequent morbidity. Due to its success, the SCID screening program was incorporated into the standard newborn screening in the Czech Republic from January 1, 2024.

**Key words:** screening, SCID, severe combined immunodeficiency, TREC, KREC

### Úvod

Těžká kombinovaná imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID) představuje nejzávažnější formu vrozeného postižení imunitního systému s kompletní absencí centrálních regulátorů buněčné imunity, T lymfocytů. V případě, že není SCID včas diagnostikován, představuje pro pacienty zásadní ohrožení časným a závažným průběhem

infekčních onemocnění běžnými i oportunními patogeny, nejčastěji pak viry. Jediná možnost, jak zlepšit dlouhodobou prognózu pacientů, je kauzální terapie transplantací hematopoetických kmenových buněk, thymu, enzymová či genová terapie dle molekulární podstaty konkrétní formy onemocnění. Výslednou prognózu z největší míry ovlivňuje věk a infekční anamnéza pacienta v době transplantace, kdy věk vyšší než 3,5 měsíce a anamnéza již proběhnuvších infekcí

snížíže pětileté přežití z >90 % na cca 50 % (1). Novorozenecký screening představuje možnost, jak pacienty diagnostikovat v preklinickém stadiu onemocnění a zahájit přípravu ke kauzální terapii před akumulací komorbidit (2).

Z tohoto důvodu byly v posledních dvou dekadách v řadě zemí novorozenecké screeningové programy rozšířeny o vyšetření T receptorových excizních kroužků (T-cell receptor excision circle, TREC) metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR). Tyto malé cirkulární molekuly DNA vznikají v T lymfocytech v průběhu VDJ rekombinace v thymu a při následných buněčných děleních se již neduplikují. Jejich koncentrace v periferní krvi proto úzce koreluje s množstvím naivních T lymfocytů (3, 4), avšak na rozdíl od počtu T lymfocytů je lze detekovat i ze suché kapky krve na tzv. Guthrieho kartičce, na niž se odebírá krev novorozenců v již zavedených screeningových programech. Obdobnou metodou kvantifikující kappa rekombinační excizní kroužky (kappa recombination excision circle, KREC) lze pak ze stejného materiálu extrapolovat i přítomnost B lymfocytů. Většina zemí v současné době využívá při screeningu pouze TREC, čímž jsou úspěšně zachyceni pacienti s těžkými poruchami vývoje T lymfocytů, jako je např. SCID. Současná analýza TREC i KREC umožňuje zároveň diagnostiku vrozených agamaglobulinemií, jako je např. X-vázaná agamaglobulinemie (5–7). Přes senzitivitu až 100 % pro záchyt těžké kombinované imunodeficiencie (8) však negativní screening SCID neznamená, že u pacienta nemůže v průběhu života dojít k manifestaci imunologického onemocnění a nenahrazuje tedy při nápadně zvýšené či atypické nemocnosti pacienta vyšetření specializovaným imunologem.

### Metodika

Dne 1. 1. 2022 byl v České republice zahájen pilotní program rozšíření novorozeneckého screeningu o testování spinální muskulární atrofie (kvantifikací 7. exonu genu *SMN1*) a těžké kombinované imunodeficiencie (kvantifikací TREC a KREC). Pilotní program probíhal pod záštitou Koordinačního centra pro novorozenecký screening při Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, pověřeného Ministerstvem zdravotnictví ČR. Pilotní fáze rozšíření screeningového vyšetření byla dobrovolná, provázená podpisem informovaného souhlasu zákonného zástupce novorozence, a probíhala ve všech porodnických zařízeních v České republice. Materiál byl vyšetřován ve spádových screeningových laboratořích, tedy na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a v Centru molekulární biologie a genetiky ve Fakultní nemocnici v Brně. Počet kopií TREC/KREC byl normalizován dle počtu kopií referenčního genu *RPP30* na počet buněk. Za pozitivní nález bylo považováno <100 kopií TREC/KREC na 100 000 buněk. U nedonošených pacientů s porodní hmotností <1 500 g byl odběr opakován po 8–14 dnech či dosažení váhy 1 500 g. V případě nedosažení váhy 1 500 g ve věku 8–14 dní byl odběr opakován ještě jednou při dosažení této cílové hmotnosti.

V případě pozitivního výsledku bylo v laboratoři vyšetření opakováno z druhé suché kapky krve na téže odběrové kartičce. Pokud byl výsledek opět pozitivní a <10 kopií TREC/KREC byl urgentně hlášen klinickému pracovišti, tedy Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol v Praze, či Pediatrické klinice Fakultní nemocnice Brno. Pokud byl výsledek v rozmezí 10–100 kopií TREC/KREC, byl (ve většině případů) od porodnice či registrujícího praktického lékaře dítěte vyžádán kontrolní odběr (tzv. recall či rescreening). Pokud i ten byl pozitivní, tedy <100 kopií TREC/KREC, byl taktéž hlášen klinickému pracovišti.

Další postup byl vždy určován dle typu výsledku (tedy nízké TREC – suspektní SCID či jiná porucha vývoje T lymfocytů, či nízké KREC – suspektní agamaglobulinemie). Při nízkých TREC byli rodiče pacienta vyzváni k urgentní návštěvě klinického pracoviště, aby mohl být výsledek screeningového vyšetření verifikován citlivější a specifitější metodou průtokové cytometrie, která však vyžaduje odběr vzorku periferní krve pacienta. V případě nízkých KREC se předpokládalo, že pacient je chráněn transplacentárně přenesenými mateřskými protilátkami a návštěva nemocnice byla naplánována zpravidla s menší urgencí a možností zohlednění časové preference rodin.

Při první návštěvě na klinickém pracovišti byly z jednoho odběru fenotypizovány a kvantifikovány T i B lymfocyty pomocí cytometrických panelů vyvinutých k tomuto konkrétnímu účelu, které umožnily nejen stanovení počtu T lymfocytů, ale i zastoupení non alfa/beta T lymfocytů a zejména odlišení naivních vs. paměťových buněk a jejich aktivační status. Odlišení naivních neaktivovaných T lymfocytů od paměťových aktivovaných T lymfocytů je klíčové pro diagnostiku „leaky“ SCID onemocnění s reziduální produkcí oligoklonálních T lymfocytů v rámci tzv. Omennova syndromu, dále pro identifikaci materno-fetálního engraftmentu, a konečně pro některé závažné formy kombinovaných imunodeficiencí, jako jsou např. Wiskottův-Aldrichův syndrom či ZAP70 deficiencie (9). V těchto případech můžeme detekovat až normální počty T lymfocytů, které však pacienta adekvátně nechrání. Součástí vyšetření bylo též stanovení sérologického cytomegalovirového (CMV) statutu matky pro případnou kontraindikaci kojení v případě potvrzení diagnózy SCID.

Diagnosticky zásadní byl odběr krve pacienta, matky i otce k izolaci DNA, která byla v případě potvrzení abnormálního nálezu cytometrickým vyšetřením odeslána ke genetické analýze. Volba genetického vyšetření probíhala ve spolupráci s klinickým genetikem a dle typu patologie určeného výsledkem cytometrického vyšetření, např. vyšetření genu *RAG1/RAG2* pro T-B-NK+, *IL7RA* pro T-B+NK+ či *IL2RG* pro T-B+NK – formu SCID, vyšetření *BTK* v případě chlapce s nízkými B lymfocyty či vyšetření mikrodelece 22q11.2 v případě dítěte s vrozenými vadami svědčícími pro DiGeorgeův syndrom. V ostatních případech či tehdy, kdy primární vyšetření diagnózu nepotvrdilo, byl u většiny pacientů v Centru kardiiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně vyšetřen panel genů asociovaných s vrozenými poruchami imunity, s vyhodnocením genů zodpovědných za SCID a agamaglobulinemii.

## Výsledky a diskuse

V průběhu pilotního programu, který proběhl mezi 1. 1. 2022 a 31. 12. 2023, bylo provedeno celkem 198 675 vyšetření (128 694 v Praze, 69 981 v Brně) a do klinických center bylo referováno 58 pacientů. Počty vyšetření, opakovaných odběrů (recallů, re-screeningů) a počty pacientů referovaných jednotlivým pracovištím shrnuje obr. 1. Kombinace výsledků kvantifikace TREC a KREC a k nim vedoucí diagnózy shrnuje tab. 1.

**Tab. 1:** Příčiny pozitivního screeningu SCID v průběhu pilotního programu v letech 2022–2023 (8V době publikace)

<b>Nízké TREC, normální KREC</b>	<b>21×</b>
SCID ( <i>CD3E</i> )	1×
SCID (atypický kompletní DiGeorgeův syndrom)	1×
DiGeorgeův syndrom parciální	5×
Parciální athymie ( <i>TBX1</i> )	1×
Parciální athymie ( <i>FOXP1</i> )	1×
Komplexní chromozomální vada	1×
Nedonošenost	6×
Perinatální infekce	3×
T lymfocytopenie nejasné etiologie <sup>5</sup>	2×
<b>Nízké KREC, normální TREC</b>	<b>33×</b>
X-vázaná agamaglobulinemie ( <i>BTK</i> )	5×
Autozomálně recesivní agamaglobulinemie ( <i>IgLL1</i> )	3×
Autozomálně dominantní agamaglobulinemie ( <i>TCF3</i> )	1×
Intrauterinní expozice medikaci matky	12×
Nedonošenost	3×
Perinatální infekce	1×
Příčina pozitivního screeningu nejasná, při vyšetření cytometricky bez B lymfopenie	2×
B lymfocytopenie nejasné etiologie <sup>5</sup>	6×
<b>Nízké TREC, nízké KREC</b>	<b>4×</b>
DiGeorgeův syndrom parciální	1×
Intrauterinní expozice medikaci matky	1×
Perinatální infekce	1×
Nedonošenost	1×

Výsledky a zkušenosti z pilotního programu v ČR přinesly řadu důležitých zjištění. Prvním z nepochybně pozitivních aspektů byl vysoký zájem rodičů o dobrovolné zařazení novorozenců do screeningového programu. Celkový počet živě narozených dětí byl v letech 2022 a 2023 souhrnně cca 192 000 (10), do pilotní fáze screeningu bylo tedy zařazeno >90 % všech novorozenců.

Dalším očekávaným výsledkem bylo zpřesnění incidence jednotlivých onemocnění. Skutečná incidence/prevalence onemocnění SCID ani vrozených agamaglobulinemií v ČR není známá. Odhadovaná incidence onemocnění SCID byla před érou screeningu obdobně jako v okolních evropských zemích a USA cca 1:100 000. Výsledky pilotního programu naznačily, že by incidence SCID v ČR mohla být vyšší (2 zjištění pacienti odpovídají incidenci

1:89 000), obdobně jako v jiných zemích světa, kde se zavedením screeningu incidence dle očekávání stoupla, např. v Německu na 1:54 000 (11), ve Francii na 1:63 000 (12, 13), ve Švédsku na 1:39 000 (12), ve Švýcarsku dokonce 1:25 000 (14) a v USA 1:66 000 (15). Nicméně, vzhledem k malým číslům, s nimiž pracujeme, může snadno dojít ke zkreslení a pro tyto závěry je nezbytné získat dlouhodobější data. Vzhledem k vynikající výkonnosti použitých testovacích algoritmů (opakovaně prokazována 100% senzitivita TREC); (8, 14) se nedomníváme, že by důvodem pozorovaného nižšího zachytu SCID v ČR oproti ostatním zemím byla existence falešně negativních výsledků. V průběhu pilotního programu nebylo dle dat regionálních center v ČR diagnostikováno žádné dítě s některým z testovaných onemocnění, falešná negativita tedy byla nulová.

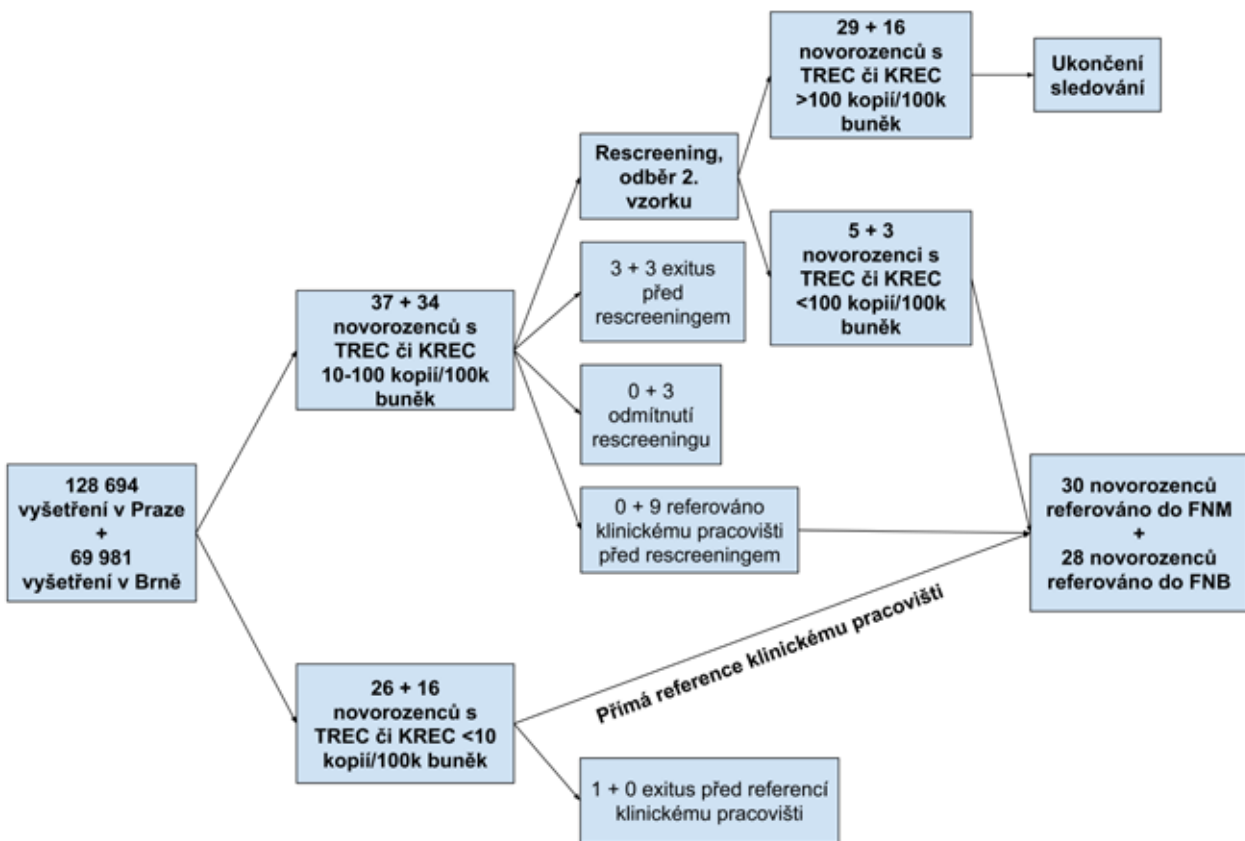
Těžká kombinovaná imunodeficeience jako primární outcome screeningového programu byla diagnostikována u dvou pacientů. První pacient nesl ztrátovou mutaci v genu *CD3E* kódujícím řetězec CD3-epsilon, nepostradatelnou součást CD3-TCR komplexu, která vedla k obrazu T-B+NK+ SCID. Pacient podstoupil transplantaci hematopoetických kmenových buněk na transplantacní jednotce Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol. Obdobný laboratorní obraz T-B+NK+ SCID byl u druhého pacienta způsoben dekompenzovaným diabetem matky v prvním trimestru těhotenství, který je v evropské populaci vzácnou příčinou kompletního DiGeorgeova syndromu (genetické příčiny byly u pacienta vyloučeny). Pacient podstoupil transplantaci thymu v Great Ormond Street Hospital ve Spojeném království.

Obdobně jako program novorozeneckého screeningu zvýšil diagnostikovanou incidenci SCID, tak i počet screeninem identifikovaných případů vrozené agamaglobulinemie byl nečekaně vysoký – 9 zachycených pacientů (5× X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinemie, 3× deficit *IgLL1* a 1× deficit *TCF3*) by odpovídalo incidenci 1:20 000, což je výrazný vzestup oproti dříve udávané incidenci 1–2:100 000. Protože zemí využívajících při screeningu současné stanovení KREC je podstatně méně, je srovnání omezené. Dostupné jsou například výsledky ze Švédska (1:30 000); (16), Švýcarska (1:50 000); (nepublikovaná data) či Ukrajiny (0:10 000; (17)). Zajímavé je, že screeninem byly v ČR vůbec poprvé identifikováni pacienti s jinými formami vrozené agamaglobulinemie, než je X-vázaná agamaglobulinemie.

Dalšími geneticky definovanými onemocněními diagnostikovanými v rámci screeningu byli pacienti s parciálním DiGeorgeovým syndromem na podkladě mikrodelece 22q11.2 a dva pacienti se středně těžkou až těžkou T lymfopenií způsobenou patogenními mutacemi v genech *FOXP1* a *TBX1*. Tyto geny známe i jako příčinu kompletní athymie s obrazem T-B+NK+ SCID (18, 19), nicméně u obou screeninem zachycených pacientů byly v cirkulaci naivní T lymfocyty schopny proliferace detekovány, jedná se tedy o nekompletně penetrantní nálezy.

Celkem bylo v průběhu screeningu identifikováno 19 vrozených poruch imunity definovaných podle aktuálně platné klasifikace (20); tab. 1. Jedná se tedy o celkovou incidenci screeninem diagnostikovaných primárních imunodeficiencí 1:10 000.

Ostatní abnormální výsledky TREC/KREC se vyskytly u předčasně narozených dětí (10×), dětí intrauterinně exponovaných medikaci matky (13×, ve většině případů



Obr. 1: Počty otestovaných a dále vyšetřovaných vzorků/novorozenců

šlo o azathioprin, u jednoho dítěte o antiepileptika levitiracetam a lamotrigin), dále v souvislosti s infekcí (5×) a u jednoho pacienta s komplexní chromozomální aberrací. Dva pacienti s nízkými TREC a T lymfopenií nemají v době publikace článku ještě uzavřenou genetickou diagnostiku, stejně jako 6 pacientů s nízkými KREC a B lymfopenií. U dvou pacientů nebylo nalezeno uspokojivé vysvětlení screeningového výsledku s nízkými KREC, neboť při klinickém vyšetření již měli cytometrickým vyšetřením potvrzen adekvátní počet B lymfocytů.

Jedním z nejdůležitějších výkonnostních parametrů jakéhokoliv screeningového programu je snížení mortality a morbidity. Přestože již předchozí zkušenosti naznačovaly zlepšení prognózy pacientů zachycených screeningem, jednoznačné potvrzení přinesla v roce 2023 studie srovnávající dlouhodobé přežití pacientů transplantovaných pro SCID diagnostikovaných na základě klinického stavu a na základě screeningu, kdy celkové pětileté přežití bylo 79,9% v první skupině a 92,5% ve skupině druhé (21). Obdobně zlepšení prognózy naznačují i zkušenosti s pacienty po transplantaci thymu (22), což dále konzistentně podporuje racionalitu plošné implementace vyšetření vrozených poruch imunity do novorozeneckých screeningových programů. U dětí zachycených pilotním programem popisovaným v tomto článku byly použity následující intervence: transplantace hematopoetických buněk 1krát, transplantace thymu 1krát, imunoglobulinová substituční léčba, profylaktická antimikrobiální terapie, individualizovaná očkovací schémata, režimová opatření a individuální fyzioterapie. Žádné z dětí s potvrzenou screenovanou diagnózou nezemřelo, žádné z dětí s agamaglobulinemií

neprodělalo k lednu 2024 závažnou infekční komplikaci. Exaktní vyhodnocení přínosu časně diagnózy na prognózu pacientů v českých podmínkách však umožní až postupně získávaná dlouhodobá data.

## Závěr

Zavedením screeningu těžké kombinované imunodeficiencie a potažmo dalších závažných poruch imunity se Česká republika zařadila 1. ledna 2024 mezi více než 35 zemí světa, která tato onemocnění screeningem vyhledávají. Data z pilotního dvouletého programu potvrzují vysokou senzitivitu použitých testů a demonstrují efektivitu celého metodického aparátu. V průběhu dvou let bylo v rámci screeningu diagnostikováno 19 pacientů s klasifikovatelnými primárními poruchami imunity, což umožnilo časně nastavení symptomatické, profylaktické i kauzální terapie a zásadním způsobem prohloubilo a rozšířilo naše zkušenosti s péčí o pacienty s již známými i novými diagnózami. Zavedení novorozeneckého screeningu závažných poruch imunity v České republice je tak zásadním úspěchem pro pacienty i odborníky.

## Poděkování

Úspěšná implementace nové metody a organizace novorozeneckého screeningu vyžaduje nemalé úsilí při spolupráci klinických i laboratorních pracovišť soustředěných při dvou centrech v Čechách a na Moravě. Děkujeme také našim pacientům a jejich rodinám. AK a AŠ byli podpořeni grantem NU23-05-00097, HG a VB byli podpořeni grantem MŠMT MUNI/A/1098/2022.

**Prohlášení o střetu zájmu:**

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou nebo laboratorní firmou.

**LITERATURA**

- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014; 371:434-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401177>
- Dorsey M, Puck J. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in the US: Current status and approach to management. *Int J Neonatal Screen* 2017; 3(2):15. <https://doi.org/10.3390/ijns3020015>
- Adams SP, Kricke S, Ralph E, et al. A comparison of TRECs and flow cytometry for naive T cell quantification. *Clin Exp Immunol* 2018; 191:198-202.
- Garcia-Prat M, Álvarez-Sierra D, Aguiló-Cucurull A, et al. Extended immunophenotyping reference values in a healthy pediatric population. *Cytometry B Clin Cytom* 2018. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21728>
- 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(1):51-60. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>
- Gizewska M, Durda K, Winter T, et al. Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the Polish-German transborder area: Experience from the first 14 months of collaboration. *Front Immunol* 2020; 11:1948. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01948>
- Trück J, Prader S, Natalucci G, et al. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay – management recommendations. *Swiss Med Wkly* 2020; 150:w20254. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2020.20254>
- van der Spek J, Groenwold RHH, van der Burg M, et al. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: A systematic review. *J Clin Immunol* 2015; 35(4):416-30. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0152-6>
- van der Burg M, Kalina T, Perez-Andres M, et al. The EuroFlow PID orientation tube for flow cytometric diagnostic screening of primary immunodeficiencies of the lymphoid system. *Front Immunol* 2019; 10:246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00246>
- Pohyb obyvatelstva – rok 2022. Pohyb obyvatelstva – rok 2022 n.d. Praha: ČSÚ, 2023. <https://www.czso.cz/csu/czso/cri/pohyb-obyvatelstva-rok-2022> (accessed January 26, 2024).
- Speckmann C, Nennstiel U, Hönig M, et al. Prospective newborn screening for SCID in Germany: A First analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol* 2023; 43(5):965-78. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01450-6>
- Göngrich C, Ekwall O, Sundin M, et al. First year of TREC-based National SCID screening in Sweden. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7(3):59. <https://doi.org/10.3390/ijns7030059>
- Audrain MAP, Léger AJC, Héumont 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(7):778-86. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0550-7>
- Soomann M, Prader S, Pinto Monteiro A, et al. Reducing mortality and morbidity in children with severe combined immunodeficiency in Switzerland: the role of newborn screening. *J Clin Immunol* 2024; 44(1):39. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01640-2>
- Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev* 2019; 287(1):241-252. <https://doi.org/10.1111/imr.12729>
- Zetterström RH, Barbaro M, Ohlsson A, et al. Newborn screening for primary immune deficiencies with a TREC/KREC/ACTB Triplex Assay – A three-year pilot study in Sweden. *International Journal of Neonatal Screening* 2017; 3(2):11. <https://doi.org/10.3390/ijns3020011>
- Boyarchuk O, Yarema N, Kravets V, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: The results of the first pilot TREC and KREC study in Ukraine with involving of 10,350 neonates. *Front Immunol* 2022; 13:999664. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999664>
- Kreins AY, Maio S, Dhalla F. Inborn errors of thymic stromal cell development and function. *Semin Immunopathol* 2021; 43(1):85-100. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00826-9>
- Bosticardo M, Yamazaki Y, Cowan J, et al. Heterozygous FOXP1 variants cause low TRECs and severe T cell lymphopenia, revealing a crucial role of FOXP1 in supporting early thymopoiesis. *Am J Hum Genet* 2019; 105(3):549-61. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.014>
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2022; 42(7):1508-20. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>
- Thakar MS, Logan BR, Puck JM, et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet* 2023; 402:129-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00731-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00731-6)
- Howley E, Golwala Z, Buckland M, et al. Impact of newborn screening for SCID on the management of congenital athymia. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153(1):330-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.031>

MUDr. Adam Klocperk, Ph.D.  
Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5  
e-mail: adam.klocperk@fnmotol.cz

Obdrženo: 28. 2. 2024  
Revidováno: 8. 3. 2024  
Přijato k tisku: 25. 3. 2024